



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

**ESTUDIO MEDIANTE ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA
TRANSCRANEAL DEL CEREBELO Y DE LA CORTEZA
PARIETAL POSTERIOR EN LA DISTONÍA PRIMARIA
CERVICAL**

Tesis doctoral

Paolo Porcacchia

D. Pablo Mir Rivera, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla

CERTIFICA:

Que la memoria del trabajo titulada “Estudio mediante estimulación magnética transcraneal del cerebelo y de la corteza parietal posterior en la distonía primaria cervical” elaborado por Paolo Porcacchia, Licenciado en Medicina, ha sido realizada bajo su dirección y cumple las condiciones exigidas para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla.

Para que así conste, firma la presente en Sevilla, a 22 de Mayo 2017

Fdo.: D. Pablo Mir Rivera

AGRADECIMIENTOS

A todas las personas que han participado en los experimentos. Gracias a su tiempo y paciencia ha sido posible todo esto.

Agradecer a mi director de tesis, Pablo Mir, por la oportunidad que me ha dado de realizar este trabajo, por el entusiasmo y la voluntad que acompañan su actividad y que hacen el camino mucho más fácil.

A todos los compañeros del laboratorio 104. Cito algunos: Paco con el que empecé los estudios de estimulación magnética; Paloma, María Adilia, Mercedes por la ayuda en los estudios; Ismael, Juanfran, Antonio por la ayuda y las sugerencias recibidas en los análisis; Fátima, Maite, Silvia por la parte clínica, Piluca, Inma, Marta por la labor en el laboratorio.

Agradecer a mi familia. A mis padres por el apoyo recibido y el esfuerzo que han realizado en mi educación. A mi familia en el sentido más amplio, extendida nada menos que en dos países, cuyas palabras y ejemplos siguen siendo puntos de referencias para orientarme.

A Maricarmen, María y Alberto.

ÍNDICE	
ÍNDICE DE FIGURAS	p. VII
ABREVIATURAS	p. XI
I. INTRODUCCIÓN	
I.1. Distonía	p. 1
I.1.1. Fisiopatología de la distonía	p. 3
I.1.2. El cerebelo en la fisiopatología de la distonía	p. 6
I.1.3. La corteza parietal en la fisiopatología de la distonía	p. 8
I.2. La estimulación magnética transcraneal como herramienta de estudio	p. 10
II. HIPÓTESIS	p. 19
III. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	p. 21
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	
IV.1. Conectividad entre cerebelo y corteza motora primaria	
IV.1.1. Sujetos	p. 23
IV.1.2. Diseño experimental	p. 25
IV.1.3. Excitabilidad cortical. Potenciales evocados motores.	p. 26
IV.1.4. Inhibición intra-cortical a intervalo corto y facilitación intra-cortical	p. 26
IV.1.5. Inhibición cerebelo-cortical	p. 27
IV.1.6. Estimulación repetitiva	p. 28

IV.2. Conectividad entre corteza parietal posterior y corteza motora primaria (<i><u>este trabajo está publicado: apéndice III</u></i>)	
IV.2.1. Sujetos	p. 29
IV.2.2. Estudio de la conectividad entre corteza parietal posterior y corteza motora primaria mediante estimulación magnética	p. 31
IV.2.3. Tiempo de reacción	p. 34
IV.3. Análisis estadístico	p. 35

V. RESULTADOS

V.1. Conectividad entre cerebelo y corteza motora primaria	
V.1.1. Datos demográficos e intensidades de la estimulación magnética	p. 38
V.1.2. Inhibición intra-cortical a intervalo corto y facilitación intra-cortical	p. 38
V.1.3. Inhibición cerebelo-cortical	p. 38
V.1.4. Estimulación repetitiva cerebelosa tipo iTBS	p. 42
V.1.5. Estimulación repetitiva cerebelosa tipo cTBS	p. 48
V.2. Conectividad entre corteza parietal posterior y corteza motora primaria	
V.2.1 Datos demográficos e intensidades de la estimulación magnética	p. 54
V.2.2. Conectividad entre corteza parietal posterior y corteza motora primaria	p. 54

V.2.3. Tiempo de reacción	p. 56
VI. DISCUSIÓN	
VI.1. Conectividad entre cerebelo y corteza motora primaria	p. 63
VI.2. Conectividad entre corteza parietal posterior y corteza motora primaria	p. 70
VII. CONCLUSIONES	p. 75
VIII. BIBLIOGRAFÍA	p. 77
APÉNDICE	
APÉNDICE I. Escala para la evaluación de las Distonías (AIMS) – Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento	
APÉNDICE II. Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)	
APÉNDICE III. Porcacchia P, Palomar FJ, Cáceres-Redondo MT, Huertas-Fernández I, Martín-Rodríguez JF, Carrillo F, Koch G, Mir P. Parieto-motor cortical dysfunction in primary cervical dystonia. Brain Stimul. 2014;7(5):650-7.	

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1:** Campos eléctrico y magnético generados por la bobina de estimulación magnética. p. 11
- Figura 2:** Bobinas de estimulación, circular y en figura de ocho, y campos electromagnéticos inducidos. p. 12
- Figura 3:** Estimulación magnética y registro del potencial evocado motor. p. 13
- Figura 4:** Registro con electrodos de superficie sobre el primer interóseo dorsal del potencial evocado motor. p. 14
- Figura 5:** Pares de pulsos: estímulo condicionante y estímulo Test sobre área motora primaria. p. 15
- Figura 6:** Estímulo condicionante sobre cerebelo y estímulo Test sobre área motora primaria. p. 16
- Figura 7:** iTBS y cTBS. p. 17
- Figura 8.** Interacción parieto-motora y estudio del tiempo de reacción. p. 33
- Figuras 9:** SICI/ICF y CBI en condiciones basales.

Figura 9A: Inhibición intra-cortical a intervalo corto/facilitación intra-cortical (SICI/ICF) en condiciones basales, antes de la estimulación repetitiva. p. 40

Figura 9B: Inhibición cerebelo-cortical (CBI) en condiciones basales, antes de la estimulación repetitiva. p. 41

Figuras 10: Efectos de la iTBS cerebelosa sobre la excitabilidad cortical, los circuitos intra-corticales y la inhibición cerebelo-motora.

Figura 10 A: Efectos de la iTBS cerebelosa sobre la excitabilidad cortical (protocolo 20 Test). p. 43

Figura 10 B: Efectos de la iTBS cerebelosa sobre los circuitos intra-corticales en el grupo de controles (protocolo SICI/ICF). p. 44

Figura 10 C: Efectos de la iTBS cerebelosa sobre los circuitos intra-corticales en el grupo de pacientes (protocolo SICI/ICF). p. 45

Figura 10 D: Efectos de la iTBS cerebelosa sobre la inhibición cerebelo-motora (CBI) en el grupo de controles. p. 46

Figura 10 E: Efectos de la iTBS cerebelosa sobre la inhibición cerebelo-motora (CBI) en el grupo de pacientes. p. 47

Figuras 11: Efectos de la cTBS cerebelosa sobre la excitabilidad cortical, los circuitos intra-corticales y la inhibición cerebelo-motora.

Figura 11 A: Efectos de la cTBS cerebelosa sobre la excitabilidad cortical (protocolo 20 Test). p. 49

Figura 11 B: Efectos de la cTBS cerebelosa sobre los circuitos intra-corticales en el grupo de controles (protocolo SICI/ICF). p. 50

Figura 11 C: Efectos de la cTBS cerebelosa sobre los circuitos intra-corticales en el grupo de pacientes (protocolo SICI/ICF). p. 51

Figura 11 D: Efectos de la cTBS cerebelosa sobre la inhibición cerebello-motora (CBI) en el grupo de controles. p. 52

Figura 11 E: Efectos de la cTBS cerebelosa sobre la inhibición cerebello-motora (CBI) en el grupo de pacientes. p. 53

Figura 12. Interacción parieto-motora, con estímulo condicionante parietal al 90% del umbral motor de reposo. p. 55

Figuras 13: Tiempo de reacción y tiempo de movimiento y relación con la amplitud del potencial evocado motor en los movimientos hacia la izquierda.

Figura 13 A. Movimientos hacia la izquierda. Tiempo de reacción y tiempo de movimiento. p. 57

Figura 13 B. Relación entre el tiempo de reacción en los movimientos hacia la izquierda y la amplitud del potencial evocado motor. p. 58

Figura 13 C. Relación entre el tiempo de movimiento en los movimientos hacia la izquierda y la amplitud del potencial evocado motor. p. 59

Figuras 14: Tiempo de reacción y tiempo de movimiento y relación con la amplitud del potencial evocado motor en los movimientos hacia la derecha.

Figura 14 A. Movimientos hacia la derecha. Tiempo de reacción y tiempo de movimiento. p. 60

Figura 14 B. Relación entre el tiempo de reacción en los movimientos hacia la derecha y la amplitud del potencial evocado motor. p. 61

Figura 14 C. Relación entre el tiempo de movimiento en los movimientos hacia la derecha y la amplitud del potencial evocado motor p. 62

ABREVIATURAS

CBI: inhibición cerebelo-cortical

ISI: intervalo inter-estímulo

MEP: potencial evocado motor

SICI/ICF: inhibición intra-cortical a intervalo corto y facilitación intra-cortical

TBS: Theta Burst Stimulation

cTBS: Theta Burst Stimulation continua

iTBS: Theta Burst Stimulation intermitente

I.INTRODUCCIÓN

I.1. Distonía

La distonía es un trastorno del movimiento caracterizado por contracciones musculares mantenidas, movimientos repetidos de torsión y posturas anómalas del tronco, del cuello, de la cara, de los brazos o de las piernas. Los movimientos distónicos son el resultado de una contracción involuntaria y concomitante de músculos agonistas y antagonistas, que puede también dar lugar a un aumento de contracción de la musculatura adyacente.

Existen diferentes clasificaciones de la distonía basadas en la distribución topográfica, la edad de inicio, la causa etiológica o la genética.

En cuanto a la distribución topográfica (Bressman 2004) puede distinguirse una distonía focal si afecta a una única región corporal; segmentaria si afecta a dos o más regiones adyacentes; multifocal si afecta a dos o más regiones no adyacentes; generalizada si afecta a una o a las dos piernas más el tronco más otra región y una hemidistonía si afecta a brazo y pierna ipsilateral.

La edad de inicio es también importante porque cuando la distonía se presenta en la niñez o en la adolescencia suele progresar desde una forma focal a una forma generalizada, mientras que cuando aparece después de los 25 años es más frecuente que se quede localizada.

La clasificación etiológica incluye las formas primarias, secundarias, los síndromes de distonía-plus y las distonías paroxísticas (Fahn et al. 1998). En las formas primarias no hay ninguna otra alteración neurológica o causa conocida. Las formas primarias incluyen las distonías generalizadas y las focales. En las formas secundarias hay evidencia de una causa, en términos cronológicos y fisiopatológicos. La causa puede ser

una enfermedad neuro-heredo-degenerativa (enfermedad de Wilson, algunas formas de parkinsonismo, enfermedad de Huntington, trastornos lisosomiales, algunas enfermedades mitocondriales..), un medicamento (levodopa, agonistas dopaminérgicos, antipsicóticos..), una lesión estructural adquirida (hemorragia, infarto, anoxia, trauma, tumores... sobre todo de los ganglios basales). Los síndromes distonía-plus no están asociados a un trastorno neurodegenerativo pero sí se asocian a otros signos neurológicos, como un parkinsonismo en la distonía que responde a la dopamina, o el mioclonus en el síndrome mioclonus-distonía. Finalmente se ha descrito una forma muy infrecuente de distonía paroxística, con episodios distónicos, sin otra alteración o signo neurológico y con intervalos de tiempo libres de enfermedad.

La clasificación genética incluye al menos 13 loci (DYT1-DYT13), con penetrancia y transmisión variable (dominante, recesiva, ligada al X) (de Carvalho et al. 2002, Nemeth 2002).

La prevalencia estimada de la distonía varía según la serie. La prevalencia de la distonía primaria con inicio precoz se ha calculado entre 0,7 y 50 por millón (Defazio et al. 2004). Cuando se incluye una población mayor la prevalencia oscila entre 30 y más de 7000 por millón, en personas con más de 50 años (Li et al. 1985, Muller et al. 2002). Entre las primarias, las distonías focales son diez veces más frecuentes de las generalizadas, siendo la distonía cervical la distonía focal más frecuente.

No existe en la actualidad un tratamiento específico para la distonía, excepto en las formas que responden a levodopa o en algunos casos de formas secundarias como para la enfermedad de Wilson. Se utilizan varios tratamientos farmacológicos como los anticolinérgicos, benzodiacepinas, baclofeno, con resultados variables. Está extendido el uso de toxina botulínica inyectada en los músculos distónicos además de terapias

físicas para evitar contracturas. En casos seleccionados se puede recurrir a la neurocirugía estereotáctica para la estimulación cerebral profunda del globo pálido.

I.1.1. Fisiopatología de la distonía.

La fisiopatología de la distonía no se conoce todavía completamente. Probablemente uno de los mecanismos principales implicados es una falta de inhibición en varios niveles del sistema nervioso central (Hallet 2004), que sería responsable de un aumento del tiempo de contracción muscular y de un aumento de contracción de los músculos no directamente implicados en una tarea motora específica. Esa falta de inhibición ha sido demostrada a nivel de la médula espinal, del tronco y de la corteza cerebral (Hallet 2011). La inhibición recíproca durante el movimiento está reducida a nivel de la médula espinal en distintos tipos de distonía (Nakashima et al. 1989) y contribuiría a una co-contracción de los músculos agonistas y antagonistas

Las áreas sensitivas, el procesamiento de la información sensitiva y la integración sensitivo-motora pueden estar alterados en algunas formas de distonía (Molloy et al. 2003, Abbruzzese et al. 2001, Bäumer et al. 2007). La importancia de los sistemas sensitivos en la distonía se conoce desde hace tiempo por la evidencia clínica de gestos o trucos sensitivos (por ej. tocarse la barbilla en algunos casos de distonía facio-cervical) capaces de suprimir el movimiento distónico. La discriminación somatosensorial temporal y espacial está alterada (Sanger et al. 2001) y podría estar en relación con la severidad de la enfermedad (Molloy et al. 2003, Fiorio et al. 2003). A nivel muscular, en los pacientes con espasmo del escribiente, los husos neuromusculares podrían contribuir a la inducción de posturas distónicas por vibraciones y el bloqueo anestésico de las fibras aferentes reduciría estas posturas (Grünewald et al. 1997).

Estudios neurofisiológicos y con imágenes funcionales han demostrado una alteración de algunos parámetros de excitabilidad cortical. Estudios con estimulación magnética transcraneal han observado una reducción del periodo de silencio en pacientes con distonía cervical y focal de la mano, en comparación con los controles (Rona et al. 1998). Esta evidencia apoya la hipótesis de un aumento global de la excitabilidad cortical en distonía, y que probablemente no se limita a las áreas sensitivo-motoras sino que sería más difusa (Carbon et al. 2010). La inhibición intra-cortical está alterada en pacientes con distonía focal de la mano, tanto en la mano con movimientos distónicos como en la otra (Ridding et al. 1995) y también en otros tipos de distonía (Espay et al. 2006, Edwards et al. 2003). Este hallazgo podría estar en relación con la inhibición colateral, un mecanismo que permite “silenciar” los músculos no implicados en un movimiento específico y que influye en la precisión del mismo. Este mecanismo, de inhibición colateral, se ha visto alterado en pacientes con espasmo del escribiente (Sohn y Hallet 2004). Una de las hipótesis, para explicar los cambios de la excitabilidad cortical descritos, es una disminución de la aferencia inhibitoria desde los ganglios basales hacia la corteza (Hallet 2011).

El circuito de los ganglios basales estaría involucrado (Gernert et al. 2002), y los efectos terapéuticos de la estimulación cerebral profunda (Vidailhet et al. 2005) hacen de estos circuitos un punto clave en la fisiopatología de la distonía. Algunas proyecciones tálamo-corticales desde los ganglios basales tienen un control inhibitorio sobre la corteza. Cambios de la actividad neuronal del globo pálido, a través de las proyecciones tálamo-corticales, serían capaces de alterar la actividad cortical (Vitek 2002).

Los cambios descritos, así como las inter-relaciones morfológicas y funcionales entre varias estructuras, han hecho posible la formulación del concepto de una

reorganización cortical. En primates, en casos de distonía provocada por movimientos repetitivos de la mano, se ha observado una distorsión de la representación somatotópica de la corteza somatosensorial, con una superposición de las áreas relativas a los distintos dedos (Hallet 2011). Cambios en la organización funcional de la corteza motora primaria han sido observados también en pacientes con espasmos del escribiente y en distonía cervical (Thickbroom et al. 2003) y, al menos en parte, en relación con las aferencias musculares. La connotación de la reorganización cortical, si sea fisiológica o patológica es, en ocasiones, difícil de establecer. El “substrato cortical” de la habilidad motora fina de un músico es una reorganización sensitivo-motora con un aumento del área dedicada a la integración espacial (Rosenkranz et al. 2009), sin embargo en músicos con distonía este aumento es todavía mayor que en músicos sin distonía y podría alterar, en lugar de mejorar, el control motor. En este caso, jugarían también un papel significativo las aferencias periféricas, ya que un entrenamiento propioceptivo es capaz de modificar la reorganización cortical.

La reorganización es un concepto en estrecha relación con el concepto de plasticidad, en otras palabras con la capacidad de los circuitos neuronales de cambiar el estado de conectividad, desde el punto de vista morfológico y funcional. El hecho de que movimientos repetitivos o una estimulación sensitiva excesiva puedan provocar, en los pacientes, movimientos distónicos, apoya la hipótesis de una plasticidad alterada. Los resultados de los protocolos con estimulación magnética y eléctrica (“paired associative stimulation-PAS”) que producen cambios similares a una potenciación a largo plazo, han confirmado una plasticidad cortical alterada en pacientes con espasmo del escribiente (Quartarone et al. 2003) y con blefaroespasma (Quartarone et al. 2006). El hallazgo de la alterada plasticidad cortical en portadores sintomáticos de la mutación

DYT1 y no en los portadores asintomático perfila un papel de la plasticidad en la patogénesis de la distonía (Edwards et al. 2006).

En los últimos años se ha ampliado el horizonte de las posibles áreas vinculadas a la distonía y la finalidad del presente trabajo es de estudiar dos de las estructuras objeto de un creciente interés, que son el cerebelo y la corteza parietal posterior.

I.1.2. El cerebelo en la fisiopatología de la distonía

Desde el punto de vista fisiológico, el cerebelo interviene en la coordinación y el control de los movimientos. Inter-actúa con la corteza pre-frontal y parietal posterior para la integración cognitiva y visuo-espacial, con los ganglios basales y está involucrado en el aprendizaje de paradigmas motores. Por estos motivos se está estudiando el papel de esta estructura en los trastornos del movimiento, como en la distonía.

Se sabe, por ejemplo, que el cerebelo está implicado en algunas formas de distonía secundaria (LeDoux y Brady 2003) y que pacientes con enfermedades degenerativas cerebelosas (algunos tipos de atrofia espino cerebelosa) pueden presentar distonía como parte del fenotipo (Münchau et al. 1999).

Aunque en la distonía primaria no existen signos cerebelosos en la exploración clínica, existen datos que involucran el cerebelo en su fisiopatología. En estudios sobre el control motor de movimientos simples de tipo balísticos se ha identificado un característico patrón electromiográfico de tipo trifásico (Berardelli et al. 1996). En los pacientes distónicos se ha descrito un aumento anormal de la duración del primer componente del músculo agonista, y que podría depender también de un defecto de integración en estructuras como el cerebelo (Pelosin et al. 2009).

En modelos animales, la inyección de ácido kaínico en el vermis cerebeloso, provoca posturas distónicas en tronco y extremidades, mientras que los ratones transgénicos sin células de Purkinje mostraban menor severidad de la distonía (Pizoli et al. 2002). Otros experimentos, también en animales, han confirmado la relación entre células de Purkinje y severidad de los episodios distónicos (Chen et al. 2009, Song et al. 2014).

Estudios de imágenes en humanos muestran como una alteración de las fibras cerebelo-tálamo-corticales (vía de salida de la información desde el cerebelo hacia la corteza cerebral) estaba presente en los portadores de las mutaciones para la distonía DYT1 y DYT6 (Argyelan et al. 2009). Estudios con resonancia magnética de alta resolución han demostrado cambios de la densidad de la sustancia gris cerebelosa en pacientes con distonía cervical (Draganski et al. 2003).

Algunos autores han estudiado el papel de cerebelo desde un punto de vista neurofisiológico. Protocolos con el reflejo de parpadeo se han utilizado para el estudio del cerebelo y de los circuitos asociados y se ha demostrado una alteración en la distonía primaria focal (Teo et al. 2009). Asimismo, protocolos de estimulación magnética repetitiva, utilizados para modificar la excitabilidad de un área, son capaces de modular esa respuesta (del reflejo de parpadeo) hacia una normalización en los pacientes con distonía cervical (Hoffland et al. 2013). En pacientes con distonía focal de la mano, la estimulación magnética transcraneal aplicada sobre el cerebelo no modulaba la excitabilidad de la corteza motora primaria como en controles (Brighina et al. 2009). Otros estudios han intentado aclarar si, en los circuitos cerebelosos, la plasticidad, en términos de excitabilidad neuronal, es normal o no. En pacientes con espasmos del escribiente la estimulación magnética repetitiva del cerebelo no era capaz de modificar algunos parámetros corticales como en controles (Hubsch et al. 2013). Estos autores

demonstraron que, en pacientes, la plasticidad tipo PAS (“paired associative stimulation”) duraba más que en controles, y que la estimulación repetitiva del cerebelo (tipo “Theta Burst Stimulation-TBS-”, en modalidad continua e intermitente) era capaz de modificar la plasticidad inducida por el protocolo PAS en controles pero no en pacientes. Sin embargo se demostró como 10 días de estimulación repetitiva, en pacientes con distonía cervical, eran capaces de provocar una leve mejoría clínica y modificar algunos patrones de plasticidad que estaban alterados (Koch et al. 2014).

