



Fundació
La Marató de TV3

20^e SIMPOSIUM
Enfermedades neurodegenerativas



SPECT ICTAL EN LA FASE PREMOTORA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Joan Santamaria Cano

IDIBAPS Institut d'Investigació Biomèdica August Pí i Sunyer

1. Resumen del proyecto

La enfermedad de Parkinson (EP) tiene un período premotor de varios años, durante los cuales se producen cambios neuropatológicos y síntomas no motores (trastorno de conducta del sueño REM [TCSR], hiposmia, estreñimiento, depresión...) antes de que se manifieste el parkinsonismo. El TCSR es una parasomnia caracterizada por presentar conductas vigorosas (por ejemplo, puñetazos, saltos o caídas de la cama) durante el sueño REM y a menudo provoca lesiones al paciente o al acompañante (por ejemplo, hematomas, laceraciones o fracturas). Los estudios polisomnográficos en el TCSR detectan una mayor actividad electromiográfica (EMG) asociada a comportamientos vigorosos anormales en el sueño REM. El TCSR idiopático (TCSRI) es la característica clínica más específica de la etapa premotora de la EP, ya que a la mayoría de los pacientes finalmente se les diagnostica clínicamente EP y otras sinucleinopatías, como la demencia con cuerpos de Lewy (DLB). Un estudio reciente del TCSRI mostró que un 33% de los pacientes desarrollaban una sinucleinopatía después de 5 años, un 74% después de 10 años y un 92% después de 14 años.

Así, el TCSRI representa la etapa premotora de la EP. El estudio del TCSRI ofrece la oportunidad de estudiar los eventos tempranos de la enfermedad y la progresión de la EP premotora y permite probar intervenciones nuevas que podrían disminuir o prevenir el proceso neurodegenerativo. Además, la identificación de la red neuronal y los mecanismos anormales implicados durante el sueño REM en sujetos con TCSRI proporcionarían una información valiosa única de los mecanismos de los procesos patológicos implicados durante la etapa premotora de la EP. Esta información no ha sido evaluada previamente, ya que los pacientes siempre han sido estudiados durante la vigilia.

La tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) es una técnica funcional de neuroimagen que permite un estudio no invasivo de los eventos fisiológicos y fisiopatológicos en el cerebro humano. El SPECT cerebral con hexametilpropileneamina oxima (99mTc-HMPAO) es una exploración que nos permite conocer la distribución del flujo sanguíneo cerebral en el momento de la inyección de trazadores, ya que la 99mTc-HMPAO es una sustancia lipofílica que cruza rápidamente la barrera hematoencefálica y se fija en el tejido cerebral. La captación cerebral de este radiotrazador está en proporción directa a la cantidad de flujo sanguíneo cerebral y

detecta áreas cerebrales de actividad reducida y aumentada relacionadas con el proceso patológico. El SPECT 99mTc-HMPAO se utiliza ampliamente en la detección prequirúrgica del foco epiléptico en pacientes con epilepsia, ya que la hiperactividad anormal durante las descargas y convulsiones epilépticas se identifica como un área clave del proceso epiléptico.

Objetivos

Valorar si en sujetos con TCSRI el SPECT ictal 99mTc-HMPAO realizado durante los episodios de TCSR, mientras el sujeto está durmiendo en el sueño REM, identifica las áreas del cerebro de actividad reducida (hipoperfusión) o aumentada (hiperperfusión) en comparación con controles sanos.

Hipótesis

En sujetos con TCSRI, el SPECT ictal 99mTc-HMPAO realizado durante los episodios de TCSR, mientras el sujeto está dormido, identifica las áreas del cerebro con una reducción (hipoperfusión) o aumento (hiperperfusión) de la captación del trazador en comparación con controles sanos sin TCSR durante el sueño REM.

2. Resultados

La muestra final está formada por 15 pacientes con TCSRI y 12 controles. Para llegar a este número, estudiamos a 35 sujetos, pero cinco pacientes con trastorno de conducta del sueño REM idiopático (TCSRI) y 3 controles fueron excluidos del estudio por presentar una atrofia cerebral importante en la resonancia magnética que no permitía interpretar correctamente los resultados del SPECT.

