



Fundació
La Marató de TV3

20è SIMPOSIUM
Malalties neurodegeneratives



CANVIS DE CONNECTIVITAT CEREBRAL DURANT EL PROCÉS DEGENERATIU DE LA MALALTIA DE PARKINSON

Carme Junqué Plaja

IDIBAPS Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer

1. Resum del projecte

Antecedents

Els pacients amb malaltia de Parkinson (MP) que compleixen criteris de deteriorament cognitiu lleu (DCL) sovint evolucionen cap a la demència. Els criteris de DCL inclouen la presència de deteriorament neuropsicològic, però no consideren els biomarcadors de ressonància magnètica (RM) (canvis de connectivitat funcional i estructural) ni els trastorns olfactoris o el diagnòstic de trastorns conductuals durant la fase REM del son (iRBD, de l'anglès *idiopathic REM behavioral disorder*).

Objectiu principal

L'objectiu principal d'aquest estudi és caracteritzar els canvis de connectivitat cerebral durant el procés degeneratiu en l'MP, des dels estadis preclínics (iRBD) fins a la demència.

Metodologia

Disseny: estudis transversals i longitudinals.

Participants: 30 controls sans, 20 pacients diagnosticats d'iRBD, 30 pacients amb MP i DCL, 30 pacients amb MP sense criteris de DCL i 20 pacients amb MP i demència.

Procediment: protocol clínic (avaluació motora i neuropsicològica). Protocol d'RM de 3 tesles (imatges en 3D ponderades en T1, imatges ponderades en T2, FLAIR i imatges ponderades per difusió). Els participants se sotmetran a una exploració d'RM inicial i a una altra al cap de 18 mesos de seguiment.

Anàlisi estadística: per dur a terme comparacions de grups transversals, fer correlacions amb dades clíniques i identificar els canvis longitudinal, s'utilitzarà programari estadístic específicament adreçat a l'anàlisi multimodal d'imatges (FSL, Freesurfer i AFNI).

Resultats esperats

Esperem identificar diferents patrons de connectivitat estructural i funcional relacionats amb el diagnòstic clínic i amb les alteracions cognitives dels pacients. Podem predir que les dades longitudinals mostraran una disminució de la connectivitat estructural que anirà acompanyada tant d'augment com de decrements en la connectivitat funcional. Esperem identificar xarxes cerebrals que mostrin canvis fins i tot en absència

de deteriorament clínic. Les dades obtingudes poden ajudar a monitoritzar els possibles futurs assajos terapèutics, tant farmacològics com conductuals.

2. Resultats

L'objectiu principal del nostre projecte era investigar els canvis de connectivitat associats a la malaltia de Parkinson. La descripció de les xarxes cerebrals com a grafs, on els nodes representen regions cerebrals diferents i els eixos descriuen una mesura de connectivitat entre un parell de nodes, és un enfocament cada vegada més utilitzat en la investigació de neuroimatge. Des del punt de vista metodològic, vam desenvolupar una tècnica d'inferència estadística, *threshold-free network-based statistics* (TFNBS), que ha resultat molt adequada per a l'avaluació de grafs cerebrals (Baggio *et al.*, *Human Brain Mapping*, 2018). El resultat més interessant que vam obtenir des de la perspectiva de la connectivitat cerebral va ser que l'estat cognitiu dels pacients amb MP es pot identificar mitjançant una aproximació de connectòmica funcional i aprenentatge automàtic (en anglès, *machine learning*). A partir de les dades de la ressonància magnètica funcional (RMf o fMRI, per les sigles en anglès) en estat de repòs dels nostres pacients, vam obtenir una precisió diagnòstica mitjana d'un 82,6% per classificar els pacients amb i sense deteriorament cognitiu. Les anàlisis de correlacions van mostrar que el nivell de connectivitat en els eixos que s'havien seleccionat consistentment com a característiques de l'MP s'associava amb el rendiment de la memòria i la funció executiva dels pacients (Abós *et al.*, *Scientific Reports*, 2017).

En els treballs que vam dur a terme a partir de l'adquisició d'RM estructural vam concloure que l'anàlisi guiada directament per dades d'RM, sense classificacions clíniques *a priori*, és útil per detectar subtipus d'atròfia cortical fins i tot en pacients *de novo*, acabats de diagnosticar i sense tractament farmacològic. Vam identificar dos patrons d'atròfia cortical: un que implicava de forma predominant les regions orbitofrontals i un altre que tenia un predomini parietooccipital. Aquests patrons d'RM estaven associats a les característiques clíniques i cognitives dels pacients. En conseqüència, es poden considerar com a marcadors de progressió del declivi cognitiu dels pacients amb MP (Uribe *et al.*, *Parkinsonism and Related Disorders*, 2018). D'altra banda, vam descriure que el contrast entre les substàncies cerebrals blanca i grisa és

un paràmetre de ressonància magnètica excel·lent que reflecteix els efectes de l'envelliment, i és fins i tot superior al paràmetre del gruix cortical. Malgrat això, aquest paràmetre no es pot considerar específic per a l'MP. En conseqüència, no es pot utilitzar com un marcador d'RM alternatiu per substituir el paràmetre del gruix cortical amb l'objectiu de valorar l'atròfia cerebral en pacients amb MP (Uribe *et al.*, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2018a).