En resumen el cerebelo está probablemente implicado en la fisiopatología de la distonía, como parte de un circuito alterado. Algunos hallazgos en contraste entre sí pueden reflejar un estado inicial de las investigaciones y también la necesidad de diferenciar los diferentes tipos de distonía.

I.1.3. La corteza parietal en la fisiopatología de la distonía

Estudios recientes sugieren que también la corteza parietal posterior puede estar involucrada en la fisiopatología de la distonía (Egger et al. 2007, Garraux et al. 2004). Desde el punto de vista fisiológico la interacción entre corteza parietal posterior y la corteza motora primaria es crucial para la preparación y la planificación de los movimientos para coger objetos bajo el control visual (Koch et al. 2008 (a), Koch et al. 2010, Van Der Werf et al. 2010) , así como para la precisión de los mecanismos visuo-espaciales (Koch et al. 2010, Vicario et al. 2013). Estos movimientos (tocar una diana) proveen una correlación fiable de la interacción parieto-motora, porque la excitabilidad de esta vía varía durante la tarea motora (Koch et al. 2008 (a)). En este contexto, los pacientes distónicos muestran tiempos para el inicio y la ejecución del movimiento mayores que los sujetos sanos de control (Jahanshahi et al. 2001).

Desde el punto de vista neurofisiológico, estudios con resonancia magnética funcional, en pacientes con distonía cervical, han demostrado una menor activación de la corteza parietal tanto durante la imaginación del movimiento como durante la ejecución del mismo (De Vries et al. 2008). En este estudio los movimientos de la mano eran normales pero los pacientes demostraban un patrón alterado de activación cortical. Una de las hipótesis elaboradas fue que esta activación cerebral alterada, durante movimientos clínicamente normales, podría constituir un estado pre-distónico que, en consecuencias de algún evento específico, desembocaba en una distonía. Además, movimientos normales en presencia de patrones de activación alterada debían suponer algún tipo de adaptación compensatoria. El mismo grupo, para testar esta hipótesis (De Vries et al. 2012), aplicaba un protocolo de estimulación repetitiva sobre la corteza parietal, cuyos resultados por un lado apoyaban la existencia de mecanismos compensatorios en pacientes distónicos, por otro lado que la capacidad de estos mecanismos en pacientes con distonía cervical era limitada respecto a los controles sanos. Delnooz et al. (2012) estudiaron, con resonancia magnética funcional, la conectividad entre la corteza parietal y la corteza pre-motora en pacientes con espasmo del escribiente y demostraron en los pacientes una alteración presente en reposo, antes e independiente del movimiento.

La corteza parietal juega también un papel importante en la integración sensitivo-motora. Los trucos sensitivos son un fenómeno conocido en algunos pacientes con distonía. Un estímulo táctil la zona interesada o adyacente al movimiento distónico puede disminuir de forma significativa la contracción involuntaria. En un estudio con tomografía por emisiones de positrones, en pacientes con distonía cervical (Naumann et al. 2000), se observó como la aplicación del truco sensitivo estaba en relación con un aumento de activación del lóbulo parietal (inferior y superior), además del giro post-

central y de la corteza visiva. Según estos autores la alteración cortical parietal reflejaría el cambio de la representación espacial asociada a la lateralización postural, que experimentan estos pacientes.

En nuestro trabajo, la herramienta utilizada, para llevar a cabo el estudio del papel del cerebelo y de la corteza parietal posterior en la distonía primaria cervical, es la estimulación magnética transcraneal.

I.3. La estimulación magnética transcraneal como herramienta de estudio

En el análisis de la literatura arriba mencionada, hemos examinado los resultados de las diferentes técnicas, neurofisiológicas o morfológicas, utilizadas en el estudio de la distonía. La estimulación magnética transcraneal constituye un técnica que se ha desarrollado en los últimos treinta años y que sigue en expansión, tanto en términos de protocolos de estudio, como en términos de campos de aplicación.

Aunque la explicación detallada de los mecanismos de la estimulación magnética no compete a la presente introducción, recordaremos las principales características de las técnicas utilizadas en nuestros trabajos, señalando la bibliografía especializada (Hallet 2000, Edwards et al. 2008, Kobayashi y Pascual-Leone 2003, Huang et al. 2009, Rossi et al. 2009).

La estimulación magnética transcraneal fue introducida por Antony Barker en 1985 (Barker et al. 1985). La técnica es segura y no invasiva. El paso de corriente a alta intensidad a través de una bobina genera un campo magnético perpendicular a la misma. Ese campo magnético produce a su vez un campo eléctrico, perpendicular al anterior. Cuando la bobina está posicionada sobre el cuero cabelludo, el campo magnético alcanza el tejido cerebral y, si es de intensidad suficiente, el flujo de corriente producido provocará la activación neuronal (Figura 1).

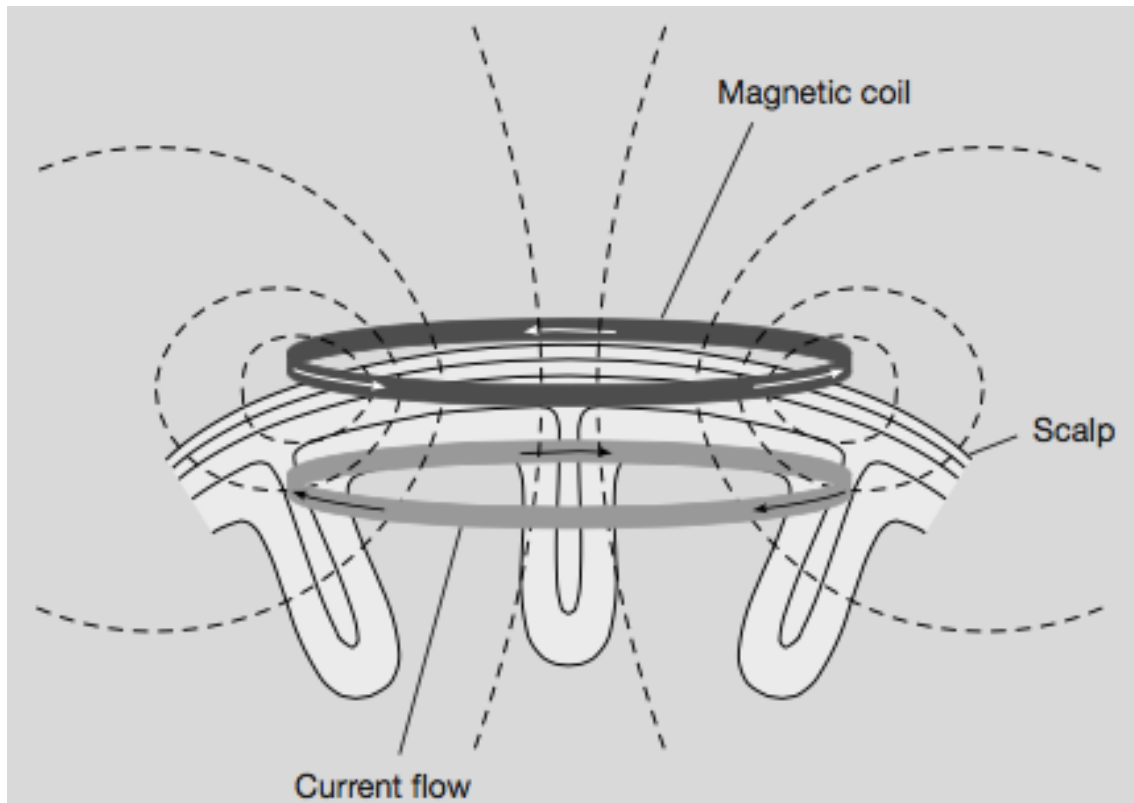


Figura 1: Campos eléctrico y magnético generados por la bobina de estimulación magnética (Hallet 2000).

Existen bobinas de diferentes formas. Las bobinas circulares tienen aplicaciones clínicas y estimulan de forma difusa. Con las bobinas en forma de ocho se obtiene una estimulación focal, siendo máxima la corriente localizada en el punto de intersección de los dos componentes circulares (Figura 2). Las bobinas utilizadas en nuestros estudios son en forma de ocho. Cuanto mayor es la intensidad de estimulación tanto mayor será la activación neuronal.

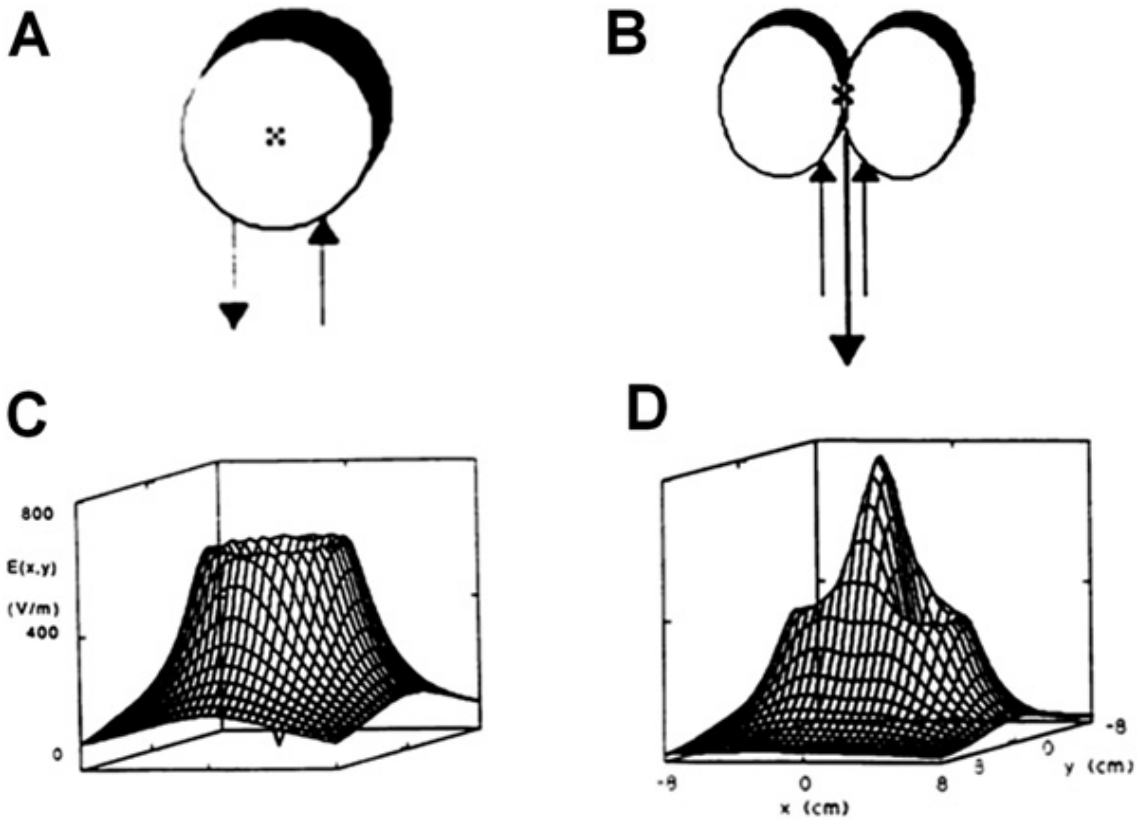


Figura 2: Bobinas de estimulación, circular y en figura de ocho, y campos electromagnéticos inducidos (Cohen et al. 1990).

Cuando aplicamos pulsos simples sobre la corteza motora primaria, somos capaces de provocar la activación del haz córtico-espinal. La activación no es directa, sino indirecta a través de sinapsis corticales. A través de electrodos de registro periférico (por ejemplo en la mano contralateral), podemos registrar un potencial evocado motor sobre el músculo correspondiente (Figura 3). La amplitud del potencial evocado motor será función de la intensidad de estimulación o, a igualdad de

estimulación, de la excitabilidad del área cerebral (en ausencia de patología nerviosa periférica y estando conservada la integridad del haz córtico-espinal) .

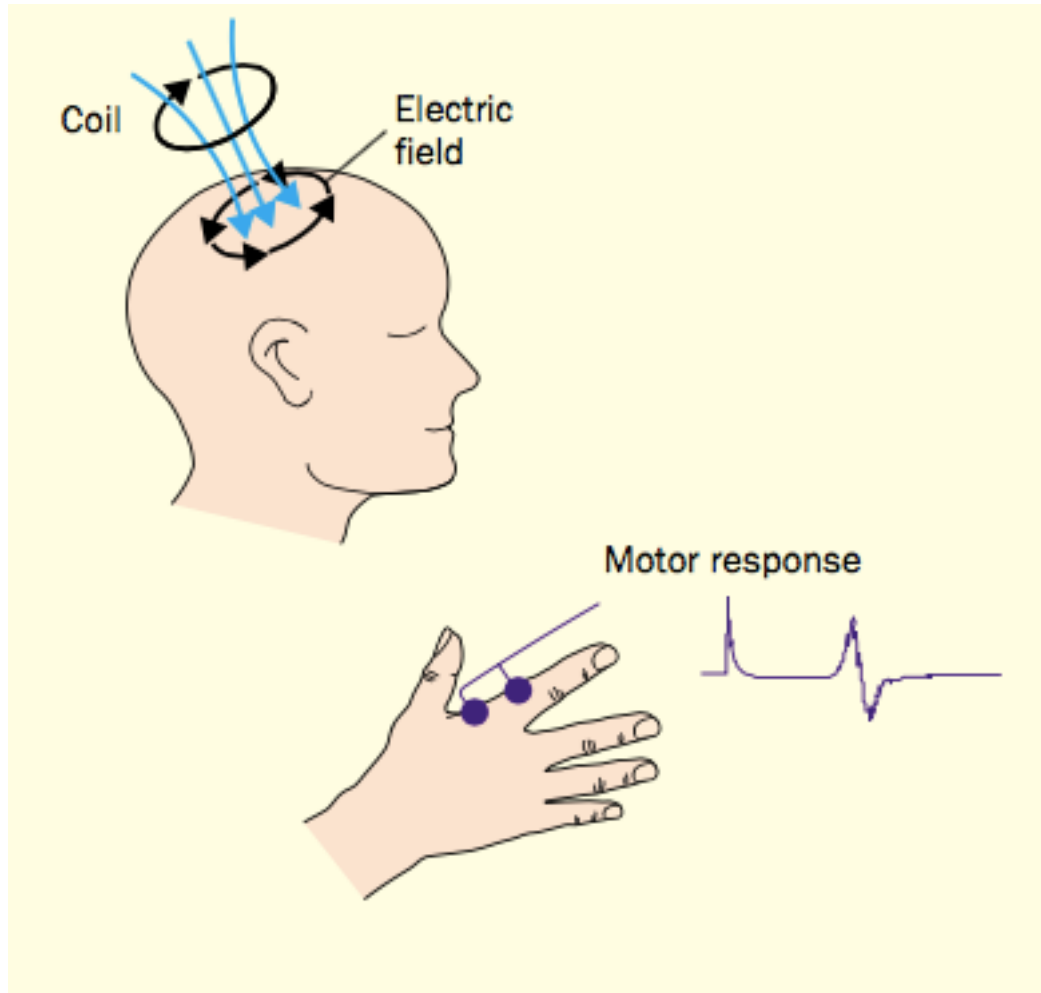


Figura 3: Estimulación magnética y registro del potencial evocado motor (Kobayashi et al. 2003).

Un pulso simple sobre la corteza motora primaria, a una intensidad capaz de provocar un potencial evocado motor de alrededor de 1 mV, lo llamaremos estímulos Test (Figura 4).

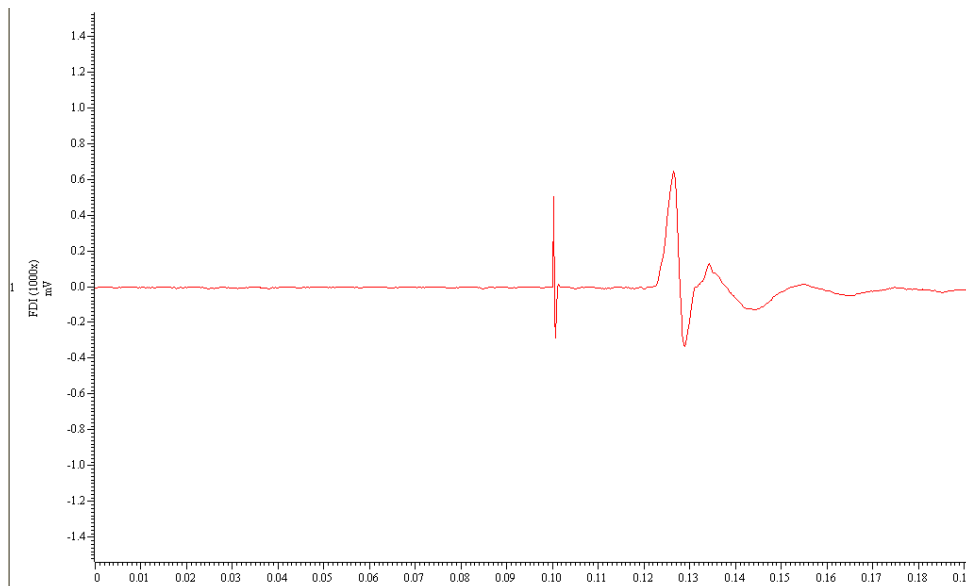


Figura 4: Registro con electrodos de superficie sobre el primer interóseo dorsal del potencial evocado motor. Se observa el artefacto de la estimulación magnética y el potencial evocado motor. La amplitud del potencial evocado motor es de alrededor de 1 mV.

Una vez establecida la intensidad que genera un potencial evocado motor de 1 mV, y manteniendo constante la intensidad, una posibilidad de modificar la amplitud de este potencial es a través de un estímulo condicionante. El estímulo condicionante es un estímulo que, dado algunos milisegundos antes del Test, modifica la excitabilidad cortical, modificando así la amplitud del potencial evocado por el estímulo Test. El estímulo condicionante puede aplicarse en el mismo lugar y con la misma bobina que el Test (Figura 5), como en el protocolo de inhibición intra-cortical a intervalo corto y facilitación intra-cortical. En este caso la intensidad del estímulo condicionante es menor del umbral motor de reposo (la mínima intensidad necesaria para evocar un potencial motor de al menos $50 \mu\text{V}$ en más de 5 de 10 estímulos consecutivos, con el músculo relajado); lo que quiere decir que el estímulo condicionante, solo, no es capaz de producir un potencial evocado motor que podamos registrar. Según el intervalo inter-

estímulos entre el estímulo Test y el estímulo condicionante que lo precede, este último es capaz de provocar una inhibición o facilitación del potencial evocado motor. Si el intervalo inter-estímulos es ≤ 5 ms el efecto es inhibitorio (inhibición intra-cortical a intervalo corto). Si el intervalo inter-estímulos es de 7-15 ms el efecto es de aumento de la amplitud del potencial evocado motor (facilitación intra-cortical)

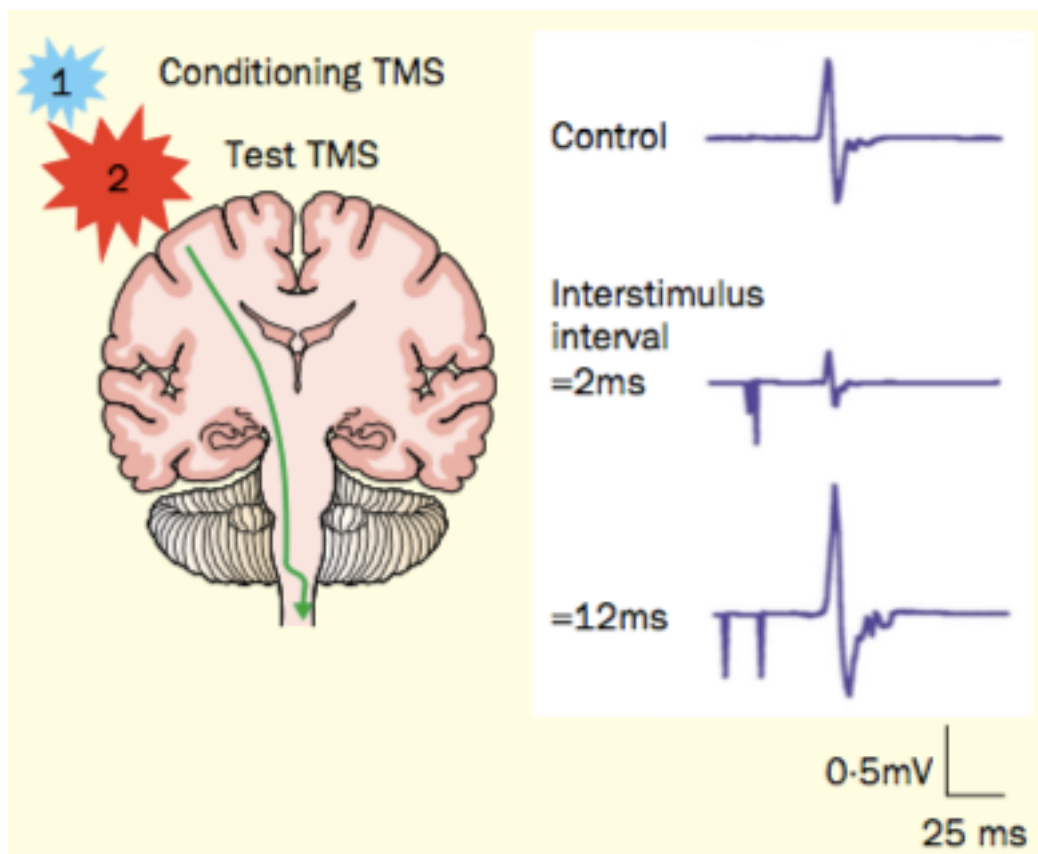


Figura 5: Pares de pulsos: estímulo condicionante y estímulo Test sobre área motora primaria. La amplitud del potencial evocado motor resultante depende del intervalo inter-estímulos. (Kobayashi et al. 2003).

