



Fundació

La Marató de TV3

20^è SIMPOSIUM

Enfermedades neurodegenerativas



PREDICTORES DE APATÍA Y TRASTORNOS DEL CONTROL DE LOS IMPULSOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON BASADOS EN *FEEDBACK-RELATED NEGATIVITY*

Jaime Kulisevsky Bojarski

Institut de Recerca Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

1. Resumen del proyecto

El trastorno de control de impulsos (TCI) y la apatía son dos trastornos de la motivación que aparecen de manera frecuente en la enfermedad de Parkinson. El trastorno de control de impulsos supone con frecuencia un daño tremendo para los pacientes y sus familiares, y está muy ligado a un tipo de medicación: los agonistas dopaminérgicos. Evitar esta medicación en los pacientes con mayor riesgo de desarrollar el trastorno podría prevenirlo, pero en la actualidad no se puede identificar a los pacientes con más riesgo.

Por otro lado, la apatía, además de ocasionar disfunción en los pacientes que la padecen y sufrimiento en sus allegados, es un trastorno ligado al desarrollo posterior de demencia, por lo que identificar a las personas con más riesgo de desarrollar apatía podría ser útil para identificar a las personas con más riesgo de sufrir demencia.

La *feedback-related negativity* (FRN) es un potencial evocado que refleja el procesamiento de ganancias y pérdidas y podría permitir discriminar a los pacientes en riesgo de desarrollar cada uno de estos trastornos conductuales antes de que los presenten.

1. Objetivos del proyecto

- Objetivo principal: evaluar la validez de la *feedback-related negativity* (FRN) como predictor endógeno de apatía y trastornos de control de impulsos (TCI) en la enfermedad de Parkinson (EP).

-Objetivos secundarios: son los siguientes:

- Desarrollar modelos predictivos de trastornos de la motivación (apatía y TCI) en la EP basados en la amplitud de la FRN y otras características basales.
- Evaluar la diferencia de metabolismo cerebral en reposo entre pacientes que presenten apatía, TCI y pacientes sin alteraciones de la motivación mediante la PET de 18F-FDG.

2. Diseño procedimientos y métodos

Se evaluarán 100 pacientes con EP libres de alteraciones de la motivación y se seguirán durante dos años. Se registrarán señales de electroencefalograma (EEG) mientras los pacientes realizan una tarea de apuestas y se calculará la FRN como la diferencia entre la amplitud de las ondas aparecidas tras pérdidas monetarias y ganancias monetarias. Además, se evaluará el rendimiento cognitivo, estado anímico y polimorfismos genéticos relacionados. En el seguimiento se evaluará el desarrollo de alteraciones de la motivación cada seis meses. Se clasificará a los pacientes en tres grupos según su situación en el seguimiento: (a) los que no tengan alteraciones de la motivación, (b) los que presenten apatía y (c) los que presenten TCI. Finalmente se analizará la capacidad de la FRN y de otros marcadores disponibles a nivel basal como predictores del desarrollo de TCI y de apatía.

2. Resultados

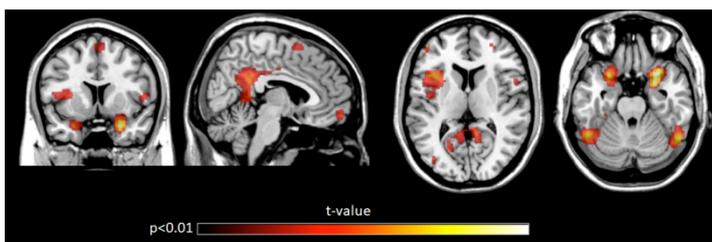
Se ha completado la inclusión y el seguimiento de la muestra. De los 120 pacientes incluidos en el estudio de aparición de TCI, se excluyeron 10 porque se les detectó TCI previo y 6 porque presentaban un deterioro cognitivo que dificultaba la realización de las evaluaciones. De los 104 restantes, 98 accedieron a realizar el estudio de potenciales evocados (FRN). De los 98 registrados, se han excluido 4 por tener un número de eventos bajo para alguna o varias de las condiciones de la tarea. De los pacientes con registro válido, 18 han desarrollado TCI durante el seguimiento. Los pacientes que han desarrollado TCI no difieren del resto en edad, sexo, educación, estado motor (MDS-UPDRS III) ni en las puntuaciones de impulsividad y toma de riesgo. La dosis equivalente de levodopa y la parte de esta correspondiente a los agonistas dopaminérgicos no fueron significativamente distintas, aunque esta última mostró una tendencia a ser mayor en los pacientes que posteriormente desarrollaron TCI (p respectivas: 0,44 y 0,06). La amplitud media de la FRN medida como diferencia de ganancias y pérdidas en Fz fue de 0,51 mV en los pacientes que no desarrollaron TCI y de 1,56 mV en los que lo desarrollaron en el seguimiento. La diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,013$).

Hemos desarrollado un modelo predictivo preliminar tomando como predictores, además de la FRN, los que ya se consideraban factores de riesgo establecidos: la edad

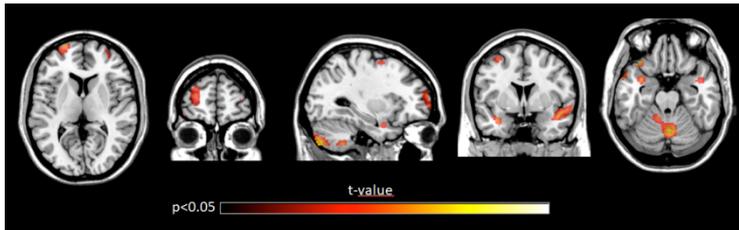
y el uso de agonistas dopaminérgicos. La FRN se comporta como un predictor independiente ($p = 0,017$). El área bajo la curva (AUC) de la ROC asociada a dicho modelo es de 0,759. Como referencia, el único modelo predictivo publicado de TCI muestra una AUC de 0,65 con datos clínicos y de 0,73 añadiendo datos genéticos. No se ha excluido a ningún paciente del estudio de apatía y FRN por presentar apatía previa, por lo que la muestra es de 114. El análisis preliminar de los resultados del estudio de apatía no ha mostrado diferencias de amplitud de la FRN entre los pacientes que han desarrollado apatía en el seguimiento y los que no. Todavía hay datos por analizar.

