



**Fundació**  
La Marató de TV3

20<sup>è</sup> SIMPOSIUM  
Enfermedades neurodegenerativas



# **CAMBIOS DE CONECTIVIDAD CEREBRAL DURANTE EL PROCESO DEGENERATIVO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

**Carme Junqué Plaja**

IDIBAPS Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer

## 1. Resumen del proyecto

### Antecedentes

Los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) que cumplen criterios de deterioro cognitivo leve (DCL) a menudo evolucionan hacia demencia. Los criterios del DCL incluyen la presencia de deterioro neuropsicológico, pero no consideran los biomarcadores de resonancia magnética (RM) (cambios de conectividad funcional y estructural) ni los trastornos olfatorios o el diagnóstico de trastornos conductuales durante la fase REM del sueño (iRBD, del inglés, *idiopathic REM behavioral disorder*).

### Objetivo principal

El objetivo principal de este estudio es caracterizar los cambios de conectividad cerebral durante el proceso degenerativo en la EP, desde los estadios preclínicos (iRBD) hasta la demencia.

### Metodología

Diseño: estudios transversales y longitudinales.

Participantes: 30 controles sanos, 20 pacientes diagnosticados de iRBD, 30 pacientes con EP y DCL, 30 pacientes con EP sin criterios de DCL y 20 pacientes con EP y demencia.

Procedimiento: protocolo clínico (evaluación motora y neuropsicológica). Protocolo de RM de 3 teslas (imágenes en 3D ponderadas en T1, imágenes ponderadas en T2, FLAIR e imágenes ponderadas para difusión). Los participantes se someterán a una exploración de RM inicial y a otra a los 18 meses de seguimiento.

Análisis estadístico: para llevar a cabo comparaciones de grupos transversales, hacer correlaciones con datos clínicos e identificar los cambios longitudinales, se utilizará *software* estadístico específicamente dirigido al análisis multimodal de imágenes (FSL, Freesurfer y AFNI).

### Resultados esperados

Esperamos identificar diferentes patrones de conectividad estructural y funcional relacionados con el diagnóstico clínico y con las alteraciones cognitivas de los pacientes. Podemos predecir que los datos longitudinales mostrarán una disminución de la conectividad estructural que irá acompañada tanto de aumentos como de

decrementos en la conectividad funcional. Esperamos identificar redes cerebrales que muestren cambios incluso en ausencia de deterioro clínico. Los datos obtenidos pueden ayudar a monitorizar los posibles futuros ensayos terapéuticos farmacológicos o conductuales.

## 2. Resultados

El objetivo principal de nuestro proyecto era investigar los cambios de conectividad asociados a la enfermedad de Parkinson. La descripción de las redes cerebrales como grafos, donde los nodos representan regiones cerebrales diferentes y los ejes describen una medida de conectividad entre un par de nodos, es un enfoque cada vez más utilizado en la investigación de neuroimagen. Desde el punto de vista metodológico, desarrollamos una técnica de inferencia estadística, *Threshold-free network-based statistics* (TFNBS), que ha resultado muy adecuada para la evaluación de grafos cerebrales (Baggio *et al.*, *Human Brain Mapping*, 2018). El resultado más interesante que obtuvimos desde la perspectiva de la conectividad cerebral fue que el estado cognitivo de los pacientes con EP puede ser identificado mediante una aproximación de conectómica funcional y aprendizaje automático (en inglés, *machine learning*). A partir de los datos de la resonancia magnética funcional (RMf o fMRI, por las siglas en inglés) en estado de reposo de nuestros pacientes, obtuvimos una precisión diagnóstica media del 82,6% para clasificar a los pacientes con y sin deterioro cognitivo. Los análisis de correlaciones mostraron que el nivel de conectividad en los ejes que se habían seleccionado consistentemente como características de la MP se asociaba con el rendimiento de la memoria y la función ejecutiva de los pacientes (Abós *et al.*, *Scientific Reports*, 2017).