El estímulo condicionante puede aplicarse en otra área cerebral y con una segunda bobina. Estos protocolos se utilizan para estudiar la interacción entre dos áreas

cerebrales: en nuestro caso para el estudio de la interacción (inhibición) cerebelo-cortical (Figura 6) y la interacción parieto-motora.

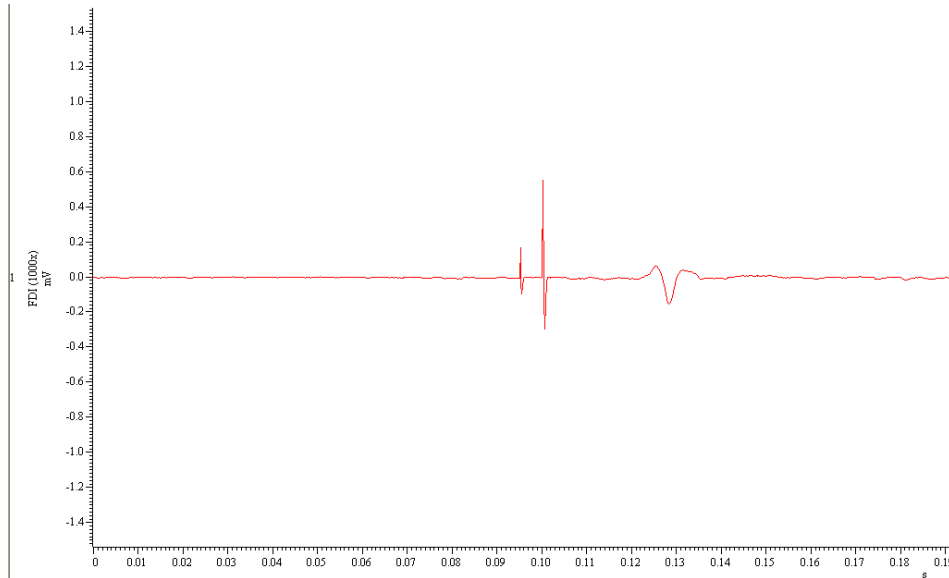


Figura 6: Estímulo condicionante sobre cerebelo y estímulo Test sobre área motora primaria. El estímulo condicionante cerebeloso, 5 ms antes del Test, es capaz de reducir la amplitud del potencial evocado motor. La intensidad del estímulo Test y las condiciones de registro son las mismas que en Figura 4.

Una serie de estímulos magnéticos, con la misma intensidad, en la misma área cortical y con una frecuencia que puede variar entre 1 Hz, 20 Hz y hasta protocolos que prevén 50 Hz, se denomina estimulación magnética repetitiva. La estimulación repetitiva puede producir cambios de la excitabilidad del área estimulada, tanto en términos de facilitación como de inhibición, dependiendo principalmente de la frecuencia de estimulación. Los cambios producidos con la estimulación repetitiva, que se llaman también cambios plásticos, se pueden utilizar para la investigación y, cada vez más, también encuentran aplicación como opción de tratamiento en diferentes condiciones.

Una modalidad de estimulación repetitiva es el tipo “Theta Burst Stimulation” (TBS). Esta técnica se ha desarrollado en la última década (Huang et al. 2009). La secuencia básica está formada por tres pulsos magnéticos a 50 Hz que se repiten cada 200 ms (5 Hz). Utilizando esta base se han definido dos diferentes paradigmas de estimulación: Theta Burst Stimulation continua (cTBS) y Theta Burst Stimulation intermitente (iTBS) (Figura 7).

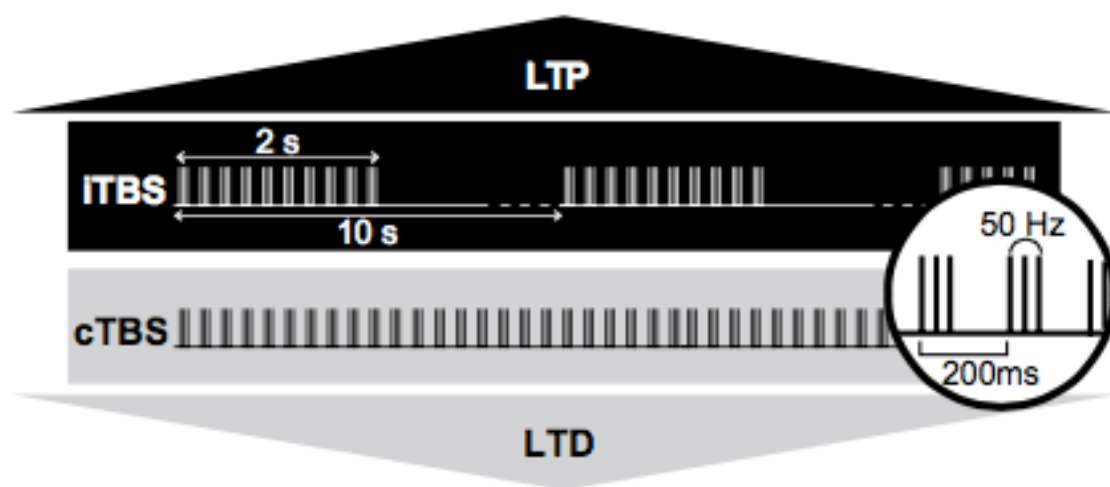


Figura 7: iTBS y cTBS (Huang et al. 2009). Explicaciones en el texto.

La intensidad del estímulo requerida se suele fijar al 80% del umbral motor activo (se define como la mínima intensidad magnética necesaria para evocar un potencial motor de al menos 200 μ V, en más de 5 de 10 estímulos consecutivos, mientras que el sujeto mantiene una contracción de alrededor del 20% de la máxima contracción voluntaria). Esta intensidad suele ser menor que en otras modalidades de estimulación repetitiva y por este motivo es bien tolerada por los sujetos. La otra ventaja de este tipo de estimulación repetitiva es que se aplica en un tiempo relativamente breve.

La estimulación Theta Burst Stimulation del tipo continua está diseñada para producir fenómenos de depresión a largo plazo (long term depression - LTD en figura 7). El protocolo prevé un total de 600 pulsos en 40 segundos. Si aplicada sobre la corteza motora primaria suele producir una inhibición de la amplitud del potencial evocado motor que dura menos de una hora.

La estimulación Theta Burst Stimulation del tipo intermitente está diseñada para producir fenómenos de potenciación a largo plazo (long term potentiation - LTP en figura 7). Consiste en una repetición de la secuencia básica (tres pulsos magnéticos a 50 Hz que se repiten cada 200 ms) 10 veces (2 segundos de duración) cada 10 segundos, por 20 ciclos, también con un total de 600 pulsos. Si es aplicada sobre la corteza motora primaria produce un aumento de la excitabilidad cortical que se traduce en un aumento de amplitud del potencial evocado motor.

II. HIPÓTESIS

Como hemos visto en la introducción, la visión actual es considerar la distonía, desde el punto de vista fisiopatológico, como una alteración de circuitos nerviosos que incluyen distintas estructuras. En ese contexto la hipótesis de este trabajo es que, en la distonía primaria cervical, exista una alteración de la conectividad entre el cerebelo y la corteza motora primaria y entre la corteza parietal posterior y la corteza motora primaria. Suponemos que estas alteraciones tengan características neurofisiológicas que se puedan evidenciar con la técnica de estimulación magnética transcraneal.

En cuanto a la conectividad entre el cerebelo y la corteza motora primaria creemos que la alteración esté presente en condiciones basales y también que los cambios a largo plazo, que podamos producir en la vía, estén alterados. Con un protocolo de pulsos pareados entre el cerebelo y la corteza motora primaria podríamos estudiar la conectividad en condiciones basales. Con un protocolo de estimulación repetitiva aplicada en el cerebelo podríamos valorar si los cambios inducidos se corresponden con patrones normales o no. Pensamos que las alteraciones de la plasticidad cerebelo-cortical se podrían manifestar en las medidas de excitabilidad cortical, sobre los circuitos intra-corticales y sobre la misma vía cerebelo-cortical.

En cuanto a la alteración de la conectividad parieto-motora, pensamos que se pueda evidenciar mediante un protocolo de pulsos magnéticos pareados, uno sobre la corteza parietal posterior (condicionante) y el otro sobre la corteza motora primaria (estímulo Test). Pensamos además que existan tareas motoras de fácil ejecución, como algunas tareas de tocar una diana tras un estímulo sonoro, que están asociadas a un correcto funcionamiento del área parietal. Suponemos que los tiempos de ejecución de la tarea en cuestión estén alterados en los pacientes con distonía primaria cervical y que

puedan estar en relación con algunos de los parámetros neurofisiológicos estudiados con la estimulación magnética.

III. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVOS GENERALES

En los pacientes con distonía primaria cervical conocer el funcionamiento de la vía cerebelo-cortical así como la modulación que ejerce la estimulación repetitiva cerebelosa; y conocer el funcionamiento de la conexión parieto-motora y su relación con los tiempos de reacción en una tarea motora.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Para el estudio de la conectividad entre el cerebelo y la corteza motora

1. Comparar, entre pacientes y controles, el cambio del potencial evocado motor inducido por un estímulo condicionante magnético cerebeloso y un estímulo magnético sobre la corteza motora primaria (CBI).

2. Comparar, entre pacientes y controles, los efectos de la estimulación repetitiva cerebelosa tipo iTBS

2a sobre la excitabilidad cortical (protocolo 20 Test),

2b sobre la inhibición intra-cortical a intervalo corto y facilitación intra-cortical (SICI/ICF) y

2c sobre la inhibición cerebelo-cortical (CBI).

3. Comparar, entre pacientes y controles, los efectos de la estimulación repetitiva cerebelosa tipo cTBS

- 3a sobre la excitabilidad cortical (protocolo 20 Test),
- 3b sobre la inhibición intra-cortical a intervalo corto y facilitación intra-cortical (SICI/ICF) y
- 3c sobre la inhibición cerebelo-cortical (CBI).

Para el estudio de la conectividad entre la corteza parietal y la corteza motora

4. Comparar, entre pacientes y controles, el cambio del potencial evocado motor inducido por un estímulo condicionante magnético sobre la corteza parietal posterior y un estímulo magnético sobre la corteza motora primaria.

5. Comparar, entre pacientes y controles, los tiempos de reacción y de movimiento en una tarea motora simple

6. Estudiar la relación entre los parámetros neurofisiológicos (amplitud del potencial evocado motor) y los tiempos de reacción y de movimiento en la tarea motora estudiada.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

IV.1. Conectividad entre cerebelo y corteza motora primaria

IV.1.1. Sujetos

Se han reclutado 12 pacientes con distonía cervical primaria (edad media 46 ± 8 años, 6 mujeres y 6 hombres) desde las consultas de trastornos del movimiento del Hospital Universitario Virgen del Rocío, en Sevilla (Tabla 1). El diagnóstico de distonía cervical ha sido efectuado por neurólogos especializados en trastornos del movimiento. La valoración incluyó dos escalas clínicas la Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS, apéndice II) y la Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS) en su versión traducida al español (apéndice I). Los estudios de estimulación magnética transcraneal se realizaron al menos 3 meses después de la última inyección con toxina botulínica. Los otros fármacos se suspendieron 48 horas antes de la sesión.

Trece sujetos sanos (edad media 45 ± 9 años, 7 mujeres y 6 hombres) voluntarios sirvieron de controles. El estudio fue aprobado por el comité ético local y todos los sujetos firmaron el consentimiento informado.

Tabla 1. Conectividad entre cerebelo y corteza motora. Características clínicas de los pacientes con distonía cervical

Nº	Sexo	Edad (años)	Duración distonía (años)	TWSTRS	BFMDRS	Mano dominante Desviación cefálica	Tratamiento (mg/día)
1	M	55	3	13	1,5	D/I	BT
2	M	51	6	26,75	6	D/I	BT
3	H	60	8	13,75	2,5	D/I	/
4	M	48	15	39,50	25	D/I	BT
5	H	44	8	25,50	4	D/D	BT
6	M	45	8	48,25	7,5	D/I	BT
7	H	36	9	40,75	17,5	D/D	BT
8	M	54	4	42,25	13	D/I	Clonazepam (0,5)
9	M	48	8	22,50	7,5	D/I	BT
10	H	38	11	64	40	D/D	Clonazepam (2)
11	H	49	22	22,75	4	D/I	BT
12	H	33	2	30,25	5	D/I	BT

Tabla 1. H: hombre, M: Mujer, D: derecha, I: izquierda, BT: toxina botulínica, TWSTRS: Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale, BFMDRS: Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale.

IV.1.2. Diseño experimental

El estudio se ha realizado en dos diferentes sesiones, con al menos una semana de intervalo, tanto en pacientes como en controles. En cada sesión, primero se ha localizado el punto de estimulación apropiado, y se ha marcado con un rotulador para asegurar un correcto posicionamiento de la bobina de estimulación a lo largo del estudio. Se ha medido el umbral motor de reposo (UMR), el umbral motor activo (UMA) (Rossini et al. 1994, Rothwell 1997) y la intensidad necesaria para evocar un potencial motor de aproximadamente 1 mV, con el músculo relajado. Esta intensidad se ha utilizado para el protocolo del los 20 Test y como estímulo Test en los protocolos de pulsos pareados.

Como descrito en el apartado precedente se han realizado dos experimentos, cada uno en una sesión de estudio.

- Experimento 1: efectos de la estimulación repetitiva cerebelosa tipo iTBS sobre la excitabilidad cortical (protocolo 20 Test), sobre la inhibición intra-cortical a intervalo corto y facilitación intra-cortical (SICI/ICF) y sobre la inhibición cerebelo-cortical (CBI).

- Experimento 2: efectos de la estimulación repetitiva cerebelosa tipo cTBS sobre la excitabilidad cortical (protocolo 20 Test), sobre la inhibición intra-cortical a intervalo corto y facilitación intra-cortical (SICI/ICF) y sobre la inhibición cerebelo-cortical (CBI).

En los dos experimentos, se han realizado, en condiciones basales, los protocolos de los 20 Test, de SICI/ICF y de CBI. Sucesivamente se ha efectuado la estimulación repetitiva cerebelosa tipo TBS (en una sesión en la modalidad continua-cTBS y en otra en modalidad intermitente-iTBS, con un orden casual). Inmediatamente después de la TBS (t0), y 20 minutos después (t20), se han repetido las medidas de los 20 Test,

SICI/ICF y CBI. El protocolo de los 20 Test se ha repetido una tercera vez, 40 minutos después (t40) de la TBS.

El potencial evocado motor se ha registrado sobre el primer interóseo dorsal de la mano dominante, mediante electrodos de superficie. La amplitud del potencial evocado motor ha sido utilizada para los análisis. La señal electromiográfica ha sido amplificada (x1000) mediante un amplificador Digitimer D360 (Digitimer, UK) con banda de filtros entre 30 Hz y 1 kHz. La señal ha sido adquirida con una frecuencia de muestreo de 5 kHz mediante una interfaz CED 1401 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) y finalmente guardada en un ordenador mediante el software SIGNAL, para un análisis posterior.

IV.1.3. Excitabilidad cortical. Potenciales evocados motores.

La estimulación magnética se ha realizado con un MagStim (Magstim Co., Whitland, Dyfed, UK), conectado con una bobina en figura de 8 (70 mm de diámetro) posicionada sobre la corteza motora primaria. El punto de estimulación se ha marcado con un rotulador sobre el cuero cabelludo, para un correcto posicionamiento a lo largo de todo el estudio. Se han dado 20 estímulos (protocolo 20 Test) con un intervalo inter-estímulo de 5 ms. La intensidad de estimulación se estableció, al principio de la sesión, para que el potencial evocado motor resultante tuviese una amplitud de 1 mV, con el músculo relajado. Se ha utilizado la misma intensidad, en el protocolo 20 Test, después de la estimulación repetitiva en el tiempo 0, 20 y 40 minutos después (t0, t20 and t40).

IV.1.4. Inhibición intra-cortical a intervalo corto y facilitación intra-cortical (SICI/ICF).

Como en estudios previos (Carrillo et al. 2013), se han utilizado dos estimuladores MagStim 200, conectados a través de un módulo BiStim (MagStim Co., Whitland, Dyfed, UK) con una bobina en figura de 8 posicionada sobre la corteza motora primaria. La bobina daba dos estímulos: un estímulo Test y un estímulo condicionante. La intensidad del estímulo condicionante era el 80% del umbral motor activo. El estímulo condicionante precedía al Test de siete intervalos inter-estímulos diferentes: 1, 2, 3, 5, 7, 10, 15 ms. Los intervalos de 1, 2, 3 y 5 ms son inhibidores (SICI), mientras que los intervalos de 7, 10 y 15 ms son facilitadores (ICF) (Terao y Ugawa 2002, Hallett 2000). Por lo tanto había ocho condiciones: estímulo condicionante más Test, con siete diferentes intervalos inter-estímulos, y una condición con sólo el estímulos Test. Por cada condición se han grabado 10 respuestas, salvo por la condición del Test, donde se han grabado 20, por un total de 90. El orden de las diferentes condiciones era casual. Como en todos los protocolos la intensidad del estímulo Test era la intensidad necesaria para obtener un potencial evocado motor de aproximadamente 1 mV con el músculo relajado.

IV.1.5. Inhibición cerebelo-cortical

La estimulación magnética se ha realizado con dos MagStim 200, cada uno conectado con una bobina en figura de ocho (70 mm de diámetro). Una bobina estimulaba la corteza motora primaria y la segunda bobina se posicionaba sobre el cerebelo contralateral para el estímulo condicionante, 3 cm lateral y 1 cm caudal respecto al inion (Carrillo et al. 2013, Ugawa et al. 1995). El estímulo condicionante cerebeloso precedía el Test de 5 intervalos diferentes (3, 5, 7, 9, 15 ms). Había 6 diferentes condiciones, correspondientes a los cinco diferentes intervalos inter-estímulos más una condición con sólo el estímulo Test. Se han adquirido 10 respuestas por cada

intervalo y 20 condiciones Test (70 en total). El orden de las distintas condiciones fue casual. Se estudió la conectividad entre el cerebelo derecho y la corteza motora primaria izquierda. Sólo en los dos sujetos zurdos, para estudiar también en ellos el hemisferio dominante, se ha estudiado la conectividad entre cerebelo izquierdo y corteza motora primaria derecha. La intensidad del estímulo condicionante cerebeloso era el 90% del umbral motor de reposo obtenido sobre la corteza motora primaria ipsilateral.

IV.1.6. Estimulación repetitiva

Para la estimulación repetitiva, tipo “TBS” (continua e intermitente), se ha utilizado un estimulador magnético MagStim Super Rapid (Magstim Co., Whitland, Dyfed, UK) conectado a una bobina en forma de 8 (70 mm de diámetro), posicionado sobre el hemisferio cerebeloso, con la misma coordenadas utilizada para el protocolo de inhibición cerebelosa, como en estudios previos (Koch et al. 2008 (b), Carrillo et al. 2013). La intensidad de la estimulación repetitiva era el 80% del umbral motor activo (Rothwell 1997).

IV.2. Conectividad entre corteza parietal posterior y corteza motora primaria
(este trabajo está publicado: apéndice III)

IV.2.1. Sujetos

Se han reclutado catorce pacientes afectados por una distonía cervical (9 mujeres, 5 hombres, edad media 48 ± 14 años, duración media de la enfermedad 8 ± 5 años, diestros) desde las consultas de trastornos del movimiento del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla (Tabla 2).

Neurólogos expertos en trastornos del movimiento han realizado el diagnóstico. La valoración incluía dos escalas, una específica para la distonía cervical, la Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) y una escala de distonía, la Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS). La sesión de estimulación magnética transcraneal se ha realizado al menos tres meses después de la última inyección de toxina botulínica. Los otros medicamentos se han interrumpido 48 horas antes de la prueba.

Se han reclutado como controles catorce sujetos sanos (8 mujeres y 6 hombres, 48 ± 15 años, diestros). El estudio fue aprobado por el comité ético y todos los sujetos firmaron el consentimiento informado.