No se observan diferencias entre los dos grupos en cuanto a la distribución por sexos (73,3% hombres frente a 83,3%, $p = 0,535$) ni en la edad en el momento de la prueba ($69,2 \pm 6,6$ frente a $68,4 \pm 5,7$, $p = 0,749$). El tiempo medio de seguimiento entre el diagnóstico de TCSRI y el SPECT es de $2,6 \pm 2,7$ años, y el tiempo medio referido desde el inicio de los síntomas hasta el SPECT es de $17,1 \pm 7,1$ años.

La función cognitiva en los dos grupos fue examinada mediante la administración del test de *screening* cognitivo MoCA. Los pacientes con TCSRI obtuvieron una puntuación

en el MoCA de $26,4 \pm 1,4$ y el grupo control, de $26,5 \pm 1,5$, y no se observaron diferencias significativas ($p = 0,820$).

La puntuación en la escala motora UPDRS-III fue de $2,2 \pm 2,5$ en el grupo de TCSRI y de $0,5 \pm 0,8$ en el grupo control ($p = 0,041^*$). No se detectó parkinsonismo en ninguno de los sujetos.

En el análisis de las imágenes del SPECT, las áreas del cerebro que muestran diferencias regionales en la perfusión cerebral estadísticamente significativas ($p < 0,001$ a nivel de vóxel y $p < 0,05$ a nivel de clúster) entre los dos grupos se encuentran resumidas en la tabla 1.

Tabla 1. Zonas de hipoperfusión en los pacientes con TCSRI en comparación con los controles.

Tamaño del clúster (k)	Localización	Hemisferio	Área de Brodmann	Valor p (clúster)
1.257	Frontal superior	Derecho	9, 10, 32, 46, 48	< 0,001 FWE
	Cíngulo frontal	Derecho		
	Frontal superior	Izquierdo		
	Cíngulo frontal	Izquierdo		

La figura 1 muestra algunos de los resultados de la imagen cerebral.

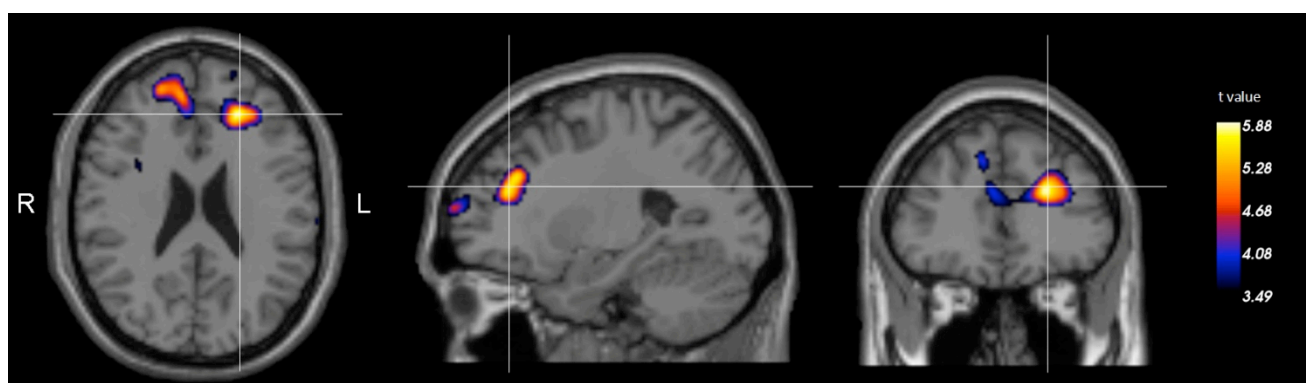


Figura 1. Zonas de hipoperfusión en los pacientes con TCSRI en comparación con los controles.

Cuando se comparan con los controles, los SPECT de los pacientes con TCSRI muestran zonas de hipoperfusión en el área frontal superior y el cíngulo frontal tanto en el hemisferio derecho como izquierdo (BA 9, 10, 32, 46, 48; $p < 0,001$ FWE).