A més, en la recerca adreçada a identificar les variables sensibles a la progressió de l'MP es va detectar una vulnerabilitat diferencial a l'atròfia dels subcamps de l'hipocamp en l'MP en comparació amb l'envelliment normal. La reducció del volum de CA1 estava relacionada amb els efectes d'envelliment *per se*, però en l'MP es va trobar una atròfia més marcada també en els volums de l'hipocamp, especialment a les regions posteriors. D'altra banda, vam identificar un patró d'atròfia a l'hipocamp, predominantment a l'hemisferi dret, que difereix del descrit en el deteriorament cognitiu de tipus amnèsic, considerat prodròmic de la malaltia d'Alzheimer, i en la mateixa malaltia d'Alzheimer. Curiosament, els canvis en diversos subcamps de l'hipocamp van mostrar un valor predictiu per a la pèrdua de memòria al llarg de l'evolució de la malaltia (Uribe *et al.*, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2018b).

La condició d'iRBD es considera una etapa prodròmica d'alfasinucleopaties com ara la malaltia de Parkinson, la demència de cossos de Lewy difusos o l'atròfia multisistèmica. L'alteració olfactiva sovint és present en els pacients diagnosticats d'iRBD i es troba en gairebé tots els pacients diagnosticats de malaltia de Parkinson. Per aquest motiu, vam investigar la precisió per distingir els pacients iRBD dels controls mitjançant dos abordatges: la prova d'identificació d'olor de la Universitat de Pennsilvània (UPSIT-40) i la prova Sniffin' Sticks Extended. També vam investigar els correlats de volum de matèria grisa d'aquestes proves. Els resultats obtinguts van mostrar que els pacients diferien dels controls en totes les mesures olfactives de les dues eines d'avaluació emprades. El subtest Sniffin-Identification va classificar correctament un 89,1% dels casos; l'UPSIT, un 85,4%; l'Sniffin-Discrimination, un 82,6%; l'Sniffin-Total, un 81,8%, i l'Sniffin-Threshold, un 77,3%. Les corbes AUROC respectives, el nivell de tall òptim, la sensibilitat i l'especificitat per a cada prova van ser: 0,902, ≤ 26 , 85,7% i 85,2% per a l'UPSIT; 0,884, ≤ 29 , 89,5% i 76,0% per a l'Sniffin-Total; 0,922, ≤ 11 , 90,5% i 88,0% per a l'Sniffin-Identification; 0,739, ≤ 4 , 73,7% i 76,0% per a l'Sniffin-Threshold, i 0,838, ≤ 11 , 85,7% i 76,0% per a l'Sniffin-Discrimination. Es van correlacionar les puntuacions UPSIT amb els volums de substància grisa a les regions orbitofrontals en

els pacients amb iRBD classificats com a anòsmics (Campabadal *et al.*, *Parkinsonism and Related Disorders*, 2019).