Tabla 2. Conectividad parieto-motora. Características clínicas de los pacientes con distonía cervical

Nº	Sexo	Edad (años)	Duración distonía (años)	TWSTRS	BFMDRS	Mano dominante Desviación cefálica	Tratamiento (mg/día)
1	H	39	3	26.7	13.5	D/I	BT
2	M	34	15	16	12	D/D	BT
3	H	34	9	40.75	17.5	D/D	BT
4	H	32	15	32.25	8	D/D	BT
5	H	32	5	55.75	22	D/D	BT, Clonazepam (2)
6	M	44	3	44	25	D/I	BT, Clonazepam (10)
7	M	48	8	22.5	7.5	D/I	BT
8	M	68	10	32	6	D/I	BT
9	H	64	16	36	26	D/D	BT, Trihexyphenidyl (6)
10	M	66	9	9.75	21	D/I	Trihexyphenidyl (6)
11	M	55	2	12	1.5	D/D	BT
12	M	68	4	30.75	23.5	D/I	BT
13	M	40	2	31	38.2	D/D	BT
14	M	48	8	25	39.5	D/I	BT

H: hombre, M: Mujer, D: derecha, I: izquierda, BT: toxina botulínica, TWSTRS: Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale, BFMDRS: Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale.

IV.2.2. Estudio de la conectividad entre corteza parietal posterior y corteza motora primaria mediante estimulación magnética.

Los sujetos estaban sentados de manera confortable y se utilizó el mismo protocolo experimental utilizado en estudios anteriores (Koch et al. 2007, Palomar et al. 2013). Para la estimulación magnética se han utilizado pares de pulsos (estímulo condicionante y Test) con dos MagStim 200 (Magstim Co., Whitland, Dyfed, UK). Sobre la corteza motora primaria derecha se localizó el punto de estimulación capaz de evocar el mayor potencial evocado motor registrado en el músculo primer interóseo dorsal contralateral, marcando sobre el scalp la posición, para evitar desplazamientos durante el estudio. La intensidad de la estimulación magnética para el estímulo Test era la necesaria para evocar un potencial evocado motor de aproximadamente 1 mV con el músculo relajado. Para el estímulo Test, sobre la corteza motora primaria, se ha utilizado una bobina en figura de ocho de 55 mm de diámetro, inclinada de 45° respecto a la línea media, para que la dirección de la corriente fuese póstero-anterior. Para el estímulo condicionante se ha utilizado una bobina de 70 mm en figura de ocho, posicionada en P4, según el sistema internacional de la electroencefalografía 10-20 (Figura 8A). Ese punto está localizado en el lóbulo parietal inferior (Koch et al. 2010, 2011, 2012, Herwing et al. 2003, Rushworth y Taylor 2006), que es parte de la corteza parietal posterior y está definido por las siguientes coordenadas de Tailarach: 38.4 ± 6.1 , -67.2 ± 4.4 , y 46.3 ± 5.8 mm (Caspers et al. 2008). La bobina sobre P4 se posicionó con el mango hacia abajo y con una leve desviación hacia la línea media de aproximadamente 10°. Para asegurar el mínimo desplazamiento posible de la estimulación parietal, se utilizó en todos los sujetos un neuronavegador (Brainsight Frameless; Rogue Research, Montreal, Quebec, Canada) a lo largo de todo el

experimento (Figura 8B). Se realizaron tres series con diferentes intensidades del estímulo condicionante, al 70%, 90% y 110% del umbral motor de reposo. Se ha determinado el umbral de reposo según los estándares internacionales (Rossini et al. 1994), utilizando la bobina en figura de ocho de 70 mm. Los intervalos inter-estímulos, entre el condicionante y el Test, eran 2, 4, 6, 8, 10, 15 y 20 ms (Figura 8A). En cada serie se han grabado 20 potenciales evocados motores con el estímulo Test y 10 potenciales por cada condición, por un total de 90. El orden de presentación de las distintas condiciones, así como el orden de presentación de las diferentes series (test al 70%, 90% y 110% del umbral motor de reposo) fue casual.

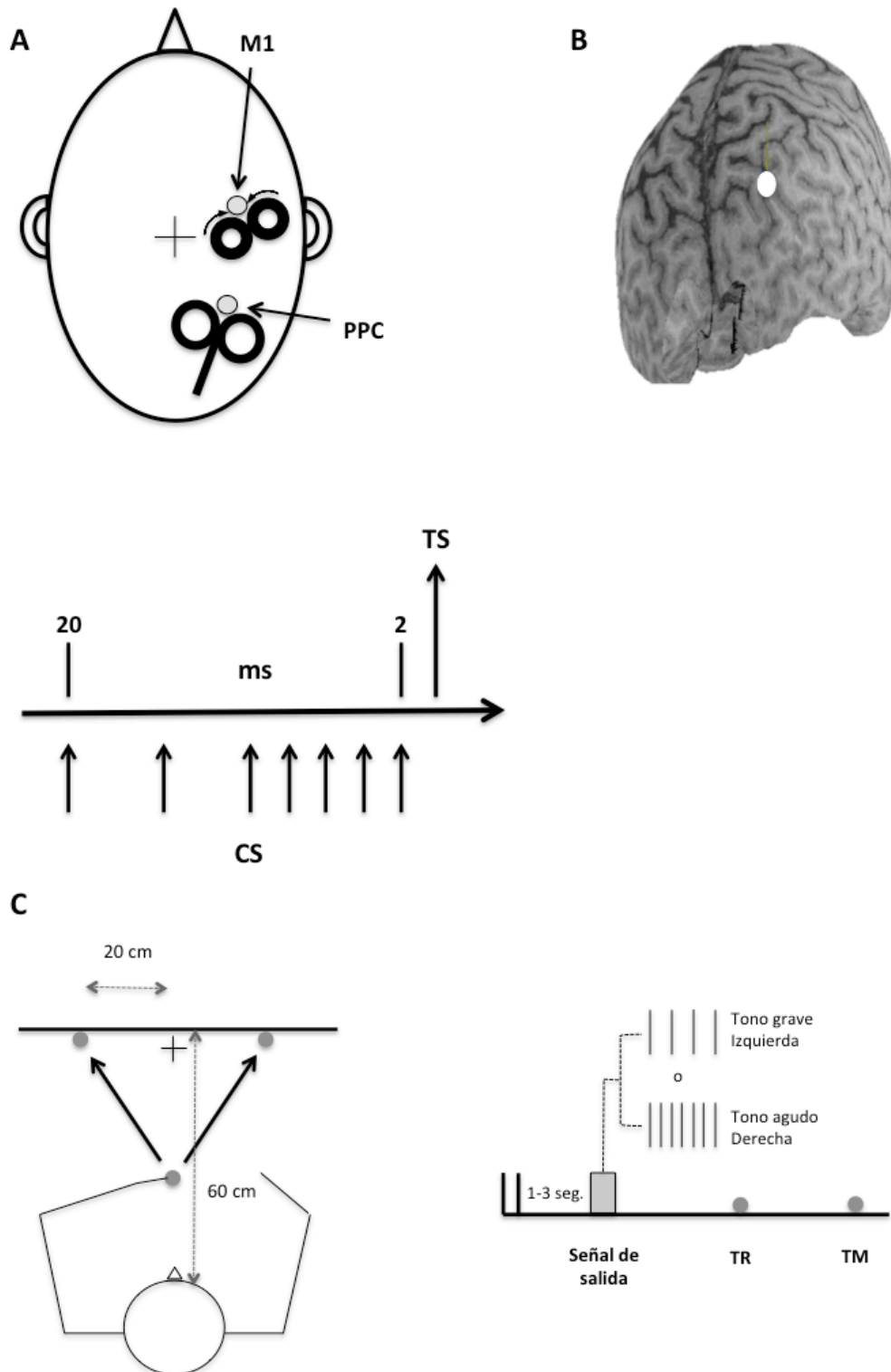


Figura 8. Interacción parieto-motora y estudio del tiempo de reacción.

(A) Estimulación magnética transcranial. Las flechas más cortas representan los estímulos condicionantes (CS) sobre la corteza parietal posterior (PPC), que precedían el estímulo Test (TS) (flecha más larga). (B) Localización del punto de estimulación de la corteza parietal utilizando el sistema de neuronavegación. (C) Tarea motora del tiempo de reacción. Después del sonido de salida, los sujetos tocaban la diana a la derecha o a la izquierda. TR: tiempo de reacción. TM: tiempo de movimiento. Modificado de Palomar et al. 2013.

IV.2.3. Tiempo de reacción

Para el estudio del tiempo de reacción, se ha utilizado una tarea motora ya utilizada en estudios previos (Koch et al. 2008 (a), Palomar et al. 2013). El sujeto estaba sentado delante de una mesa que medía 120 x 60 cm. En el borde de la mesa, a 60 cm del sujeto, había un panel vertical 80 x 50 cm. El sujeto apoyaba el dedo índice de la mano izquierda sobre la mesa, en un círculo de 2,5 cm de diámetro, que servía de punto de salida. Los dos puntos diana, de 2 cm de diámetro, estaban posicionados sobre el panel vertical, 20 cm lateral de la línea media, uno a la derecha y otro a la izquierda (figura 8C). Había un sensor de fibra óptica (LL3-DT01, SICKOPTEX, Japón) en cada punto (punto de salida y los dos puntos diana). Ese tipo de sensor es capaz de producir una onda cuadrada positiva durante la activación (contacto con el dedo) y una onda cuadrada negativa durante la desactivación (cese del contacto con el dedo). Las respuestas eran convertidas en una señal digital (Power1401, Cambridge Electronic Devices, UK) y guardadas en un ordenador a través del software SIGNAL (Cambridge Electronic Devices, UK). El sujeto escuchaba una señal de “preparado” y, entre 1 y 3 segundos después, una señal de salida. Desde el punto de salida, la tarea consistía en tocar el punto diana, a la derecha o a la izquierda, lo más rápido posible. La señal de salida consistía en un tono agudo (800 Hz, 30 ms) o grave (200 Hz, 30 ms) que indicaba al sujeto que punto tenía que tocar: ej tono agudo significaba derecha y grave izquierda, o viceversa. Los sujetos realizaban una sesión de entrenamiento con 35 movimientos y sucesivamente una sesión de 80 movimientos se registraba y analizaba. El intervalo entre una señal de “preparado” y la sucesiva era de 6 segundos. Por cada sujeto, la relación agudo-grave izquierda-derecha, se asignaba de forma casual antes de empezar la tarea motora. Se definió tiempo de reacción el tiempo entre la señal de salida y el cese del contacto del sensor posicionado sobre la mesa horizontal, que correspondía al

movimiento del dedo índice izquierdo. Se definió tiempo de movimiento el tiempo entre el cese del contacto en el punto de salida (tiempo de reacción) y el contacto con el punto diana (a la derecha o a la izquierda). Los experimentos de estimulación magnética y del tiempo de reacción se realizaron en dos sesiones diferentes, con al menos una semana entre medio. Todos los controles y 12 de los 14 pacientes con distonía cervical realizaron la prueba del tiempo de reacción.

IV.3. Análisis estadístico

Para verificar si la distribución de los datos era normal se ha utilizado el test de Shapiro-Wilk. Se han utilizado test paramétricos o no paramétricos para los datos con o sin distribución normal respectivamente. Las intensidades utilizadas para la estimulación magnética, los datos clínicos y demográficos, se han analizados con la prueba de Wilcoxon o de Mann-Whitney, dependiendo del tipo de datos.

En el estudio de la conectividad entre cerebelo y corteza motora primaria, en el protocolo de los 20 Test, se ha utilizado un ANOVA de medidas repetidas, siendo el “TIEMPO” (antes de la i-cTBS, t0, t20, t40) la variable intra-sujeto y el “GRUPO” (pacientes vs controles) la variable inter-sujetos.

En el protocolo de inhibición intra-cortical a intervalo corto/facilitación intra-cortical (SICI/ICF) y en el protocolo de inhibición cerebelo-motora (CBI), las amplitudes de los potenciales evocados motores obtenidos con el estímulo condicionante se han normalizado respecto al estímulo Test correspondiente. Las amplitudes así normalizadas se han analizado utilizando un ANOVA de medidas repetidas siendo el “TIEMPO” (antes de la i-cTBS, t0, t20) y el intervalo inter estímulo –“ISI”- (1, 2, 3, 5, 7, 10 y 15 ms para el SICI/ICF y 3, 5, 7, 9 y 15 ms para el CBI) las variables intra-sujeto y el “GRUPO” (pacientes vs controles) la variable inter-sujetos.

Se han examinado los datos de SICI/ICF y CBI también en condiciones basales, antes de la estimulación repetitiva. Mediante una prueba t-Student, se han analizado las diferencias, entre pacientes y controles, de los datos (SICI/ICF y CBI) obtenidos antes de los dos protocolos de estimulación repetitiva. En cada sujeto, se ha calculado la media de los dos valores obtenidos antes de la iTBS y antes de la cTBS. Previamente se había comprobado que, en cada sujeto, no hubiese diferencias significativas entre los dos valores.

En el estudio de la conectividad entre corteza parietal posterior y corteza motora las amplitudes de los potenciales evocados motores se han normalizado respecto al Test correspondiente. Las amplitudes normalizadas se han analizado utilizando un ANOVA de medidas repetidas siendo la “INTENSIDAD” (70%, 90% y 110% del umbral motor de reposo) y el “ISI” (2, 4, 6, 8, 10, 15 y 20 ms) las variables intra-sujeto y el “GRUPO” (pacientes vs controles) la variable inter-sujetos.

En el estudio de la tarea motora, el tiempo de reacción y el tiempo de movimiento fueron calculados de manera separada para los movimientos hacia la derecha y hacia la izquierda. Se ha utilizado el test t de Student para analizar el tiempo de reacción y el tiempo de movimiento.

Se ha estudiado la relación entre las variables neurofisiológicas, los datos del tiempo de reacción y las variables clínicas y demográficas utilizando las correlaciones de Pearson y Spearman. En particular se ha estudiado la relación entre la amplitud del potencial evocado motor (con el estímulo condicionante a 4 ms, siendo la intensidad del estímulo condicionante el 90% del umbral motor de reposo), el tiempo de reacción y el tiempo de movimiento, las puntuaciones de las escalas clínicas (TWSTRS y BFMDRS), la desviación cefálica y la edad.

En el caso de una significatividad estadística con el ANOVA, se utilizaba un test t de Student con la corrección de Bonferroni para los análisis sucesivos. El test de Mauchly's se ha utilizado para examinar la esfericidad de los datos y la corrección de Greenhouse-Geisser para los datos no esféricos.

Se ha considerado significativo un valor de $P < 0,05$. Los análisis estadísticos se han realizado con un software IBM SPSS 20.

V. RESULTADOS

V.1. Conectividad entre cerebelo y corteza motora primaria

V.1.1. Datos demográficos e intensidades de la estimulación magnética

No se encontraron diferencias significativas de los datos demográficos entre pacientes y controles. El umbral motor de reposo, el umbral motor activo y la intensidad de estimulación para los protocolos de estimulación repetitiva tampoco diferían entre los dos grupos ($P = 0.17$, $P = 0,13$, y $P = 0.32$ respectivamente). El valor medio del umbral de reposo fue de $37,8\% \pm 5,6$ (de la máxima intensidad erogada por el estimulador) en los controles y $41,3\% \pm 8,1$ en los pacientes. El umbral motor activo fue de $30,3\% \pm 3,7$ en los controles y $33,2 \pm 5,2$ en los pacientes. La intensidad de estimulación para los protocolos de estimulación repetitiva fue de $33,1\% \pm 5,1$ en los controles y $35,0\% \pm 4,9$ en los pacientes.

V.1.2. Inhibición intra-cortical a intervalo corto y facilitación intra-cortical

En condiciones basales, controles y pacientes diferían por la amplitud del potencial evocado motor cuando el intervalo inter-estímulo era de 5 ms ($P = 0,014$). Mientras que en los controles la amplitud del potencial evocado motor era inferior respecto al Test (0,74), demostrando una inhibición con este intervalo, en los pacientes no se observaba esta inhibición (amplitud del potencial evocado motor 1,13 respecto al Test) (Figura 9A).

V.1.3. Inhibición cerebelo-cortical

En condiciones basales, controles y pacientes diferían por la amplitud del potencial evocado motor cuando el intervalo inter-estímulo era de 5 ms ($P = 0,009$). Con este intervalo inter-estímulo, en los controles, un pulso condicionante cerebeloso era capaz de inhibir la amplitud del potencial evocado motor (0,75 respecto al Test), mientras que en los pacientes no se observaba esta inhibición (1,01 respecto al Test) (Figura 9B). Se han puesto en relación los valores neurofisiológicos obtenidos a 5 ms con las escalas clínicas. La relación no ha resultado significativa. La tendencia observada era que a mayor inhibición cerebelosa (situación más próxima a los sujetos sanos) correspondía una menor puntuación en las escalas (mejor situación clínica).

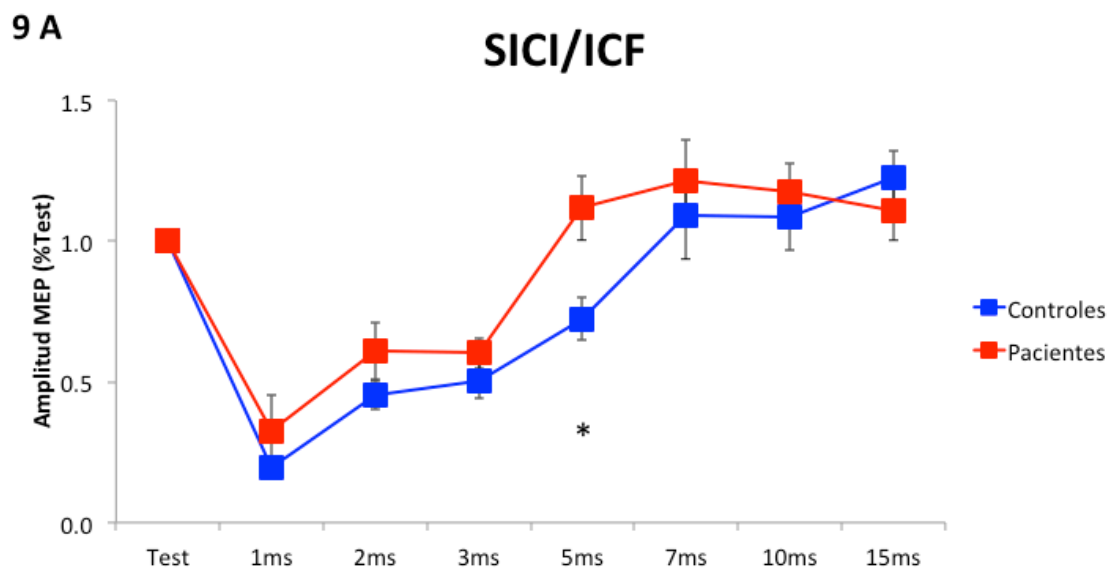


Figura 9A: Inhibición intra-cortical a intervalo corto/facilitación intra-cortical (SICI/ICF) en condiciones basales, antes de la estimulación repetitiva. En cada sujeto se ha calculado la media de los valores obtenidos antes de la iTBS y cTBS. *: $P < 0,05$. Las barras de error representan el error standard

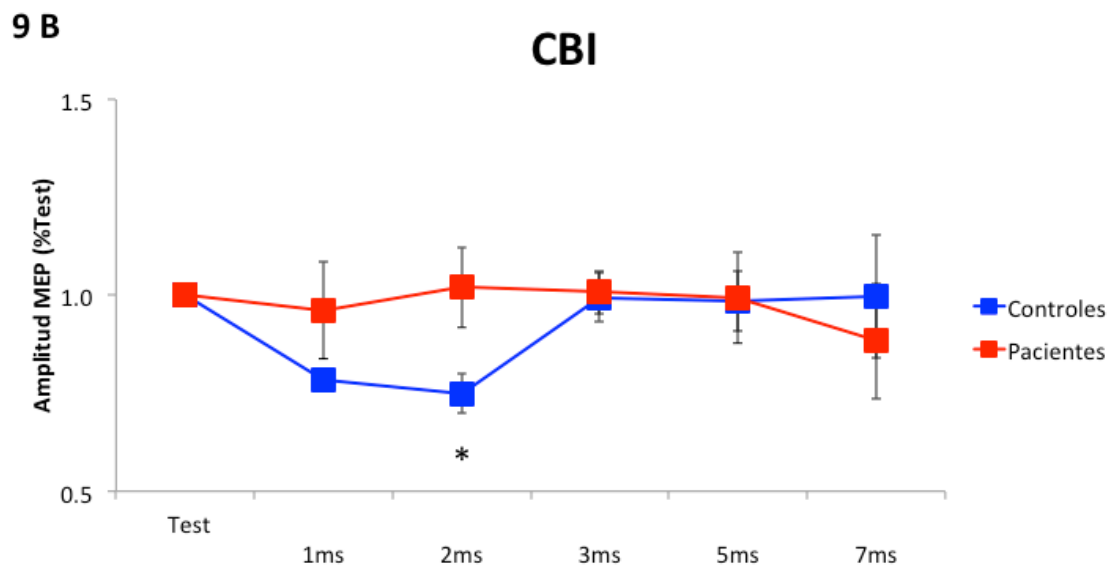


Figura 9B: Inhibición cerebello-cortical (CBI) en condiciones basales, antes de la estimulación repetitiva. En cada sujeto se ha calculado la media de los valores obtenidos antes de la iTBS y cTBS. *: $P < 0,05$. Las barras de error representan el error standard

V.1.4. Estimulación repetitiva cerebelosa tipo iTBS

Los resultados están resumidos en las Figuras 10.