En los trabajos que llevamos a cabo a partir de la adquisición de RM estructural, concluimos que el análisis guiado directamente por datos de RM, sin clasificaciones clínicas *a priori*, es útil para detectar subtipos de atrofia cortical incluso en pacientes *de novo*, acabados de diagnosticar y sin tratamiento farmacológico. Pudimos identificar dos patrones de atrofia cortical: uno que implicaba de forma predominante las regiones orbitofrontales y otro que tenía un predominio parietooccipital. Estos patrones de RM estaban asociados a las características clínicas y cognitivas de los pacientes. En consecuencia, creemos que se pueden considerar como marcadores de progresión del

declive cognitivo de los pacientes con EP (Uribe *et al.*, *Parkinsonism and Related Disorders*, 2018). Por otro lado, describimos que el contraste entre las sustancias cerebrales blanca y gris es un excelente parámetro de resonancia magnética que refleja los efectos del envejecimiento, y que es incluso superior al del grosor cortical. Sin embargo, este parámetro no puede considerarse específico para la EP. En consecuencia, no puede utilizarse como un marcador de MR alternativo para sustituir el parámetro de grosor cortical para valorar la atrofia cerebral en pacientes con EP (Uribe *et al.*, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2018a).

Además, en la investigación dirigida a identificar las variables sensibles a la progresión de la EP, se detectó una vulnerabilidad diferencial a la atrofia de los subcampos del hipocampo en MP en comparación con el envejecimiento normal. La reducción del volumen de CA1 estaba relacionada con los efectos de envejecimiento *per se*, pero en la EP se encontró también una atrofia más marcada en los volúmenes del hipocampo, especialmente en las regiones posteriores. Por otra parte, identificamos un patrón de atrofia en el hipocampo, predominantemente en el hemisferio derecho, que difiere del descrito en el deterioro cognitivo de tipo amnésico, considerado prodrómico de la enfermedad de Alzheimer, y en la propia enfermedad de Alzheimer. Curiosamente, los cambios en varios subcampos del hipocampo mostraron un valor predictivo para la pérdida de memoria a lo largo de la evolución de la enfermedad (Uribe *et al.*, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2018b).

La condición de iRBD se considera una etapa prodrómica de alfasinucleopatías como la enfermedad de Parkinson, la demencia por cuerpos de Lewy difusos o la atrofia multisistémica. La alteración olfatoria a menudo está presente en los pacientes diagnosticados de iRBD, y se halla en prácticamente todos los pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson. Por este motivo, investigamos la precisión para distinguir los pacientes con iRBD de los controles mediante dos abordajes: la prueba de identificación de olores de la Universidad de Pensilvania (UPSIT-40) y la prueba Sniffin' Sticks Extended. También pudimos investigar los correlatos de volumen de sustancia gris de estas pruebas. Los resultados obtenidos mostraron que los pacientes difirieron de los controles en todas las medidas olfativas de las dos herramientas de evaluación utilizadas. El subtest Sniffer-Identification clasificó correctamente el 89,1% de los casos; el UPSIT, el 85,4%; el Sniffer-Discrimination, el 82,6%; el Sniffer-Total, el 81,8%, y el Sniffer-Threshold, el 77,3%. Las respectivas curvas AUROC, el nivel de

corte óptimo, la sensibilidad y la especificidad para cada prueba fueron: 0,902,  $\leq 26$ , 85,7% y 85,2% para el UPSIT; 0,884,  $\leq 29$ , 89,5% y 76,0% para el Sniffer-Total; 0,922,  $\leq 11$ , 90,5% y 88,0% para el Sniffer-Identificación; 0,739,  $\leq 4$ , 73,7% y 76,0% para el Sniffin-Threshold, y 0,838,  $\leq 11$ , 85,7% y 76,0% para el Sniffer-Discrimination. Se correlacionaron las puntuaciones UPSIT con los volúmenes de sustancia gris en las regiones orbitofrontal en los pacientes con iRBD clasificados como anósmicos (Campabadal *et al.*, *Parkinsonism and Related Disorders*, 2019).