En el subestudio de imagen metabólica se ha realizado una PET FDG a 34 participantes. De estos, en el momento de la realización de la prueba de imagen 10 tenían apatía, 9 tenían TCI y 15 no tenían ninguna de estas dos condiciones y actuaban como controles.

El estudio metabólico de TCI mostró como los pacientes con TCI presentaban un incremento de metabolismo significativo ($p < 0.01$) respecto a los pacientes sin TCI ni apatía en las siguientes áreas: cíngulo posterior, orbitofrontal, ínsula, córtex medial prefrontal, uncus del hipocampo, amígdala, parahipocampo, áreas parietales y áreas temporales posteriores. Este resultado sobrevive a comparaciones múltiples.



Los pacientes con apatía mostraron un decremento del metabolismo ($p < 0,05$) respecto a los pacientes sin apatía ni TCI en las siguientes áreas: frontal, temporal y cerebelo.



3. Relevancia e implicaciones futuras

La FRN es un potencial evocado cognitivo que se adquiere fácilmente si se dispone de los medios adecuados. El tiempo de realización de la tarea es inferior a media hora y el equipo necesario es mucho más asequible que el de las pruebas de neuroimagen. Además, parte del equipo suele estar disponible en los centros sanitarios para la realización de EEG. De modo que es factible adquirir de manera generalizada la FRN en los pacientes con enfermedad de Parkinson, para, de acuerdo con el modelo, identificar a los pacientes con riesgo elevado de sufrir un trastorno de control de impulsos (TCI) y adecuar el tratamiento farmacológico para controlar este riesgo. Dado que el TCI está muy ligado al uso de agonistas dopaminérgicos, se puede disminuir su uso en pacientes con alto riesgo si se les identifica previamente. Los agonistas dopaminérgicos no se pueden evitar de manera generalizada, ya que ello supondría un aumento de las complicaciones motoras. Sin embargo, sí que estaría justificado limitar su uso en pacientes con riesgo elevado de TCI.

4. Bibliografía

Artículos publicados

Bejr-Kasem H, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Sampedro F, Marín J, Horta Barba A, Aracil Bolaños I, Pérez J, Botí MÁ, Campolongo A, Izquierdo C, Pascual-Sedano B; Gómez Ansón B, Kulisevsky J.

Disruption of the default mode network and its intrinsic functional connectivity underlies minor hallucinations in Parkinson's disease.

Mov Disord. 2019 Jan;34(1):78-86.

Sampedro F, Marín-Lahoz J, Martínez-Horta S, Pagonabarraga J, Kulisevsky J.
Cortical thinning associated with age and CSF biomarkers in early Parkinson's disease is modified by the SNCA rs356181 polymorphism.
Neurodegener Dis. 2018 Oct 18;18(5-6):233-238. doi: 10.1159/000493103.

Sampedro F, Marín-Lahoz J, Martínez-Horta S, Pagonabarraga J, Kulisevsky J.
Early gray matter volume loss in MAPT H1H1 de novo PD patients: a possible association with cognitive decline.
Front Neurol. 2018 May 30;9:394. doi: 10.3389/fneur.2018.00394.

Marín-Lahoz J, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Fernández de Bobadilla R, Pascual-Sedano B, Pérez-Pérez J, Gironell A, Kulisevsky J.
Parkinson's disease: impulsivity does not cause impulse control disorders but boosts their severity.
Front Psychiatry. 2018 Sep 28;9:465. doi: 10.3389/fpsy.2018.00465.

Martínez-Horta S, Sampedro F, Pagonabarraga J, Fernández-Bobadilla R, Marín-Lahoz J, Riba J, Kulisevsky J.
Non-demented Parkinson's disease patients with apathy show decreased grey matter volume in key executive and reward-related nodes.
Brain Imaging Behav. 2017 Oct;11(5):1334-1342. doi: 10.1007/s11682-016-9607-5.

Sampedro F, Marín-Lahoz J, Martínez-Horta S, Pagonabarraga J, Kulisevsky J.
Dopaminergic degeneration induces early posterior cortical thinning in Parkinson's disease.
Neurobiol Dis. 2018 Nov 6;124:29-35.

Artículos en proceso de publicación

Marín-Lahoz J, Martínez-Horta S, Pagonabarraga J, Horta Barba A, Aracil Bolaños I, Bejr-Kasem H, Sampedro F, Pérez J, Botí MÁ, Campolongo A, Izquierdo C, Pascual-Sedano B, Kulisevsky J.
Predicting ICD through incentive biomarkers.

Marín-Lahoz J, Sampedro F, Martínez-Horta S, Camacho MV, Pagonabarraga J, Horta Barba A, Aracil Bolaños I, Bejr-Kasem H, Pérez J, Botí MÁ, Campolongo A, Izquierdo C, Pascual-Sedano B, Carrió I, Kulisevsky J.

Preserved brain glucose metabolism in Parkinson's disease patients with recently-diagnosed impulse control disorders.