En el protocolo excitabilidad cortical (20 Test) se observó una interacción significativa del “TIEMPO x GRUPO” ($P = 0,24$, $F = 3,852$). La iTBS tenía un efecto facilitador en los controles (Figura 10A) y no en los pacientes. En las comparaciones por pareja se observaba una diferencia significativa en t20 ($P = 0,005$) y t40 ($P = 0,043$).

En el protocolo inhibición intra-cortical a intervalo corto/facilitación intra-cortical, la iTBS no tuvo efectos significativos en ninguno de los dos grupos (Figuras 10B y 10C). En los pacientes se observó una tendencia, no significativa, a una reducción de la facilitación intra-cortical (7, 10 y 15 ms) inmediatamente después de la iTBS.

En el protocolo de inhibición cerebelo-motora, la iTBS no era capaz de producir cambios significativos ni en los pacientes ni en los controles (Figuras 10D y 10E).

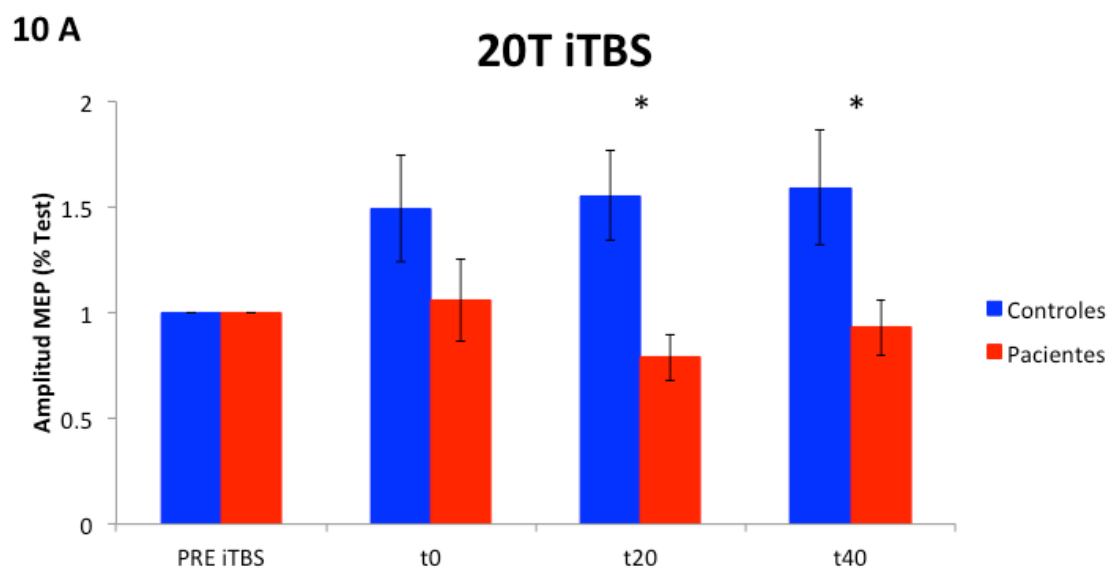


Figura 10 A: Efectos de la iTBS cerebelosa sobre la excitabilidad cortical. 20T: protocolo de los 20 Test. PRE: antes de la iTBS, t0: inmediatamente después de la iTBS; t20: 20 minutos después de la iTBS; t40: 40 minutos después de la iTBS.

*: $P < 0,05$. Las barras de error representan el error estándar.

10 B

SICI/ICF, iTBS, Controles

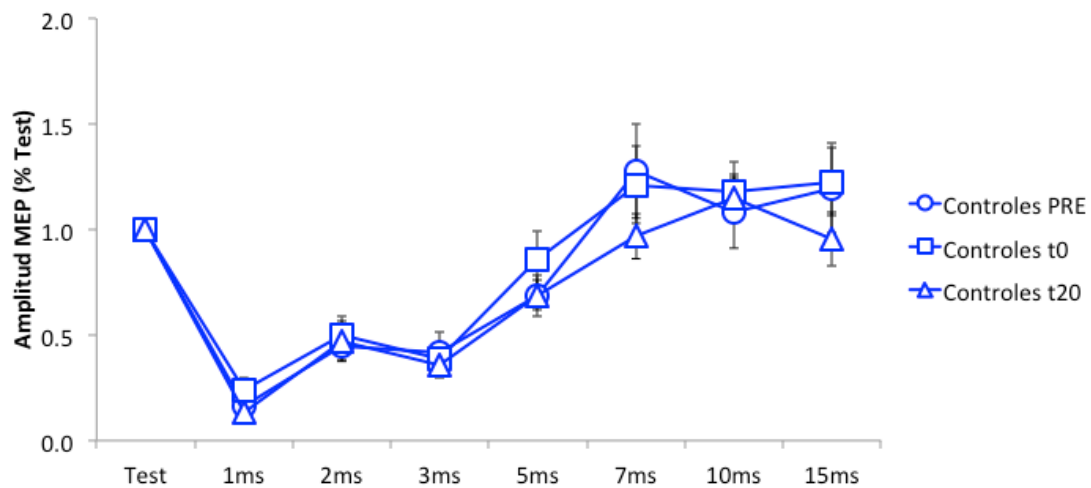


Figura 10 B: Efectos de la iTBS cerebelosa sobre los circuitos intra-corticales en el grupo de controles. SICI/ICF: inhibición cortical a intervalo corto y facilitación intra-cortical. PRE: antes de la iTBS, t0: inmediatamente después de la iTBS; t20: 20 minutos después de la iTBS. Eje horizontal: estímulo Test y los diferentes intervalos inter-estímulos.

Las barras de error representan el error estándar.

10 C

SICI/ICF, iTBS, Pacientes

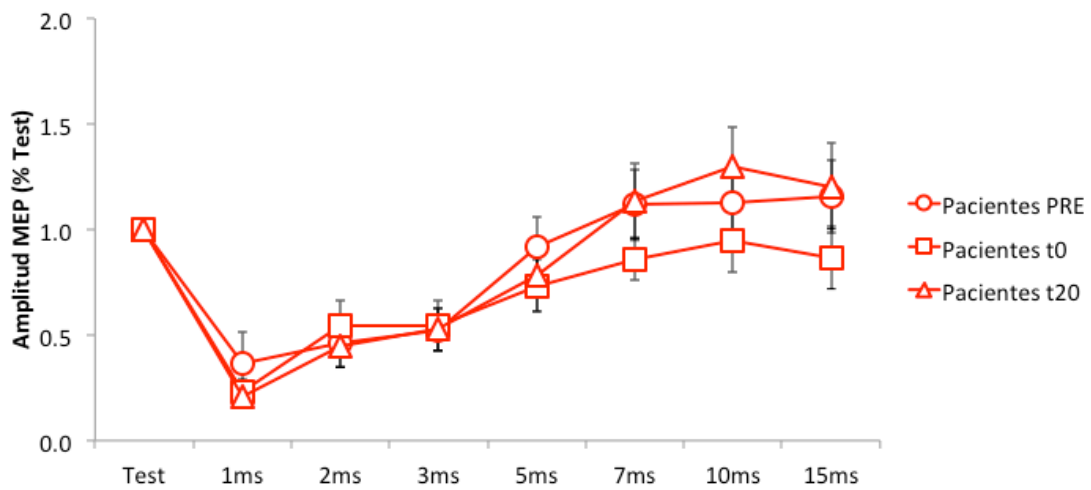


Figura 10 C: Efectos de la iTBS cerebelosa sobre los circuitos intra-corticales en el grupo de pacientes. SICI/ICF: inhibición cortical a intervalo corto y facilitación intra-cortical. PRE: antes de la iTBS, t0: inmediatamente después de la iTBS; t20: 20 minutos después de la iTBS. Eje horizontal: estímulo Test y los diferentes intervalos inter-estímulos.

Las barras de error representan el error estándar.

10 D

CBI, iTBS, Controles

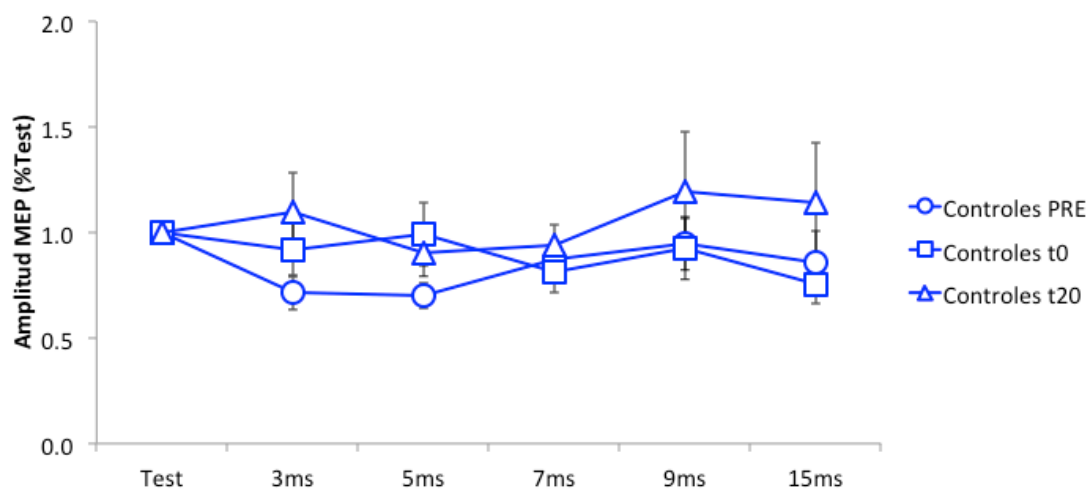


Figura 10 D: Efectos de la iTBS cerebelosa sobre la inhibición cerebelo-motora (CBI) en el grupo de controles.

PRE: antes de la iTBS, t0: inmediatamente después de la iTBS; t20: 20 minutos después de la iTBS. Eje horizontal: estímulo Test y los diferentes intervalos inter-estímulos. Las barras de error representan el error estándar.

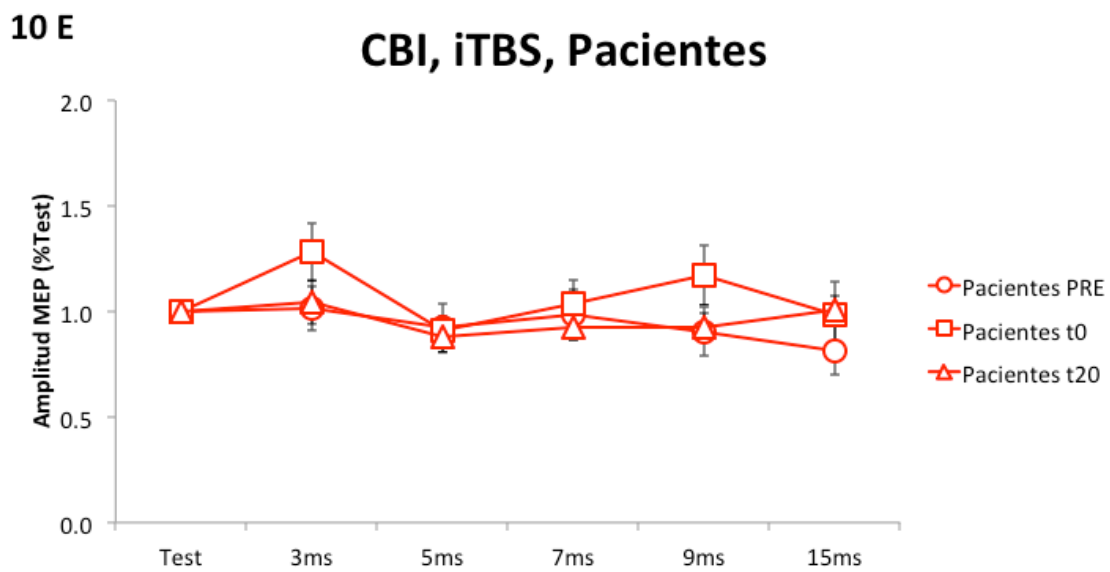


Figura 10 E: Efectos de la iTBS cerebelosa sobre la inhibición cerebelo-motora (CBI) en el grupo de pacientes.

PRE: antes de la iTBS, t0: inmediatamente después de la iTBS; t20: 20 minutos después de la iTBS. Eje horizontal: estímulo Test y los diferentes intervalos inter-estímulos. Las barras de error representan el error estándar.

V.1.5. Estimulación repetitiva cerebelosa tipo cTBS

Los resultados están resumidos en las Figuras 11.

En el protocolo de excitabilidad cortical (20 Test), no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a los efectos de la cTBS. Sin embargo, si analizados por separados, el grupo de controles mostraba una interacción significativa del “TIEMPO” ($P = 0,011$, $F = 6,342$) que reflejaba la inhibición del potencial evocado motor después de la cTBS. El efecto era significativo en t_0 ($P = 0,046$). Esta inhibición no se observó en el grupo de pacientes (Figura 11A).

En el protocolo de inhibición intra-cortical a intervalo corto/facilitación intra-cortical, la cTBS no produjo cambios significativos en ninguno de los dos grupos (Figuras 11B y 11C).

En el protocolo de inhibición cerebelo-motora, se observó un efecto del “TIEMPO” ($P = 0,047$, $F = 3,157$): la inhibición observada en el grupo de control, en condiciones basales y en 5 ms, se pierde después de la cTBS. De hecho, en las comparaciones por pareja (controles vs pacientes) había una diferencia significativa en 5 ms y en condiciones basales ($P = 0,018$), pero no en t_0 ($P = 0,632$) ni en t_{20} ($P = 0,168$) (Figura 11D y 11E).

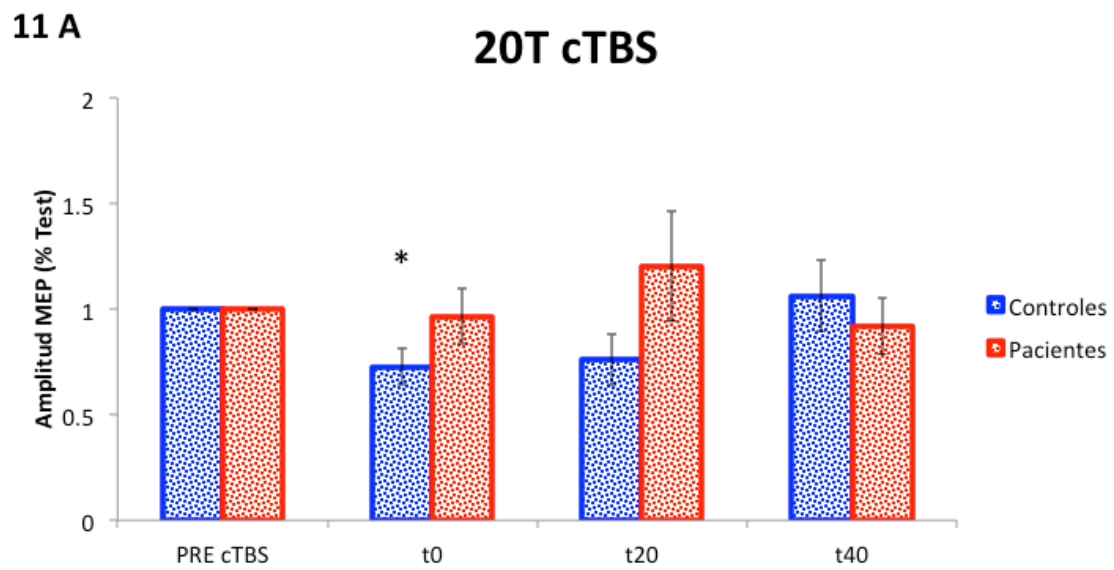


Figura 11 A: Efectos de la cTBS cerebelosa sobre la excitabilidad cortical. 20T: protocolo de los 20 Test. PRE: antes de la cTBS, t0: inmediatamente después de la cTBS; t20: 20 minutos después de la cTBS; t40: 40 minutos después de la cTBS.
*: $P < 0,05$ (diferencia en los controles respecto al valor “PRE”). Las barras de error representan el error estándar.

11 B

SICI/ICF, cTBS, Controles

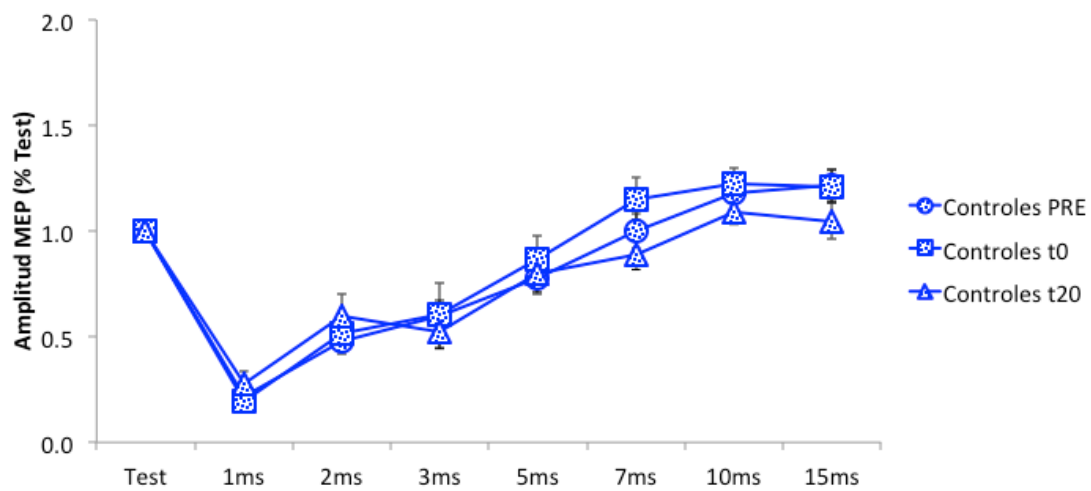


Figura 11 B: Efectos de la cTBS cerebelosa sobre los circuitos intra-corticales en el grupo de controles. SICI/ICF: inhibición cortical a intervalo corto y facilitación intra-cortical. PRE: antes de la cTBS, t0: inmediatamente después de la cTBS; t20: 20 minutos después de la cTBS. Eje horizontal: estímulo Test y los diferentes intervalos inter-estímulos.

Las barras de error representan el error estándar.

11 C

SICI/ICF, cTBS, Pacientes

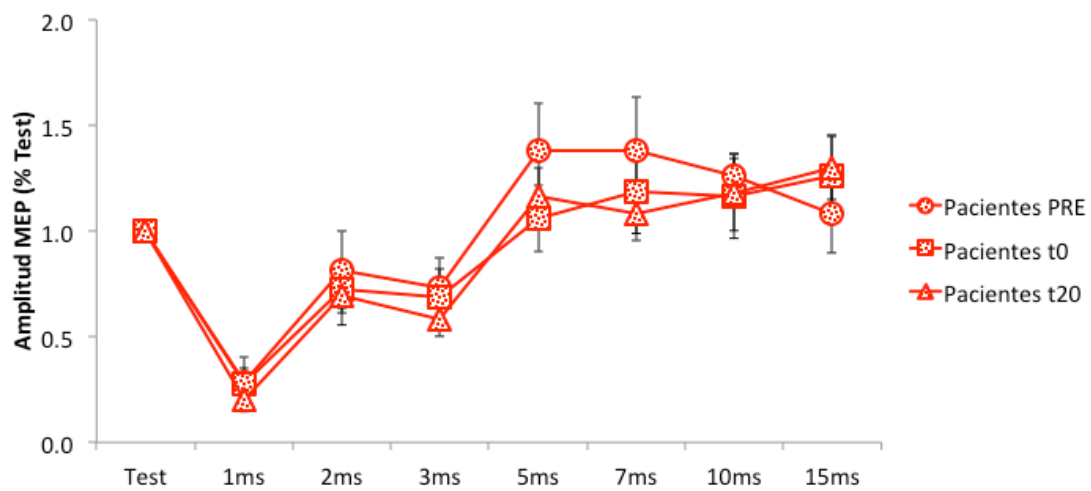


Figura 11 C: Efectos de la cTBS cerebelosa sobre los circuitos intra-corticales en el grupo de pacientes. SICI/ICF: inhibición cortical a intervalo corto y facilitación intra-cortical. PRE: antes de la cTBS, t0: inmediatamente después de la cTBS; t20: 20 minutos después de la cTBS. Eje horizontal: estímulo Test y los diferentes intervalos inter-estímulos.

Las barras de error representan el error estándar.

11 D

CBI, cTBS, Controles

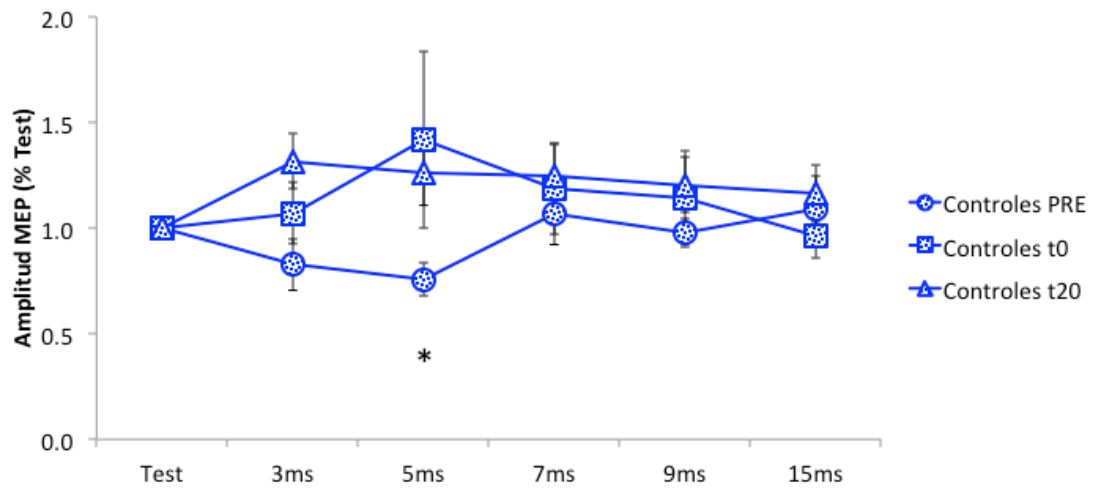


Figura 11 D: Efectos de la cTBS cerebelosa sobre la inhibición cerebelo-motora (CBI) en el grupo de controles.