También en la línea de considerar la entidad iRBD como etapa prodrómica de la EP o de otros parkinsonismos, investigamos la atrofia cortical y subcortical de estos pacientes y su relación con el rendimiento cognitivo. En comparación con los controles sanos, los pacientes con iRBD mostraron deterioro del reconocimiento facial, del aprendizaje verbal, de la velocidad de procesamiento, de la atención y de la denominación. Los datos estructurales de resonancia magnética mostraron que los pacientes con iRBD tenían un adelgazamiento cortical en las regiones parietales, giro postcentral y córtex fusiforme superior izquierdo, así como en las regiones occipitales frontal y lateral derecha superior, de manera similar a la atrofia vista en pacientes con EP. Los análisis de forma y volumetría del hipocampo detectaron una atrofia del hipocampo derecho, especialmente en las regiones posteriores, similar a la que habíamos observado en la EP. El análisis exploratorio de los subcampos del hipocampo identificó diferencias significativas en el sector CA1, la capa molecular, la capa de células granulares y la región CA4 de estos pacientes (Campabadal *et al.*, *Frontiers in Neurology*, 2019). Finalmente, respecto al aspecto clínico más aplicado, investigamos los correlatos neuroanatómicos de varias pruebas visuoespaciales y visuoperceptivas, atendiendo a que en la literatura previa se ha sugerido que son mejores predictores de la progresión de la demencia que los trastornos de memoria o de funciones ejecutivas. En este contexto, identificamos que la prueba de orientación de las líneas (Judgement of Line Orientation Test, JLOT), la prueba de discriminación visual de formas (Visual Form Discrimination, VFD), la prueba de símbolos (Symbol Digit Modalities Test, SDMT) y la prueba de copia del pentágono (Pentagon Copy Test, PCT) son, en primer lugar, capaces de diferenciar a los pacientes con EP de los controles sanos y, en segundo lugar, reflejan el adelgazamiento cortical en las regiones laterales parietales de estos pacientes. (García Díaz *et al.*, *Journal of the International Neuropsychological Society*; 2018). En un estudio longitudinal, encontramos que los pacientes con EP y cognición normal (EP-CN) y los pacientes con EP con deterioro cognitivo leve (EP-DCL) diferían significativamente en la progresión de la atrofia cortical de las regiones posteriores. En

los pacientes con EP-DCL, el deterioro de las funciones visuoespaciales y visuoperceptivas evaluadas por PCT, JLOT, FRT y SMDT mostró una correlación con el porcentaje de cambio del adelgazamiento cortical de las regiones occipitales, parietales y temporales. En los pacientes con EP-CN también observamos una correlación entre los cambios en los FRT y la atrofia en regiones parietooccipitales (García-Díaz *et al.*, *Parkinsonism and Related Disorders*, 2018). Finalmente, también investigamos las características psicométricas de la versión española de la prueba UPSIT como herramienta clínica para evaluar el deterioro olfativo de la EP (Campabadal *et al.*, *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2018).

### 3. Relevancia e implicaciones futuras

Demostramos, por primera vez, que los patrones multivariados de conectividad funcional obtenidos a partir de la adquisición de señal BOLD de RM en estado de reposo se pueden utilizar para clasificar los pacientes con EP sin demencia de acuerdo con su estado cognitivo mediante la aproximación de aprendizaje automático. Los datos extraídos de conectomas funcionales tienen el potencial de servir como biomarcadores de la gravedad del deterioro cognitivo en la EP.

A partir de los datos de la investigación que hemos llevado a cabo, podemos concluir que los pacientes con iRDB comparten algunas características estructurales y neuropsicológicas del cerebro con pacientes con EP. Sin embargo, los pacientes con iRBD son muy heterogéneos en cuanto al grosor cortical, los patrones neuropsicológicos, los déficits olfativos y los patrones de conectividad. Para averiguar cuáles evolucionarán a demencia y cuáles permanecerán estables hay que hacer un seguimiento más largo de estos pacientes y son absolutamente necesarios los estudios multicéntricos para poder tener una muestra suficiente de los posibles tres o cuatro subgrupos que hay bajo este diagnóstico.

Según nuestros resultados, la prueba de identificación de olores Sniffin' se puede recomendar como herramienta clínica útil para valorar los trastornos olfatorios preclínicos. Esta prueba tiene unas características psicométricas muy similares a la prueba UPSIT, pero es mucho más rápida de aplicar en la clínica cotidiana y también es mucho más económica

Sugerimos que en la evaluación neuropsicológica dirigida a la detección de deterioro cognitivo leve de la EP, y cuando se quiera monitorizar la progresión de la enfermedad, se incluya la prueba Symbol Digit Modalities a la batería de pruebas, ya que es una herramienta que ha demostrado ser sensible a diferenciar pacientes con EP respecto a controles sanos y permite detectar cambios cognitivos en breves períodos de tiempo. El estudio de las relaciones cerebro - cognición o conducta realizado nos ha llevado a reflexionar sobre la necesidad de buscar pruebas neuropsicológicas adecuadas para la evaluación de la degeneración orbitofrontal. Se debe revisar la evaluación neuropsicológica recomendada por la Movement Disorders Society Task Force para diagnosticar deterioro cognitivo leve en la EP.