Si la comparación se realiza entre cada paciente con TCSRI y el grupo formado por el conjunto de sujetos controles ($p < 0,001$ a nivel de vóxel y $p < 0,05$ a nivel de clúster) las diferencias regionales individuales en la perfusión cerebral que se observan se encuentran resumidas en la tabla 2.

Tabla 2. Zonas de hiperperfusión e hipoperfusión en la comparación individual de cada paciente con TCSRI y el grupo control

Sujeto	Captación	Tamaño del clúster (k)	Localización	Hemisferio	Área de Brodmann	Valor p (clúster)
P01	Hiperperfusión	506	Putamen	Izquierdo	48	< 0,001
			Pálido	Izquierdo		
P02	Hipoperfusión	151	Frontal superior	Derecho	9, 10, 32	0,052
P03	Hipoperfusión	267	Frontal medio	Izquierdo	9, 45, 46, 48	0,012
	Hipoperfusión	201	Ínsula	Izquierdo	48	0,019
			Putamen	Izquierdo		
P04	Hipoperfusión	290	Cíngulo frontal	Izquierdo	32	0,01
			Cíngulo frontal	Derecho		
P09	Hipoperfusión	306	Putamen	Izquierdo	48	0,007
			Pálido	Izquierdo		
	Hipoperfusión	265	Frontal medio	Izquierdo	46	0,011
P11	Hipoperfusión	862	Frontal superior	Izquierdo	9, 10, 32	< 0,001
			Cíngulo frontal	Izquierdo		
			Cíngulo frontal	Derecho		
P12	Hipoperfusión	193	Angular	Derecho	7, 40	0,031

Solo el paciente P01 comparado con el conjunto de los controles presenta una zona de hiperperfusión situada en el putamen y el pálido del hemisferio izquierdo (BA 48; $p < 0,001$). De manera contraria, el paciente P02 muestra una zona de hipoperfusión en el frontal superior derecho (BA 9, 10, 32; $p = 0,052$). El paciente P03 presenta dos zonas de hipoperfusión, la primera situada en el frontal medio izquierdo (BA 9, 45, 46, 48; $p = 0,012$) y la segunda se localiza en la ínsula y el putamen del hemisferio izquierdo (BA 48; $p = 0,019$). El paciente P04 tiene una zona de hipoperfusión en el cíngulo frontal de ambos hemisferios (BA 32; $p = 0,01$). El paciente P09 muestra dos zonas de hipoperfusión, una situada en el putamen y pálido izquierdo (BA 48; p

= 0,007) y una segunda localizada en el frontal medio izquierdo (BA 46; $p = 0,011$). El paciente P11 presenta una zona de hipoperfusión situada entre el frontal superior izquierdo y el cíngulo frontal del hemisferio izquierdo y derecho (BA 9, 10, 32; $p < 0,001$). El paciente P12 presenta una zona de hipoperfusión en el angular derecho (BA 7, 40; $p = 0,031$). Finalmente, la comparación de los pacientes P05, P06, P07, P08, P10, P13 y P14 respecto el grupo formado por los controles no ha mostrado regiones con diferencias estadísticamente significativas.

3. Relevancia e implicaciones futuras

Nuestros hallazgos implican que en la fisiopatología del TCSR interviene el córtex. Los dos hemisferios participan por igual y las áreas implicadas son las frontales superiores y el cíngulo frontal, existiendo una hipofunción. Nuestros hallazgos son nuevos y ayudan a entender mejor el proceso fisiopatológico del TCSR y del período premotor de la EP, e identifica las redes cerebrales y las áreas del cerebro durante la fase REM del sueño.

Estos nuevos resultados pueden ayudar a elaborar medicamentos que tengan como diana los lóbulos frontales para intentar evitar la sintomatología del TCSR y detener el proceso neurodegenerativo, con lo que se evitaría la aparición de los síntomas de la EP.

4. Bibliografía

Actualmente estamos en proceso de elaborar el manuscrito en el que explicaremos los resultados obtenidos para publicarlo en una revista científica.