PRE: antes de la cTBS, t0: inmediatamente después de la cTBS; t20: 20 minutos después de la cTBS. Eje horizontal: estímulo Test y los diferentes intervalos inter-estímulos.

*: $P < 0,05$. Las barras de error representan el error estándar.

11 E

CBI, cTBS, Pacientes

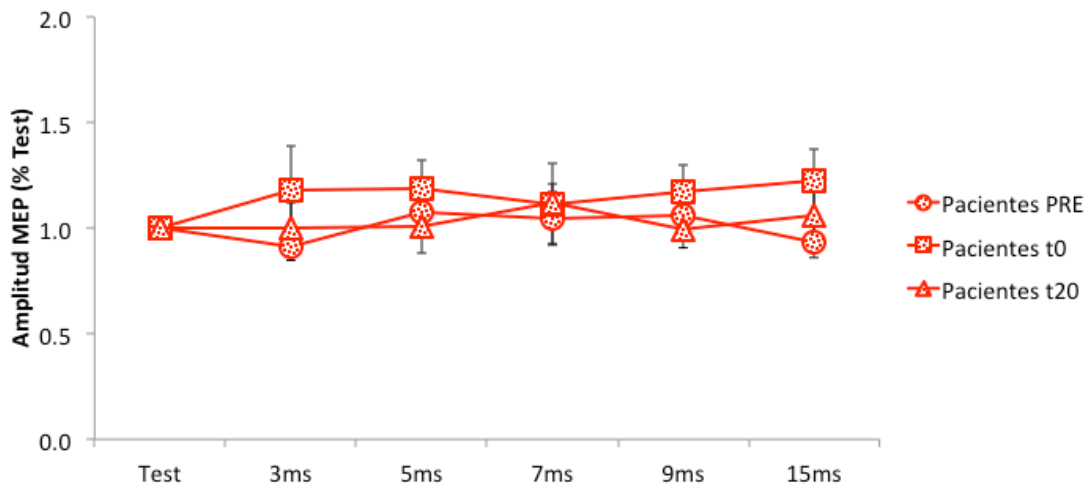


Figura 11 E: Efectos de la cTBS cerebelosa sobre la inhibición cerebelo-motora (CBI) en el grupo de pacientes.

PRE: antes de la cTBS, t0: inmediatamente después de la cTBS; t20: 20 minutos después de la cTBS. Eje horizontal: estímulo Test y los diferentes intervalos inter-estímulos.

Las barras de error representan el error estándar.

V.2. Conectividad entre corteza parietal posterior y corteza motora primaria

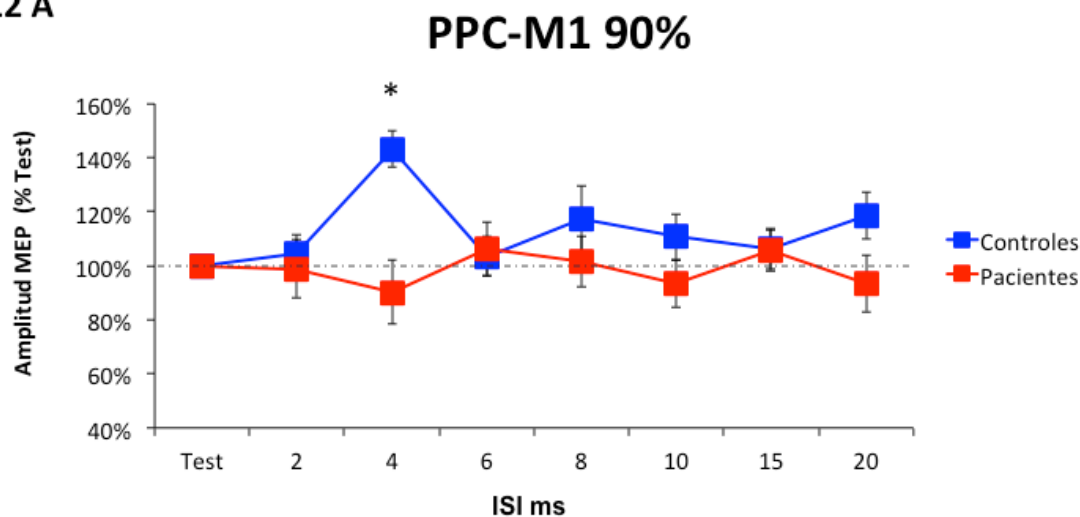
V.2.1 Datos demográficos e intensidades de la estimulación magnética

No se encontraron diferencias significativas de los datos demográficos entre pacientes y controles. Los umbrales motores de reposo y las intensidades de estimulación (para el estímulo Test) tampoco diferían entre los dos grupos ($P = 0.92$ y $P = 0.98$ respectivamente). El valor medio del umbral de reposo fue $41,2\% \pm 6,4$ (de la máxima intensidad erogada por el estimulador) en los controles y $41,0\% \pm 6,9$ en los pacientes. La intensidad de estimulación (estímulo Test) fue de $51,2\% \pm 8,6$ en los controles y $51,1\% \pm 7,8$ en los pacientes.

V.2.2. Conectividad entre corteza parietal posterior y corteza motora primaria

El análisis estadístico mostró dos interacciones significativas: “GRUPO” x “ISI” ($F = 2.890$; $P = 0.011$) y del “GRUPO” x “ISI” x “INTENSIDAD” ($F = 2.184$; $P = 0.012$). Los análisis sucesivos, con el test t de Student, mostraron una diferencia significativa entre controles y pacientes cuando la intensidad del estímulo condicionante era el 90% del umbral motor de reposo y el intervalo inter-estímulos 4 ms ($P < 0,001$) (Figura 12, A y B). Los controles mostraron un efecto del doble pulso en el sentido de una facilitación del potencial evocado motor gracias al estímulo condicionante al 90% del umbral motor de reposo y con un intervalo inter-estímulos de 4 ms ($P = 0,011$), mientras que ningún efecto fue observado en los pacientes. No se observaron diferencias significativas entre controles y pacientes con las otras intensidades del estímulo condicionante ni con otros intervalos inter-estímulos.

12 A



12 B

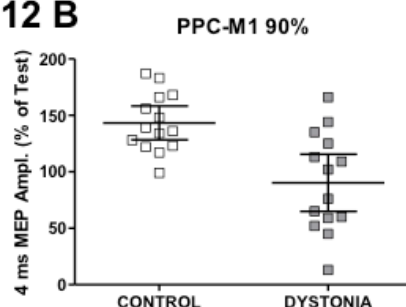


Figura 12. Interacción parieto-motora, con el estímulo condicionante parietal al 90% del umbral motor de reposo. **(A)** Un estímulo condicionante sobre la corteza parietal posterior (PPC) es capaz de modificar la amplitud del potencial motor evocado en corteza motora primaria (M1) en controles, pero no en pacientes con distonía cervical, cuando el intervalo inter-estímulos (ISI) es de 4 ms y la intensidad del estímulo condicionante el 90% del umbral motor de reposo. Los valores de los MEP están normalizado al estímulo Test. Las barras de error representan el error estándar. *P < 0,05.

(B) Amplitud del potencial evocado motor (MEP), con ISI de 4 ms, en controles y pacientes. Las barras horizontales representan la media y el 95% del intervalo de confianza.

V.2.3. Tiempo de reacción

El tiempo de reacción y el tiempo de movimiento, tanto hacia la derecha como hacia la izquierda era menor de manera significativa en los controles que en los pacientes ($P < 0,007$, Figuras 13 A y 14 A). Ambos grupos, controles y pacientes, mostraron menores tiempos de movimientos hacia la izquierda que hacia la derecha ($P < 0,0001$ en los pacientes y $P = 0,002$ en los controles) sin diferencias en los tiempos de reacción. No se observó una relación entre el tiempo de reacción y el tiempo de movimiento en ninguno de los dos grupos.

Por cada sujeto se analizó la correlación entre la amplitud del potencial evocado motor -MEP- (con la intensidad del estímulo condicionante al 90% del umbral motor de reposo y el intervalo inter-estimulo de 4 ms) y el tiempo de reacción y de movimiento. En los controles la amplitud del MEP no estaba en relación ni con el tiempo de reacción ni con el tiempo de movimiento. Sin embargo, en los pacientes con distonía cervical, la amplitud del MEP tenía una relación con el tiempo de movimiento tanto hacia la izquierda ($P = 0,016$, $r = - 0,674$) como hacia la derecha ($P = 0,032$, $r = - 0.619$), pero no con los tiempos de reacción (Figuras 13 B, 13 C y 14 B, 14 C).

No se observaron diferencias entre los dos grupos en los errores de decisión (por ej. el código de sonido indicaba moverse hacia la izquierda y el sujeto se movió hacia la derecha o viceversa). No hubo errores de anticipación (tiempo de reacción menor de 150 ms), ni errores de omisión (el sujeto no se movió después de la señal de salida) y tampoco hubo respuestas alargadas definidas como un tiempo de reacción más un tiempo de movimiento mayor de 2 segundos.

Entre los pacientes no se observó una relación significativa entre las escalas clínicas (TWSTRS, BFMDRS), el lado de la desviación cefálica, la edad con la amplitud del potencial evocado motor o con el tiempo de reacción y de movimiento.

13 A TIEMPO DE REACCIÓN Y DE MOVIMIENTO EN LOS MOVIMIENTOS HACIA LA IZQUIERDA

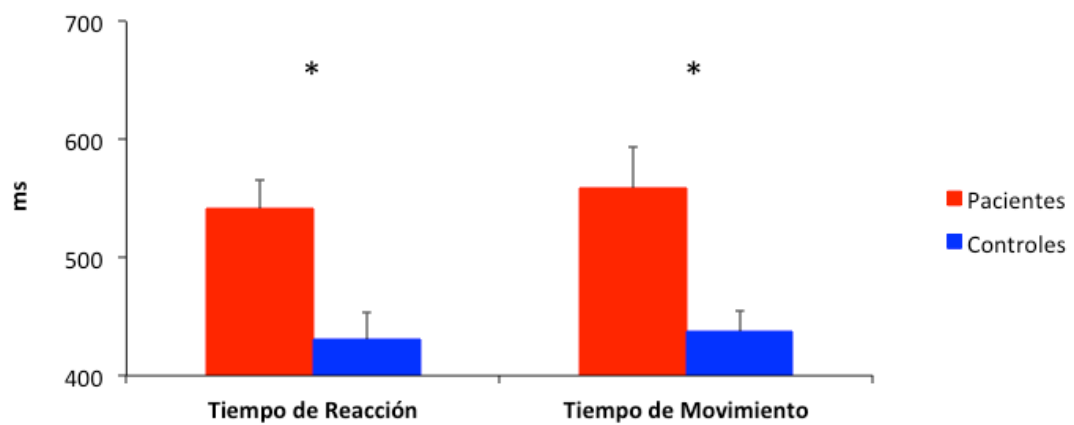


Figura 13 A. Movimientos hacia la izquierda. Tiempo de reacción y tiempo de movimiento. Los pacientes tienen mayores tiempos de reacción y de movimiento respecto a los controles. * $P < 0,05$.

13 B TIEMPO DE REACCIÓN Y AMPLITUD DEL MEP EN LOS MOVIMIENTOS HACIA LA IZQUIERDA

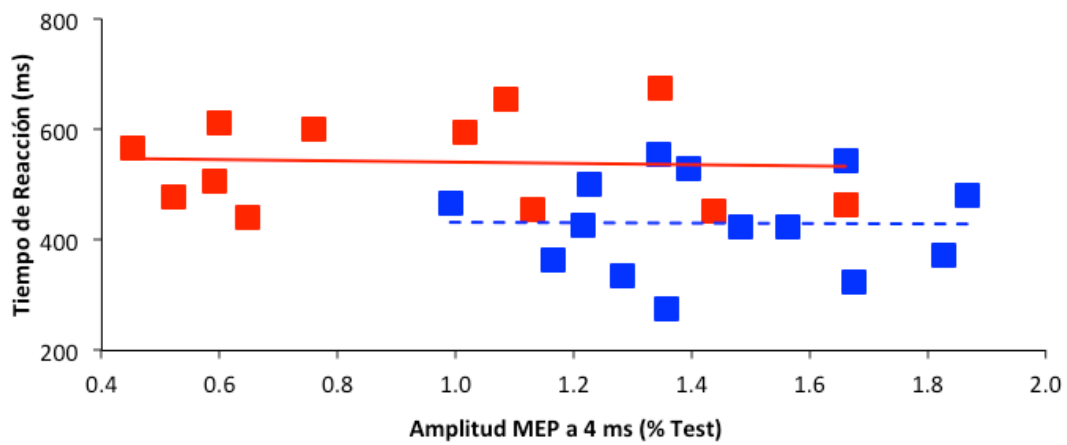


Figura 13 B. Relación entre el tiempo de reacción en los movimientos hacia la izquierda y la amplitud del potencial evocado motor (MEP), siendo el intervalo interestímulos –ISI- de 4 ms y la intensidad del condicionante el 90% del umbral motor de reposo. No se ha observado una relación significativa con el tiempo de reacción.

13 C TIEMPO DE MOVIMIENTO Y AMPLITUD DEL MEP EN LOS MOVIMIENTOS HACIA LA IZQUIERDA

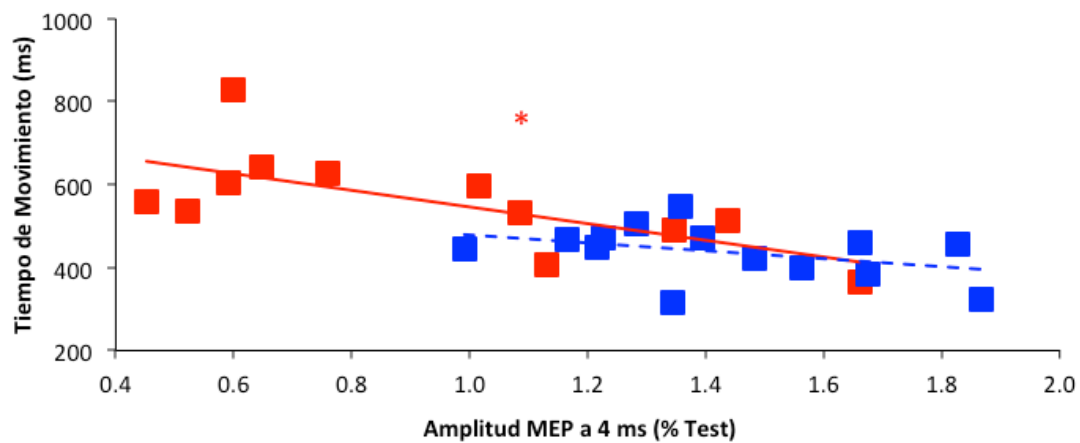


Figura 13 C. Relación entre el tiempo de movimiento en los movimientos hacia la izquierda y la amplitud del potencial evocado motor (MEP), siendo el intervalo inter-estímulos –ISI- de 4 ms y la intensidad del condicionante el 90% del umbral motor de reposo. Una relación significativa se ha observado sólo en los pacientes, entre la amplitud del MEP y el tiempo de movimiento ($P = 0,016$, $r = -0,674$, línea continua en la figura)

14 A TIEMPO DE REACCIÓN Y DE MOVIMIENTO EN LOS MOVIMIENTOS HACIA LA DERECHA

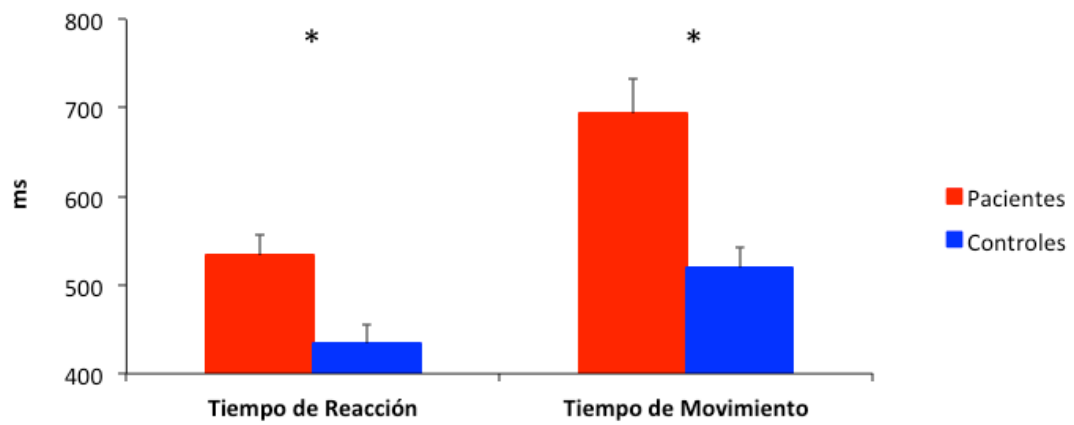


Figura 14 A. Movimientos hacia la derecha. Tiempo de reacción y tiempo de movimiento. Los pacientes tienen mayores tiempos de reacción y de movimiento respecto a los controles. *P < 0,05.

14 B TIEMPO DE REACCIÓN Y AMPLITUD DEL MEP EN LOS MOVIMIENTOS HACIA LA DERECHA

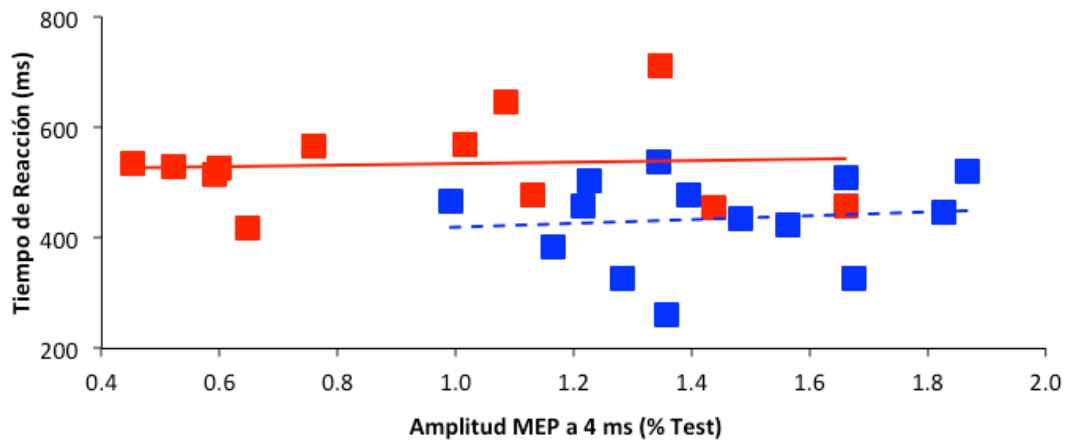


Figura 14 B. Relación entre el tiempo de reacción en los movimientos hacia la derecha y la amplitud del potencial evocado motor (MEP), siendo el intervalo inter-estímulos – ISI- de 4 ms y la intensidad del condicionante el 90% del umbral motor de reposo. No se ha observado una relación significativa con el tiempo de reacción.