Globalmente, nuestros resultados sugieren que los datos estructurales y funcionales de la resonancia magnética reflejan los patrones y el grado del proceso neurodegenerativo en la enfermedad de Parkinson. Estos datos se podrían considerar herramientas relevantes para caracterizar y monitorizar la progresión de la enfermedad. Pensamos que, en un futuro cercano, los cambios de conectividad cerebral a lo largo del tiempo serán de uso clínico para demostrar la eficacia de las nuevas herramientas terapéuticas.

#### 4. Bibliografía

Abós A, Baggio HC, Segura B, García-Díaz AI, Compta Y, Martí MJ, Valldeoriola F, Junqué C.

*Discriminating cognitive status in Parkinson's disease through functional connectomics and machine learning.*

Sci Rep. 2017 Mar 28;7:45347. doi: 10.1038/srep45347.

Baggio HC, Abós A, Segura B, Campabadal A, García-Díaz A, Uribe C, Compta Y, Martí MJ, Valldeoriola F, Junqué C.

*Statistical inference in brain graphs using threshold-free network-based statistics.*

Hum Brain Mapp. 2018 Jun;39(6):2289-2302. doi: 10.1002/hbm.24007.

Campabadal A, Segura B, Baggio HC, Abós A, Uribe C, García-Díaz AI, Martí MJ, Valldeoriola F, Compta Y, Bargalló N, Junqué C.

*Diagnostic accuracy, item analysis and age effects of the UPSIT Spanish version in Parkinson's disease.*

Arch Clin Neuropsychol. 2018 Jul 11. doi: 10.1093/arclin/acy053.

Campabadal A, Segura B, Junqué C, Serradell M, Abós A, Uribe C, Baggio HC, Gaig C, Santamaría J, Compta Y, Bargalló N, Iranzo A.

*Cortical gray matter and hippocampal atrophy in idiopathic Rapid Eye Movement sleep behavior disorder.*

Frontiers in Neurology. 05 April 2019. doi: 10.3389/fneur.2019.00312.

Campabadal A, Segura B, Junqué C, Serradell M, Abós A, Uribe C, Baggio HC, Gaig C, Santamaría J, Bargalló N, Iranzo A.

*Comparing the accuracy and neuroanatomical correlates of the UPSIT-40 and the Sniffin' Sticks test in REM sleep behavior disorder.*

Parkinsonism and Related Disorders. 2019.

García-Díaz AI, Segura B, Baggio HC, Martí MJ, Valldeoriola F, Compta Y, Bargalló N, Uribe C, Campabadal A, Abós A, Junqué C.

*Structural brain correlations of visuospatial and visuoperceptual tests in Parkinson's disease.*

J Int Neuropsychol Soc. 2018 Jan;24(1):33-44. doi: 10.1017/S1355617717000583.

García-Díaz AI, Segura B, Baggio HC, Uribe C, Campabadal A, Abós A, Martí MJ, Valldeoriola F, Compta Y, Bargalló N, Junqué C.

*Cortical thinning correlates of changes in visuospatial and visuoperceptual performance in Parkinson's disease: A 4-year follow-up.*

Parkinsonism Relat Disord. 2018 Jan;46:62-68. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.11.003

Uribe C, Segura B, Baggio HC, Abós A, García-Díaz AI, Campabadal A, Martí MJ, Valldeoriola F, Compta Y, Tolosa E, Junqué C.

*Cortical atrophy patterns in early Parkinson's disease patients using hierarchical cluster analysis.*

Parkinsonism Relat Disord. 2018 May;50:3-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.02.006.



Uribe C, Segura B, Baggio HC, Campabadal A, Abós A, Compta Y, Martí MJ, Valldeoriola F, Bargalló N, Junqué C.

*Differential Progression of Regional Hippocampal Atrophy in Aging and Parkinson's Disease.*

Front Aging Neurosci. 2018a Oct 11;10:325. doi: 0.3389/fnagi.2018.00325. eCollection 2018.

Uribe C, Segura B, Baggio HC, Abós A, García-Díaz AI, Campabadal A, Martí MJ, Valldeoriola F, Compta Y, Bargalló N, Junqué C.

*Gray/white matter contrast in Parkinson's disease.*

Front Aging Neurosci. 2018b Mar 27;10:89. doi: 10.3389/fnagi.2018.00089. eCollection 2018.