També en la línia de considerar l'entitat iRBD com a etapa prodròmica de l'MP o d'altres parkinsonismes, vam investigar l'atròfia cortical i subcortical d'aquests pacients i la seva relació amb el rendiment cognitiu. En comparació amb els controls sans, els pacients amb iRBD van mostrar deteriorament del reconeixement facial, de l'aprenentatge verbal, de la velocitat de processament, de l'atenció i de la denominació. Les dades estructurals de ressonància magnètica van mostrar que els pacients amb iRBD tenien un aprimament cortical a les regions parietals, postcentrals i al còrtex fusiforme superior esquerre, així com a les regions occipitals frontal i lateral dreta superior, de manera similar a l'atròfia vista en pacients amb MP. Les anàlisis de forma i volumetria de l'hipocamp van detectar una atròfia de l'hipocamp dret, especialment en les regions posteriors, similar a la que havíem observat en l'MP. L'anàlisi exploratòria dels subcamps de l'hipocamp va identificar diferències significatives en el sector CA1, la capa molecular, la capa de cèl·lules granulars i la regió CA4 d'aquests pacients (Campabadal *et al.*, *Frontiers in Neurology*, 2019). Finalment, respecte a l'aspecte clínic més aplicat, vam investigar els correlats neuroanatòmics de diverses proves visuoespacials i visuoperceptives, atenent que en la bibliografia prèvia s'ha suggerit que són millors predictors de la progressió de la demència que els trastorns de memòria o de funcions executives. En aquest context, vam identificar que la prova d'orientació de les línies (Judgement of Line Orientation Test, JLOT), la prova de discriminació visual de formes (Visual Form Discrimination, VFD), la prova de símbols (Symbol Digits Modalities Test, SDMT) i la prova de còpia del pentàgon (Pentagon Copy Test, PCT) són, en primer lloc, capaces de diferenciar els pacients amb MP dels controls sans i, en segon lloc, reflecteixen l'aprimament cortical a les regions laterals parietals d'aquests pacients (Garcia Díaz *et al.*, *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2018). En un estudi longitudinal, vam trobar que els pacients amb MP i cognició normal (MP-CN) i els pacients amb MP amb deteriorament cognitiu lleu (MP-DCL) diferien significativament en la progressió de l'atròfia cortical de les regions posteriors. En els pacients MP-DCL, el deteriorament de les funcions visuoespacials i visuoperceptives avaluat per PCT, JLOT, FRT i SMDT va mostrar una correlació amb el percentatge de canvi de l'aprimament cortical de les regions occipitals, parietals i temporals. En els pacients amb MP-CN també vam observar una correlació entre els canvis en la prova de reconeixement facial (Facial

Recognition Test, FRT) i l'atròfia en regions parietooccipitals (García-Díaz *et al.*, *Parkinsonism and Related Disorders*, 2018). Finalment també vam investigar les característiques psicomètriques de la versió espanyola de la prova UPSIT com a eina clínica per avaluar el deteriorament olfactiu de l'MP (Campabadal *et al.*, *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2018).

3. Rellevància i implicacions futures

Vam demostrar, per primera vegada, que els patrons multivariats de connectivitat funcional obtinguts a partir de l'adquisició de senyal BOLD d'RM en estat de repòs es poden utilitzar per classificar els pacients amb MP sense demència d'acord amb el seu estat cognitiu mitjançant l'aproximació d'aprenentatge automàtic. Les dades extretes de connectomes funcionals tenen el potencial de servir com a biomarcadors de la gravetat del deteriorament cognitiu en l'MP.

A partir de les dades de la recerca que hem dut a terme, podem concloure que els pacients amb iRDB comparteixen algunes característiques estructurals i neuropsicològiques del cervell amb pacients amb MP. No obstant això, els pacients amb iRBD són molt heterogenis pel que fa al gruix cortical, als patrons neuropsicològics, als dèficits olfactius i als patrons de connectivitat. Per esbrinar quins evolucionaran a demència o es mantindran estables cal fer un seguiment més llarg d'aquests pacients i són absolutament necessaris els estudis multicèntrics per poder tenir una mostra suficient dels tres o quatre subgrups possibles que hi ha sota aquest diagnòstic. Segons els nostres resultats, la prova d'identificació d'olors Sniffin' es pot recomanar com a eina clínica útil per valorar trastorns olfactoris preclínics. Aquesta prova té unes característiques psicomètriques molt similars a la prova UPSIT, però és molt més ràpida d'aplicar en la clínica quotidiana i també és molt més econòmica. Suggestim que en l'avaluació neuropsicològica dirigida a la detecció del deteriorament cognitiu lleu de l'MP, i quan es vulgui monitoritzar la progressió de la malaltia, s'inclogui la prova Symbol Digit Modalities a la bateria de proves, ja que és una eina que ha demostrat ser sensible a diferenciar els pacients amb MP respecte dels controls sans, i permet detectar canvis en períodes de temps breus.

L'estudi de les relacions cervell - cognició o conducta dut a terme ens ha portat a reflexionar sobre la necessitat de buscar proves neuropsicològiques adients per avaluar la degeneració orbitofrontal. S'ha de revisar l'avaluació neuropsicològica recomanada per la Movement Disorders Society Task Force per diagnosticar el deteriorament cognitiu lleu en l'MP.

Globalment, els nostres resultats suggereixen que les dades estructurals i funcionals de la ressonància magnètica reflecteixen els patrons i el grau del procés neurodegeneratiu en la malaltia de Parkinson. Aquestes dades es podrien considerar eines rellevants per caracteritzar i monitoritzar la progressió de la malaltia. Pensem que en el futur els canvis de connectivitat cerebral al llarg del temps seran d'ús clínic per demostrar l'eficàcia de les noves eines terapèutiques.

4. Bibliografia

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: 10.3389/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.