14 C TIEMPO DE MOVIMIENTO Y AMPLITUD DEL MEP EN LOS MOVIMIENTOS HACIA LA DERECHA

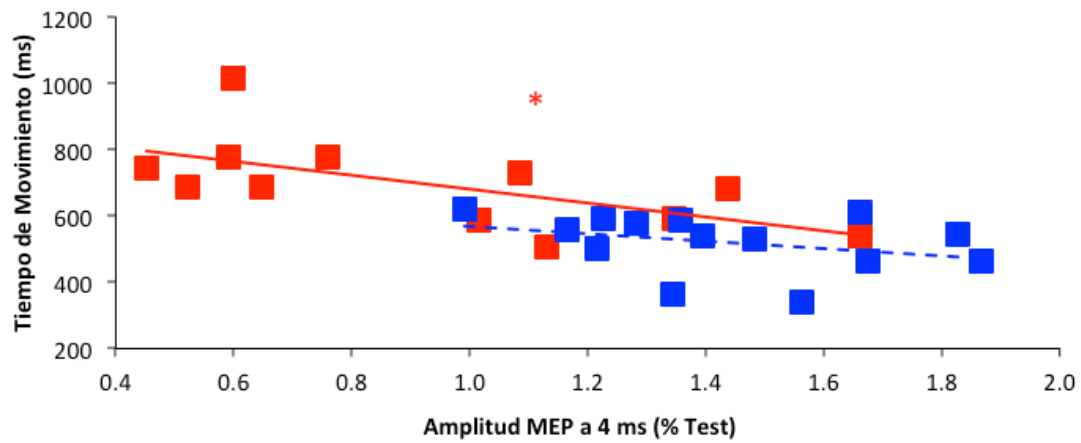


Figura 14 C. Relación entre el tiempo de movimiento en los movimientos hacia la derecha y la amplitud del potencial evocado motor (MEP), siendo el intervalo inter-estímulos –ISI- de 4 ms y la intensidad del condicionante el 90% del umbral motor de reposo. Una relación significativa se ha observado sólo en los pacientes, entre la amplitud del MEP y el tiempo de movimiento ($P = 0,032$, $r = -0,619$, línea continua en la figura)

VI. DISCUSIÓN

VI.1. Conectividad entre cerebelo y corteza motora primaria

En los últimos años se ha ido acumulando una evidencia cada vez más abundante sobre el papel del cerebelo en la fisiopatología de la distonía y tanto la investigación básica sobre la fisiología como la investigación clínica han abierto nuevas perspectivas para el conocimiento de estos mecanismos. Además de la bibliografía citada en la introducción, merece la pena recordar los datos de un estudio en ratones (Chen et al. 2014) que apoyan la existencia de una conexión rápida, di-sináptica, entre el cerebelo y el estriado. En condiciones fisiológicas esta vía permitiría una modulación en tiempo real de la actividad del estriado por parte del cerebelo. Sin embargo en condiciones patológicas podría contribuir a la génesis de movimientos patológicos como discinesias o distonías. En particular, diferentes formas de distonía pueden tener, como substrato común, una alterada actividad de los ganglios basales. Esta alteración puede ser intrínseca o extrínseca, debida a una aferencia patológica desde otra estructura. Según esta hipótesis estos mismos autores han conseguido disminuir la distonía silenciando las neuronas del núcleo talámico que constituye uno de los dos componentes de la vía di-sináptica descrita.

En un estudio reciente (Filip et al. 2017), utilizando un análisis de activación con la resonancia magnética funcional, se ha demostrado una alteración de la vía cerebelo-tálamo-cortical en pacientes con distonía cervical. Además se ha registrado una activación disminuida en varias estructuras (lóbulos cerebelosos posteriores, área premotora, corteza parietal), lo que apoya la visión de la distonía como una patología de distintos circuitos cerebrales.

Nuestro estudio se ha realizado con la estimulación magnética, y proporciona datos funcionales sobre la conexión cerebelo-cortical desde al menos dos puntos de vista. Primero, el estudio de la inhibición cerebelo-cortical (Figura 9B), con un estímulo condicionante sobre el cerebelo y un estímulo Test sobre la corteza motora primaria, nos da informaciones sobre el estado de esa conexión en condiciones basales, en términos de la cantidad de inhibición/facilitación de una estructura (cerebelo) sobre otra (corteza motora primaria). Segundo, el estudio de los efectos de la estimulación repetitiva cerebelosa explora la potencialidad de esa conexión de ser modulada, y para ese objetivo se han utilizado dos tipos de estimulación repetitiva: el protocolo de “Theta Burst Stimulation” se ha aplicado en modalidad continua e intermitente (c-iTBS) (Figuras 10 y 11). El análisis de los dos protocolos y la comparación con los valores de los controles nos permite no solamente examinar la capacidad de la vía de ser modulada sino considerar también el tamaño del efecto así como la dirección de la modulación (hacia un aumento o una disminución de la excitabilidad). Hemos estudiado la plasticidad de la vía bajo tres puntos de vista: modulación la excitabilidad cortical (protocolo de los 20 Test antes y después de la c-iTBS); modulación de los circuitos intra-corticales (inhibición intra-cortical a intervalo corto y facilitación intra-cortical antes y después de la c-iTBS); y modulación de la misma vía cerebelo-cortical (inhibición cerebelo-cortical antes y después de la c-iTBS)

El paradigma de la inhibición cerebelo-cortical es conocido desde hace dos décadas (Ugawa et al. 1995). Aunque inicialmente descrito con una bobina en doble cono, hemos utilizado, como en trabajos precedentes (Torriero et al. 2011, Carrillo et al. 2013), una bobina plana en figura de ocho para la estimulación cerebelosa. El presente estudio apoya la hipótesis de una alteración de la inhibición de la conexión cerebelo-cortical en pacientes con distonía cervical (Figura 9B). De hecho, en condiciones

basales, un estímulo condicionante cerebeloso no es capaz de reducir la amplitud del potencial evocado motor, como ocurre en los controles (con un intervalo inter-estímulos de 5 ms). Brighina y colaboradores (2009), utilizando también la estimulación magnética transcraneal, encontraron una alteración de esa conexión en pacientes con espasmo del escribiente (una distonía focal de la mano) y en pacientes, músicos, con distonía ocupacional. Por lo tanto nuestro estudio extiende los resultados a los pacientes con distonía cervical.

En pacientes con distonía cervical, tanto la estimulación repetitiva cerebelosa tipo iTBS como cTBS no facilitaron o disminuyeron las amplitudes de los potenciales evocados motores de la misma manera que los controles. Por lo tanto nuestros datos sugieren que, en los pacientes con distonía cervical, exista una plasticidad cerebelosa alterada tanto en términos de una reducción de los efectos de la estimulación repetitiva (tipo “Theta Burst Stimulation”) como en término de pérdida de especificidad (inhibición o facilitación dependiendo del tipo de protocolo utilizado). Si consideramos las diferencias estadísticas entre los dos grupos, podríamos especular que, mientras la cTBS tiene menores efectos en los pacientes respecto a los controles, la iTBS no tiene ninguno. De hecho con la cTBS no se encuentran diferencias significativas entre los dos grupos aunque, si los analizamos por separado, sólo en el grupo de control se observa una reducción significativa del potencial evocado motor después de la estimulación repetitiva respecto a la situación basal (Figura 11A). En el protocolo de la iTBS, los pacientes no facilitaban después de la estimulación repetitiva y además mostraban mayores diferencias respecto al grupo de control (Figura 10A). Estos resultados podrían tener implicaciones terapéuticas. De hecho, si consideramos la capacidad de modificar la amplitud de los potenciales evocados motores de forma similar a la tendencia observada en controles, la iTBS (por la mayores diferencias observadas) tendría

menores efectos fisiológicos respecto a la cTBS. Si se tratara de elegir un protocolo de estimulación repetitiva cerebelosa, con finalidades terapéuticas, la cTBS sería probablemente más “fiable” porque el comportamiento observado se acerca más a los efectos fisiológicos observados en controles. Por otro lado la elección del protocolo se basaría también en los efectos esperados, en términos de facilitación o inhibición. En ese contexto, el valor clínico de diez sesiones de cTBS cerebelosa, en pacientes con distonía cervical, ha sido demostrado por nuestro grupo en una precedente publicación (Koch et al. 2014). La estimulación repetitiva era capaz de producir una leve mejoría clínica (objetivada mediante la escala TWSTRS) y también de modificar la plasticidad cortical, volviendo a una mayor especificidad topográfica (ya que en situaciones basales la respuesta a un determinado protocolo plástico no era específica, si no que se observaba un aumento de excitabilidad también en zonas no involucradas en el protocolo en cuestión).

En nuestro estudio la estimulación repetitiva cerebelosa no ha sido capaz de modificar de forma significativa los circuitos intra-corticales estudiados mediante el protocolo de SICI/ICF, ni en controles ni en pacientes. En un estudio precedente, en sujetos sanos, se han estudiado los efectos de la estimulación repetitiva cerebelosa sobre los circuitos intra-corticales (Koch et al. 2008 (b)): la iTBS era capaz de reducir la facilitación intra-cortical, mientras que la cTBS reducía la inhibición intra-cortical a intervalo corto. Nuestro estudio no replica estos resultados. En el estudio de Koch y colaboradores el rango de edad era de 20 a 37 años. En nuestro grupo, la edad media supera los 40 años, con un rango que llega a más de 60 años. Aunque no hay estudios específicos al respecto es posible que la discordancia de edad explique estas diferencias. El análisis de los circuitos intra-corticales es todavía más complejo en estos pacientes. Una cuestión a considerar es si la inhibición intra-cortical, en situaciones basales, está

alterada o no en pacientes con distonía. En pacientes con espasmo del escribiente la inhibición intra-cortical a intervalo corto estaba reducida (Ridding et al. 1995, Siebner et al. 1999). Sin embargo en un estudio reciente en personas con distonía cervical (Amadio et al. 2014), la inhibición intra-cortical estaba sólo levemente reducida y de forma no significativa en los pacientes respecto a los controles. Sin embargo en este último estudio sólo se analizaban dos intervalos inter-estímulos inhibidores: 1 y 3 ms. Nosotros obtenemos resultados similares a 1 y 3 ms, pero sí observamos una diferencia, en condiciones basales en 5 ms, demostrando una falta de inhibición en el grupo de pacientes (Figura 9A). Uno de los puntos de fuerza de nuestro estudio es la fiabilidad interna. Todas las medidas neurofisiológica (umbrales motores, medidas de excitabilidad cortical, de inhibición y facilitación intra-cortical y de inhibición cerebelosa-motora) han sido obtenidas en situaciones basales dos veces en dos diferentes sesiones: una vez antes de la iTBS y otra antes de la cTBS. En ese contexto, la diferencia encontrada en nuestro estudio en situaciones basales, extiende la alteración del SICI también a los pacientes con distonía cervical, y sugiere la hipótesis de mecanismos neurofisiológicos comunes en diferentes tipos de distonía (espasmo del escribiente y distonía cervical). Sin embargo el hecho que obtengamos diferencias en 5 ms y no en los intervalos de mayor inhibición (1, 2 y 3 ms) hace considerar también otras posibilidades. La alteración del SICI podría estar presente, o ser más evidente, en paciente con una distonía focal de la mano y ser menos evidente en pacientes con distonía cervical, o ser específica de la zona afecta por la distonía. En este sentido, sería más fácil encontrar alteraciones del SICI en una distonía focal de la mano, ya que en los estudios de estimulación magnética transcraneal solemos estudiar las respuestas motora de un músculo de la mano (primer interóseo dorsal). En una distonía cervical puede que haya una alteración de estos circuitos en la zona somatotópica correspondiente a la

musculatura cervical y que no la haya, o que sean menos evidente, en la zona correspondiente a la musculatura de la mano. Estas hipótesis podrían ser objeto de estudios futuros.

Finalmente se consideran los efectos de la estimulación repetitiva cerebelosa sobre el mecanismo de la inhibición cerebelo-motora. En un estudio precedente, en sujetos sanos, Popa y colaboradores (2010) demostraron una supresión de la inhibición cerebelo-motora después de la cTBS, pero no después de la iTBS. Nuestro estudio tiende a replicar estos resultados en los controles, con un intervalo inter-estímulos de 5 ms, donde sólo se observa una inhibición significativa en condiciones basales y se pierde después de la cTBS. En los pacientes no se observa una inhibición cerebelo-motora en situaciones basales y la estimulación repetitiva no produce cambios significativos. Esto indicaría que ni la iTBS ni la cTBS son capaces de restaurar una conectividad normal (desde el punto de vista neurofisiológico estudiado) entre cerebelo y corteza motora primaria, en pacientes con distonía cervical. A diferencia del estudio citado (Popa et al. 2010), donde se ha analizado un solo intervalo inter-estímulos (5 ms), nuestro protocolo de conectividad cerebelo-motora era más amplio, incluyendo cinco diferentes intervalos inter-estímulos. Esto nos permite afirmar no sólo que en pacientes con distonía cervical no existe una interacción fisiológica a 5 ms, ni en situaciones basales ni después de la estimulación repetitiva cerebelosa, sino que tampoco existe, en estas situaciones, una conectividad aberrante, por ejemplo con otras latencias con otros intervalos inter-estímulos. Con el protocolo de iTBS, en los pacientes, se observa la tendencia no significativa a una facilitación paradójica (3 y 9 ms), por lo que sería el protocolo menos indicado, en un posible contexto clínico, para restaurar una correcta conectividad cerebelo-motora.

Para concluir esta sección, el presente estudio aporta evidencias de una alteración de la conectividad cerebelo-motora en situaciones basales así como de una alteración de la plasticidad de esta vía. La alteración de la plasticidad es patente si analizamos la excitabilidad cortical después de la estimulación repetitiva cerebelosa, tanto en términos de disminución de los efectos, como en términos de pérdida de especificidad (facilitación o inhibición según el protocolo utilizado – iTBS vs cTBS). Desde el punto de vista neurofisiológico estudiado, la estimulación repetitiva cerebelosa tampoco es capaz de restaurar una conectividad cerebelo-motora normal, por lo menos después de una sesión única de Theta Burst Stimulation. Desde el punto de vista de las futuras aplicaciones clínicas, la iTBS tiene un comportamiento más imprevisible en pacientes, alejándose más de los efectos registrados en controles. Por lo tanto la iTBS es probablemente una peor elección en el caso de una estimulación repetitiva cerebelosa con finalidades terapéuticas.

VI.2. Conectividad entre corteza parietal posterior y corteza motora primaria.

Este trabajo demuestra que la conectividad entre la corteza parietal posterior y la corteza motora primaria está alterada en pacientes con distonía cervical y que esta disfunción está en relación con el aumento del tiempo de movimiento en la tarea motora propuesta.

El estudio de la conectividad parieto-motora utilizando la estimulación magnética transcraneal es una metodología bien establecida tanto en sujetos sanos (Koch et al. 2007, Koch et al. 2008 (a), Koch et al. 2010) como en pacientes neurológicos (Palomar et al. 2013, Koch et al. 2008 (c), Koch et al. 2008 (d)). La activación de las proyecciones neuronales intra-corticales entre el lobo parietal inferior y/o el surco intraparietal y que terminan en la corteza motora primaria son probablemente las responsables de la respuesta precoz (4-8 ms) obtenida con este protocolo de estimulación (Koch et al. 2007). La transmisión de la información utilizaría las fibras del fascículo longitudinal superior (Makris et al. 2005), de manera directa o indirecta a través de la corteza pre-motora ventral ipsilateral (Koch et al. 2010). En nuestro estudio, cuando la intensidad del estímulo condicionante era el 90% del umbral motor de reposo y el intervalo entre condicionante y Test era de 4 ms, el potencial evocado motor aumentaba de amplitud en controles sanos pero no en los pacientes, sugiriendo una disfunción de la conectividad córtico-cortical parieto-motora en pacientes con distonía primaria cervical.

La disfunción parieto-motora no se puede explicar con un diferente umbral de activación de esta vía, dado que diferentes intensidades del estímulo condicionante (70% y 110% del umbral motor de reposo) no son capaces de modular la respuesta motora. Sin embargo es posible que el conjunto neuronal de la corteza parietal posterior sufra cambios intrínsecos, pérdida de función, o que la transmisión de la información a la

corteza motora ipsilateral sea anormal. Un estudio previo, utilizando la resonancia magnética funcional reveló una menor activación parietal durante los movimientos en pacientes con distonía cervical (de Vries et al. 2012). También utilizando técnicas de imagen funcional se ha demostrado una alteración de los circuitos parietales y premotores en pacientes con espasmo del escribiente, en reposo e independientemente de la tarea motora (Delnooz et al. 2012). Nuestro estudio confirma y amplía estos hallazgos demostrando, con un protocolo de estimulación magnética, una disfunción del circuito parieto-motor en pacientes con distonía cervical. Se podría valorar también la hipótesis que los mismos circuitos de la corteza motora primaria pueden ser responsable de la alteración de la respuesta observada. Sin embargo la excitabilidad de la corteza motora primaria no parece alterada de forma significativa en los pacientes dado que los umbrales motores de reposo así como la intensidad utilizada en el Test no difieren en los dos grupos.

Tiempos de inicio y de ejecución de los movimientos más lentos se han descrito en pacientes con distonía idiopática de torsión (Jahanshahi et al. 2001) y, de forma similar, se han observado movimientos cefálicos más lentos en pacientes con distonía cervical (Carboncini et al. 2004, Boccagni et al. 2008, Gregori et al. 2008, De Beyl y Salvia 2009). En un estudio con distonía cervical se ha demostrado una alteración de la coordinación visuo-espacial en los movimientos de grandes grupos musculares (posicionamiento del cuerpo y tronco) y también una reducción de la velocidad de distintos segmentos corporales (en particular del tronco) que conllevaba una prolongación del tiempo para alcanzar los objetivos diana. Esto apoyaría la hipótesis de que exista una bradicinesia en los pacientes con distonía cervical (Anastasopoulos et al. 2013). Como esperado, en nuestro grupo de pacientes, encontramos un aumento del tiempo de reacción y de movimiento. El tiempo de movimiento estaba también en

relación con la amplitud del potencial evocado motor (4 ms de intervalo inter-estímulo con intensidad del estímulo condicionante al 90% del umbral motor de reposo), perfilando un rol de la disfunción parietal en el desarrollo de la bradicinesia observada. Sin embargo el diseño del estudio no permite establecer una relación de causa efecto entre la alteración neurofisiológica y el aumento del tiempo de movimiento. Aplicar la estimulación magnética durante la tarea motora o modular la excitabilidad de la corteza parietal mediante estimulación repetitiva podría constituir la metodología de estudios futuros para confirmar una relación causal entre alteración neurofisiológica y bradicinesia. El rol de la conexión parieto-motora en la fisiopatología de la bradicinesia ha sido también sugerido en pacientes con enfermedad de Parkinson y utilizando un protocolo similar (Palomar et al. 2013). Esta analogía tiene que ser valorada cuidadosamente por al menos dos razones. En primer lugar la naturaleza de la bradicinesia puede ser diferentes en las dos condiciones. En los pacientes con distonía cervical, la estrecha relación entre la velocidad cefálica y la velocidad de los movimientos del tronco (Anastasopoulos et al. 2013) va a favor que la bradicinesia sea de alguna forma “secundaria” a la disminución de la velocidad de los movimientos cefálicos, en oposición a la bradicinesia “primaria” en los Parkinsonismos. En segundo lugar, la analogía podría sugerir que la disfunción parieto-motora y su relación con la lentitud de movimiento constituyan una característica inespecífica. Si es presente en diferentes trastornos del movimiento podría representar un epifenómeno de una alteración de los circuitos neuronales donde los ganglios basal representarían una estructura implicada en ese contexto. Sería interesante que futuros estudios intentaran extender estos resultados a otros tipos de distonía o a otros trastornos del movimiento.

En nuestros pacientes no podemos excluir un defecto en distintos niveles, que van desde la decisión del movimiento (derecha o izquierda), pasan por la programación

del mismo, la capacidad de iniciar el movimiento lo más rápido posible y llegan hasta la integración visuo-motora durante el movimiento. En este sentido una alteración de la función parietal podría afectar a todos estos componentes (Van Der Werf et al. 2010, Vicario et al. 2013), procurando una suma progresiva de retardos que van desde la primera idea del movimiento hasta el momento de alcanzar el objetivo deseado. En efecto nuestros pacientes con distonía cervical muestran un aumento del tiempo de movimiento y también del tiempo de reacción, mientras que en los pacientes con Parkinson los tiempos de reacción no estaban alterados (Palomar et al. 2013). Además se conoce que la excitabilidad cortical motora está alterada en los instantes que preceden el inicio del movimiento en pacientes con distonía focal de miembro superior (Gilio et al. 2003). Ellos no pueden reclutar de forma normal los grupos neuronales o los circuitos necesarios para la ejecución del movimiento y esto podría contribuir a aumentar el tiempo de reacción.

Cuando analizamos las diferencias derecha-izquierda, observamos que los tiempos de movimientos hacia la izquierda eran menores respecto a los tiempos de movimientos hacia la derecha, en ambos grupos. Para explicarlo hay que considerar la estructura del experimento. Para alcanzar el punto de la derecha el brazo izquierdo realizaba un desplazamiento mayor que para alcanzara el punto de la izquierda, y el hecho de que tiempos de movimientos hacia la derecha eran mayores que hacia la izquierda, tanto en pacientes como en controles, confirma esta hipótesis.

Es interesante destacar que encontramos una relación de los datos neurofisiológicos, con estimulación magnética del hemisferio derecho, tanto en los movimientos hacia el espacio ipsilateral como contralateral, mientras que una relación funcional había sido demostrada, en sujetos sanos, sólo en dirección contralateral (Koch et al. 2008 (a)). La disfunción parietal podría ser bilateral y similar en los dos

hemisferios y por esto estar asociada a un aumento bilateral del tiempo de reacción o, como remarcado antes, constituir una alteración inespecífica en el contexto de una alteración de circuitos con otras estructuras implicadas.

Elegimos explorar la conectividad parieto-motora en el hemisferio cerebral derecho porque, aunque la facilitación obtenida con este protocolo está presente bilateralmente, en el hemisferio izquierdo los tiempos son levemente diferentes (Koch et al. 2007) y los efectos levemente reducidos en término de facilitación relativa (Koch et al. 2008 (a)).

La falta de correlación de los parámetros neurofisiológicos y de la tarea motora con las escalas clínicas reflejaría una sensibilidad reducida de las escalas en detectar sutiles cambios neurofisiológicos y clínicos durante tareas específicas y que la disfunción parieto-motora representaría un fenómeno no necesariamente correlato con las escalas.

Finalmente tanto en el grupo de controles como en los pacientes no observamos una interacción parieto-motora tardía (15 ms) (Koch et al. 2007, Koch et al. 2010, Davare et al. 2010). Como observado en estudios previos (Palomar et al. 2013), cambios de la actividad de áreas motoras no primarias en relación con la edad (Talelli et al. 2008) pueden explicar estas diferencias.

Una limitación del estudio es la manera de individuar el punto de estimulación sobre la corteza parietal. Como en estudios previos (Palomar et al. 2013), utilizamos el sistema internacional 10-20 para localizar el punto de estimulación y gracias al Brainsight aseguramos un desplazamiento mínimo a lo largo de todo el estudio. Existe la posibilidad de que no hayamos localizado de forma óptima en todos los sujetos el punto de la corteza parietal que garantiza la facilitación. Sin embargo utilizamos el

mismo procedimiento en los pacientes y en los controles y sería dudoso atribuir las diferencias encontradas a una mejor localización en un grupo respecto a otro.

VII. CONCLUSIONES

1. La aplicación de un estímulo condicionante cerebeloso es capaz de inhibir el potencial motor evocado en la corteza motora primaria en sujetos sanos mientras que este fenómeno no se observa en pacientes con distonía primaria cervical.

2a. La estimulación repetitiva cerebelosa tipo iTBS es capaz de provocar un aumento de amplitud del potencial evocado motor en sujetos sanos. En el grupo de pacientes la amplitud del potencial evocado motor no cambia de forma significativa tras la aplicación de la iTBS cerebelosa.

2b. La iTBS cerebelosa no provoca cambios significativos sobre los mecanismos de inhibición y facilitación intra-corticales, estudiados con el protocolo SICI/ICF, ni en el grupo de pacientes ni en el grupo de controles.

2c. La iTBS cerebelosa no provoca cambios significativos sobre la conexión cerebelo-cortical que, tanto el grupo de pacientes como el grupo de controles, tienen en situaciones basales.

3a. La estimulación repetitiva cerebelosa tipo cTBS es capaz de provocar una disminución de amplitud del potencial evocado motor en sujetos sanos. En los pacientes no se observa este efecto.

3b. La cTBS cerebelosa no provoca cambios significativos sobre los mecanismos de inhibición y facilitación intra-corticales, estudiados con el protocolo SICI/ICF, ni en el grupo de pacientes ni en el grupo de controles.

3c. La cTBS cerebelosa provoca la pérdida de la inhibición entre cerebelo y corteza motora primaria en sujetos sanos. La cTBS cerebelosa no es capaz de modificar la conexión cerebelo-cortical de los pacientes, que está alterada en condiciones basales.

4. La aplicación de un estímulo condicionante magnético en corteza parietal posterior es capaz de provocar un aumento de amplitud del potencial motor evocado en

corteza motora primaria en los sujetos sanos. Este fenómeno no se observa en los pacientes.

5. Los pacientes presentan tiempos de reacción y de movimientos más lentos que los sujetos sanos.

6. En los pacientes con distonía cervical, la amplitud del potencial evocado motor en el protocolo de conectividad parieto-motora está en relación con el tiempo de movimiento registrado en la tarea motora.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

Abbruzzese G, Marchese R, Buccolieri A, Gasparetto B, Trompetto C. Abnormalities of sensorimotor integration in focal dystonia: a transcranial magnetic stimulation study. *Brain*. 2001;124:537-45.

Amadio S, Houdayer E, Bianchi F, Tesfaghebriel Tekle H, Urban IP, Butera C, Guerriero R, Cursi M, Leocani L, Comi G, Del Carro U. Sensory tricks and brain excitability in cervical dystonia: a transcranial magnetic stimulation study. *Mov Disord*. 2014;29(9):1185-8.

Anastasopoulos D, Ziavra N, Pearce R, Bronstein AM. Trunk bradykinesia and foveation delays during whole-body turns in spasmodic torticollis. *J Neurol*. 2013;260:2057-65.

Argyelan M, Carbon M, Niethammer M, Ulug AM, Voss HU, Bressman SB, Dhawan V, Eidelberg D. Cerebellothalamocortical connectivity regulates penetrance in dystonia. *J Neurosci*. 2009;29(31):9740-7.

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;1:1106-07.

Bäumer T, Demiralay C, Hidding U, Bikmullina R, Helmich RC, Wunderlich S, Rothwell J, Liepert J, Siebner HR, Münchau A. Abnormal plasticity of the sensori

motor cortex to slow repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with writer's cramp. *Mov Disord.* 2007;22:81-90.

Berardelli A, Hallett M, Rothwell JC, Agostino R, Manfredi M, Thompson PD, Marsden CD. Single-joint rapid arm movements in normal subjects and in patients with motor disorders. *Brain.* 1996;119:661–74.

Boccagni C, Carpaneto J, Micera S, Bagnato S, Galardi G. Motion analysis in cervical dystonia. *Neurol Sci.* 2008;29:375-81.

Bressman SB. Dystonia genotypes, phenotypes, and classification. *Adv Neurol.* 2004;94:101-7.

Brighina F, Romano M, Giglia G, Saia V, Puma A, Giglia F, Fierro B. Effects of cerebellar TMS on motor cortex of patients with focal dystonia: a preliminary report. *Exp Brain Res.* 2009;192(4):651-6.

Carbon M, Argyelan M, Habeck C, Ghilardi MF, Fitzpatrick T, Dhawan V, Pourfar M, Bressman SB, Eidelberg D. Increased sensorimotor network activity in DYT1 dystonia: a functional imaging study. *Brain.* 2010;133:690–700.

Carboncini MC, Manzoni D, Strambi S, Bonfiglio L, Andre P, Rossi B. Impaired agonists recruitment during voluntary arm movements in patients affected by spasmodic torticollis. *Arch Ital Biol.* 2004;142:113-24.

Carrillo F, Palomar FJ, Conde V, Diaz-Corrales FJ, Porcacchia P, Fernández-Del-Olmo M, Koch G, Mir P. Study of cerebello-thalamocortical pathway by transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *Brain Stimul.* 2013;6(4):582-9.

Caspers S, Eickhoff SB, Geyer S, Scheperjans F, Mohlberg H, Zilles K, Amunts K. The human inferior parietal lobule in stereotaxic space. *Brain Struct Funct.* 2008;212:481-95.

Chen CH, Fremont R, Arteaga-Bracho EE, Khodakhah K. Short latency cerebellar modulation of the basal ganglia. *Nat Neurosci.* 2014;17(12):1767-75.

Chen G, Popa LS, Wang X, Gao W, Barnes J, Hendrix CM, Hess EJ, Ebner TJ. Low-frequency oscillations in the cerebellar cortex of the tottering mouse. *J Neurophysiol.* 2009;101(1):234-45.

Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, Dang N, Panizza M, Bandinelli S, Friauf W, Hallett M. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1990;75:350-357.

Davare M, Rothwell JC, Lemon RN. Causal connectivity between the human anterior intraparietal area and premotor cortex during grasp. *Curr Biol.* 2010;20:176-81.

De Beyl DZ, Salvia P. Neck movement speed in cervical dystonia. *Mov Disord.* 2009;26:2267-71.

de Carvalho Aguiar PM, Ozelius LJ. Classification and genetics of dystonia. *Lancet Neurol.* 2002;1:316-25.

de Vries PM, de Jong BM, Bohning DE, Hinson VK, George MS, Leenders KL. Reduced parietal activation in cervical dystonia after parietal TMS interleaved with fMRI. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012;114:914-21.

de Vries PM, Johnson KA, de Jong BM, Gieteling EW, Bohning DE, George MS, Leenders KL. Changed patterns of cerebral activation related to clinically normal hand movement in cervical dystonia. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008;110:120-8.

Defazio G, Abbruzzese G, Livrea P, Berardelli A. Epidemiology of primary dystonia. *Lancet Neurol.* 2004;3:673-8.

Delnooz CC, Helmich RC, Toni I, van de Warrenburg BP. Reduced parietal connectivity with a premotor writing area in writer's cramp. *Mov Disord.* 2012;27:1425-31.

Draganski B, Thun-Hohenstein C, Bogdahn U, Winkler J, May A. "Motor circuit" gray matter changes in idiopathic cervical dystonia. *Neurology.* 2003;61(9):1228-31.

Edwards M, Huang Y-Z, Mir P, Rothwell J, Bhatia K. Abnormalities in motor cortical plasticity differentiate manifesting from nonmanifesting DYT1 carriers. *Mov Disord.* 2006;21:2181-86.

Edwards MJ, Huang YZ, Wood NW, Rothwell JC, Bhatia KP. Different patterns of electrophysiological deficits in manifesting and non-manifesting carriers of the DYT1 gene mutation. *Brain*. 2003;126:2074–80.

Edwards MJ, Talelli P, Rothwell JC. Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in patients with movement disorders. *Lancet Neurol*. 2008;7(9):827-40.

Egger K, Mueller J, Schocke M, Brenneis C, Rinnerthaler M, Seppi K, Trieb T, Wenning GK, Hallett M, Poewe W. Voxel based morphometry reveals specific grey matter changes in primary dystonia. *Mov Disord*. 2007;22:1538-42.

Espay A, Morgante F, Purzner J, Gunraj C, Lang AE, Chen R. Cortical and spinal abnormalities in psychogenic dystonia. *Ann Neurol*. 2006;59:825–34.

Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia. *Adv Neurol*. 1998;78:1-110.

Filip P, Gallea C, Lehericy S, Bertasi E, Popa T, Mareček R, Lungu OV, Kašpárek T, Vaníček J, Bareš M. Disruption in cerebellar and basal ganglia networks during a visuospatial task in cervical dystonia. *Mov Disord*. 2017;32(5):757-768.

Fiorio M, Tinazzi M, Bertolasi L, Aglioti S. Temporal processing of visuotactile and tactile stimuli in writer's cramp. *Ann Neurol*. 2003;53:630–35.

Garraux G, Bauer A, Hanakawa T, Wu T, Kansaku K, Hallett M. Changes in brain anatomy in focal hand dystonia. *Ann Neurol.* 2004;55:736-9.

Gernert M, Bennay M, Fedrowitz M, Rehders JH, Richter A. Altered discharge pattern of basal ganglia output neurons in an animal model of idiopathic dystonia. *J Neurosci.* 2002;22:7244-53.

Gilio F, Currà A, Inghilleri M, Lorenzano C, Suppa A, Manfredi M, Berardelli A. Abnormalities of motor cortex excitability preceding movement in patients with dystonia. *Brain.* 2003;126:1745-54.

Gregori B, Agostino R, Bologna M, Dinapoli L, Colosimo C, Accornero N, Berardelli A. Fast voluntary neck movements in patients with cervical dystonia: a kinematic study before and after therapy with botulinum toxin type A. *Clin Neurophysiol.* 2008;119:273-80.

Grünewald RA, Yoneda Y, Shipman JM, Sagar HJ. Idiopathic focal dystonia: a disorder of muscle spindle afferent processing? *Brain.* 1997;120:2179–85.

Hallett M. Dystonia: Abnormal movements result from loss of inhibition. *Advances in Neurology.* 2004;94:1–9.

Hallett M. Neurophysiology of dystonia: the role of inhibition. *Neurobiol Dis.* 2011;42:177–84.

Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*. 2000;406(6792):147-50.

Herwing U, Satrapi P, Schönfeldt-Lecuona C. Using the international 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr*. 2003;16:95-9.

Hoffland BS, Kassavetis P, Bologna M, Teo JT, Bhatia KP, Rothwell JC, Edwards MJ, van de Warrenburg BP. Cerebellum-dependent associative learning deficits in primary dystonia are normalized by rTMS and practice. *Eur J Neurosci*. 2013;38(1):2166-71.

Huang YZ, Sommer M, Thickbroom G, Hamada M, Pascual-Leone A, Paulus W, Classen J, Peterchev AV, Zangen A, Ugawa Y. Consensus: New methodologies for brain stimulation. *Brain Stimul*. 2009;2(1):2-13.

Hubsch C, Roze E, Popa T, Russo M, Balachandran A, Pradeep S, Mueller F, Brochard V, Quartarone A, Degos B, Vidailhet M, Kishore A, Meunier S. Defective cerebellar control of cortical plasticity in writer's cramp. *Brain*. 2013;136:2050-62.

Jahanshahi M, Rowe J, Fuller R. Impairment of movement initiation and execution but not preparation in idiopathic dystonia. *Exp Brain Res*. 2001;140:460-8.

Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol*. 2003;2:145-156.

Koch G, Bonni S, Giacobbe V, Bucchi G, Basile B, Lupo F, Versace V, Bozzali M, Caltagirone C. θ -burst stimulation of the left hemisphere accelerates recovery of hemispatial neglect. *Neurology*. 2012;78(1):24-30.

Koch G, Cercignani M, Bonni S, Giacobbe V, Bucchi G, Versace V, Caltagirone C, Bozzali M. Asymmetry of parietal interhemispheric connections in humans. *J Neurosci*. 2011;31:8967-75.

Koch G, Cercignani M, Pecchioli C, Versace V, Oliveri M, Caltagirone C, Rothwell J, Bozzali M. In vivo definition of parieto-motor connections involved in planning of grasping movements. *Neuroimage*. 2010;51:300-12.

Koch G, Fernandez Del Olmo M, Cheeran B, Ruge D, Schippling S, Caltagirone C, Rothwell JC. Focal stimulation of the posterior parietal cortex increases the excitability of the ipsilateral motor cortex. *J Neurosci*. 2007;27:6815-22.

Koch G, Fernandez Del Olmo M, Cheeran B, Schippling S, Caltagirone C, Driver J, Rothwell JC. Functional interplay between posterior parietal and ipsilateral motor cortex revealed by twin-coil trans-cranial magnetic stimulation during reach planning toward contralateral space. *J Neurosci*. 2008;28:5944-53. (a)

Koch G, Mori F, Marconi B, Codecà C, Pecchioli C, Salerno S, Torriero S, Lo Gerfo E, Mir P, Oliveri M, Caltagirone C. Changes in intra-cortical circuits of the human motor cortex following theta burst stimulation of the lateral cerebellum. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(11):2559-69. (b)

Koch G, Oliveri M, Cheeran B, Ruge D, Lo Gerfo E, Salerno S, Torriero S, Marconi B, Mori F, Driver J, Rothwell JC, Caltagirone C. Hyperexcitability of parietal-motor functional connections in the intact left-hemisphere of patients with neglect. *Brain*. 2008;131:3147-55. (c)

Koch G, Porcacchia P, Ponzo V, Carrillo F, Cáceres-Redondo MT, Brusa L, Desiato MT, Arciprete F, Di Lorenzo F, Pisani A, Caltagirone C, Palomar FJ, Mir P. Effects of two weeks of cerebellar theta burst stimulation in cervical dystonia patients. *Brain Stimul*. 2014;7(4):564-72.

Koch G, Ribolsi M, Mori F, Sacchetti L, Codecà C, Rubino IA, Siracusano A, Bernardi G, Centonze D. Connectivity between posterior parietal cortex and ipsilateral motor cortex is altered in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2008;64:815-9. (d)

LeDoux MS, Brady KA. Secondary cervical dystonia associated with structural lesions of the central nervous system. *Mov Disord*. 2003;18(1):60-9.

Li SC, Schoenberg BS, Wang CC, Cheng XM, Rui DY, Bolis CL, Schoenberg DG. A prevalence survey of Parkinson's disease and other movement disorders in the People's Republic of China. *Arch Neurol*. 1985;42:655-7.

Makris N, Kennedy DN, McInerney S, Sorensen AG, Wang R, Caviness VS Jr, Pandya DN. Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, DT-MRI study. *Cereb Cortex*. 2005;15:854-69.

Molloy FM, Carr TD, Zeuner KE, Dambrosia JM, Hallett M. Abnormalities of spatial discrimination in focal and generalized dystonia. *Brain*. 2003;126:2175–2182.

Müller J, Kiechl S, Wenning GK, Seppi K, Willeit J, Gasperi A, Wissel J, Gasser T, Poewe W. The prevalence of primary dystonia in the general community. *Neurology*. 2002;59: 941-3.

Münchau A, Dressler D, Bhatia KP, Vogel P, Zühlke C. Machado-Joseph disease presenting as severe generalised dystonia in a German patient. *J Neurol*. 1999;246:840-2.

Nakashima K, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Shannon K, Marsden CD. Reciprocal inhibition between forearm muscles in patients with writer's cramp and other occupational cramps, symptomatic hemidystonia and hemiparesis due to stroke. *Brain*. 1989;112:681–97.

Naumann M, Magyar-Lehmann S, Reiners K, Erbguth F, Leenders KL. Sensory tricks in cervical dystonia: perceptual dysbalance of parietal cortex modulates frontal motor programming. *Ann Neurol*. 2000;47: 322-8.

Nemeth AH. The genetics of primary dystonias and related disorders. *Brain*. 2002;125:695-721.

Palomar FJ, Conde V, Carrillo F, Fernández-del-Olmo M, Koch G, Mir P. Parieto-motor functional connectivity is impaired in Parkinson's disease. *Brain Stimul.* 2013;6:147-54.

Pelosin E, Bove M, Marinelli L, Abbruzzese G, Ghilardi MF. Cervical dystonia affects aimed movements of nondystonic segments. *Mov Disord.* 2009;24:1955–61.

Pizoli CE, Jinnah HA, Billingsley ML, Hess EJ. Abnormal cerebellar signaling induces dystonia in mice. *J Neurosci.* 2002;22(17):7825-33.

Popa T, Russo M, Meunier S. Long-lasting inhibition of cerebellar output. *Brain Stimul.* 2010;3(3):161-9.

Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V, Siebner HR, Dattola V, Scalfari A, Morgante F, Battaglia F, Romano M, Girlanda P. Abnormal associative plasticity of the human motor cortex in writer's cramp. *Brain.* 2003;126:2586–96.

Quartarone A, Sant'Angelo A, Battaglia F, Bagnato S, Rizzo V, Morgante F, Rothwell JC, Siebner HR, Girlanda P. Enhanced long-term potentiation-like plasticity of the trigeminal blink reflex circuit in blepharospasm. *J Neurosci.* 2006;26:716–21.

Ridding MC, Sheean G, Rothwell JC, Inzelberg R, Kujirai T. Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;59(5):493-8.

Rona S, Berardelli A, Vacca L, Inghilleri M, Manfredi M. Alterations of motor cortical inhibition in patients with dystonia. *Mov Disord.* 1998;13:118–24.

Rosenkranz K, Butler K, Williamson A, Rothwell JC. Regaining motor control in musician's dystonia by restoring sensorimotor organization. *J Neurosci.* 2009;29:14627–36.

Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(12):2008-39.

Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijevic MR, Hallett M, Katayama Y, Liicking CH, Maertens de Noordhout AL, Marsden CD, Murray NMF, Rothwell JC, Swash M, Tomberg C. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994;91:79-92.

Rothwell JC. Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods.* 1997;74:113–22.

Rushworth MF, Taylor PC. TMS in the parietal cortex: updating representations for attention and action. *Neuropsychologia.* 2006;44:2700-16.

Sanger TD, Tarsy D, Pascual-Leone A. Abnormalities of spatial and temporal sensory discrimination in writer's cramp. *Mov Disord*. 2001;16:94–99.

Siebner HR, Tormos JM, Ceballos-Baumann AO, Auer C, Catala MD, Conrad B, Pascual-Leone A. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology*. 1999;52(3):529-37.

Sohn Y, Hallett M. Disturbed surround inhibition in focal hand dystonia. *Ann Neurol*. 2004;56:595–99.

Song CH, Bernhard D, Hess EJ, Jinnah HA. Subtle microstructural changes of the cerebellum in a knock-in mouse model of DYT1 dystonia. *Neurobiol Dis*. 2014;62:372-80.

Talelli P, Ewas A, Waddingham W, Rothwell JC, Ward NS. Neural correlates of age-related changes in cortical neurophysiology. *Neuroimage* 2008;40:1772-81.

Teo JT, van de Warrenburg BP, Schneider SA, Rothwell JC, Bhatia KP. Neurophysiological evidence for cerebellar dysfunction in primary focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(1):80-3.

Terao Y, Ugawa Y. Basic mechanisms of TMS. *J Clin Neurophysiol*. 2002;19(4):322-43.

Thickbroom GW, Byrnes ML, Stell R, Mastaglia FL. Reversible reorganisation of the motor cortical representation of the hand in cervical dystonia. *Mov Disord.* 2003;18:395–402.

Torriero S, Oliveri M, Koch G, Lo Gerfo E, Salerno S, Ferlazzo F, Caltagirone C, Petrosini L. Changes in cerebello-motor connectivity during procedural learning by actual execution and observation. *J Cogn Neurosci.* 2011;23:338-48.

Ugawa Y, Uesaka Y, Terao Y, Hanajima R, Kanazawa I. Magnetic stimulation over the cerebellum in humans. *Ann Neurol.* 1995;37:703–13.

Van Der Werf J, Jensen O, Fries P, Medendorp WP. Neuronal synchronization in human posterior parietal cortex during reach planning. *J Neurosci.* 2010;30:1402-12.

Vicario CM, Martino D, Koch G. Temporal accuracy and variability in the left and right posterior parietal cortex. *Neuroscience* 2013;245:121-8.

Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Benabid AL, Cornu P, Lagrange C, Tézenas du Montcel S, Dormont D, Grand S, Blond S, Detante O, Pillon B, Ardouin C, Agid Y, Destée A, Pollak P; French Stimulation du Pallidum Interne dans la Dystonie (SPIDY) Study Group. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med.* 2005;352:459–67.

Vitek JL. Pathophysiology of dystonia: a neuronal model. *Mov Disord.* 2002;17 Suppl 3:S49-62.