



Fundació
La Marató de TV3

20è SIMPOSIUM
Malalties neurodegeneratives



PREDICTORS D'APATIA I TRASTORNS DEL CONTROL DELS IMPULSOS EN LA MALALTIA DE PARKINSON BASATS EN LA *FEEDBACK-RELATED NEGATIVITY*

Jaime Kulisevsky Bojarski

Institut de Recerca Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

1. Resum del projecte

El trastorn del control dels impulsos (TCI) i l'apatia són dos trastorns de la motivació que apareixen de manera freqüent en la malaltia de Parkinson. L'aparició de trastorns del control dels impulsos està lligada a un tipus de medicació molt emprada per a la malaltia (agonistes dopaminèrgics) i habitualment suposa una grandíssima disminució de la qualitat de vida dels pacients i dels seus familiars. Si es poguessin identificar *a priori* els pacients amb un alt risc de desenvolupar trastorns del control dels impulsos, es podria intentar evitar l'ús de la medicació esmentada. Lamentablement, avui dia no és possible identificar els pacients susceptibles de desenvolupar aquest problema abans no hagin començat a manifestar la simptomatologia associada.

D'altra banda, l'apatia en la malaltia de Parkinson, entesa com la manca de motivació per dur a terme qualsevol tasca, també ocasiona en els pacients i el seu entorn proper una gran disfunció. A més, en els pacients amb la malaltia de Parkinson l'apatia s'ha associat a un risc més elevat de desenvolupar demència.

L'ona d'electroencefalografia *feedback-related negativity* (FRN) és un indicador elèctric associat amb el processament de guanys i pèrdues. Aquesta informació ens pot permetre identificar precoçment els pacients amb risc de desenvolupar els trastorns esmentats prèviament.

1. Objectius del projecte

- Objectiu principal: avaluar la validesa de l'FRN com a predictor endogen del desenvolupament de l'apatia i de trastorns de control d'impulsos (TCI) en la malaltia de Parkinson (MP).

- Objectius secundaris: són els següents:

- Desenvolupar models predictius multimodals d'aquestes dues complicacions inherents a la malaltia (TCI i apatia), tot emprant informació de l'FRN en conjunció amb altres paràmetres clínics.
- Avaluar si hi ha diferències de metabolisme cerebral entre grups de pacients (TCI, apatia, cap de les dues). Amb aquest objectiu, s'emprarà la modalitat de neuroimatge PET de 18F-FDG.

2. Disseny, procediments i mètodes

S'avaluaran 100 pacients amb MP sense TCI ni apatia mitjançant diversos seguiments clínics regulars durant dos anys. Es registraran senyals d'electroencefalografia (EEG) que permetran avaluar la intensitat de l'ona FRN (diferència en l'amplitud de les ones després de perdre una aposta monetària i de guanyar-la). Addicionalment, es registrarà informació referent al rendiment cognitiu, estat anímic i polimorfismes genètics d'interès. S'avaluarà amb una periodicitat de 6 mesos el desenvolupament d'alteracions de la motivació. Es classificaran els pacients en tres grups segons el desenvolupament de diferents condicions en el seguiment: (a) sense cap alteració, (b) presenten apatia i (c) presenten TCI. Finalment s'avaluarà la capacitat de l'FRN i altres marcadors de predir el desenvolupament d'aquests trastorns des de l'estat basal.

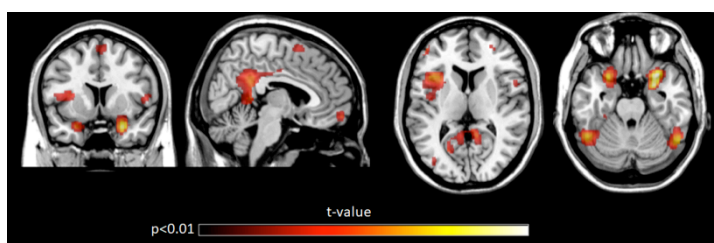
2. Resultats

S'ha completat la inclusió i seguiment de la mostra esmentada. Dels 120 pacients inclosos en l'estudi de l'aparició de TCI, se'n van excloure 10 en detectar-los un TCI previ i se'n van descartar 6 perquè mostraven un deteriorament cognitiu que els dificultava la realització de les avaluacions. Dels 104 pacients restants, 98 van accedir a fer l'estudi de l'FRN. D'aquests 98, se'n van excloure 4 perquè van tenir problemes per dur a terme la tasca d'electroencefalografia. Dels pacients amb un registre vàlid d'EEG, 18 van desenvolupar TCI durant el seguiment clínic. Aquests pacients no diferien respecte de la resta en termes d'edat, sexe, educació, estat motor (MDS-UPDRS III) ni puntuacions d'impulsivitat i assumpció de riscos. La dosi equivalent de levodopa i el seu component d'agonistes dopaminèrgics no van ser significativament diferents de la resta, tot i que aquest darrer va mostrar una tendència a ser superior en els pacients que van desenvolupar TCI (p respectives: 0,44 levodopa i 0,06 agonistes dopaminèrgics). L'amplitud mitjana de l'FRN, mesurada com a diferència de guanys i pèrdues a Fz, va ser de 0,51 mV en els pacients que no van desenvolupar TCI i d'1,56 mV en els que sí que el van desenvolupar al llarg del seguiment ($p = 0,013$). Hem desenvolupat un model predictiu preliminar considerant com a predictors, a més de l'FRN, altres factors de risc coneguts com l'edat i l'ús d'agonistes dopaminèrgics. Hem trobat que l'FRN es comporta com un predictor independent ($p = 0,017$), amb una àrea sota la corba (AUC) de la ROC associada de 0,759. Com a referència, l'únic

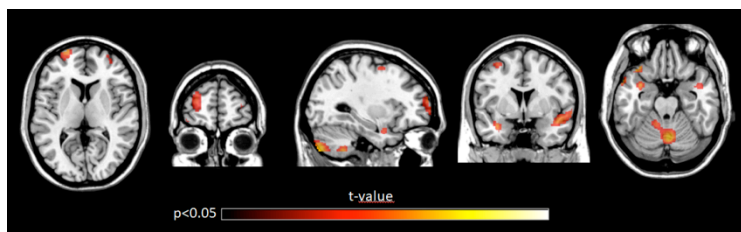
model predictiu de TCI publicat mostra una àrea sota la corba de 0,65 quan només s'empren dades clíniques, i de 0,73 si s'inclouen dades genètiques.

Pel que fa a l'estudi d'apatia, no s'hi va excloure cap pacient i la mostra final va ser de 114 pacients. Una anàlisi preliminar dels resultats en aquest estudi no mostra diferències en termes d'FRN entre els pacients que han desenvolupat apatia en el seguiment dels que no. Tot i així, son resultats preliminars i encara queden dades per analitzar.

Finalment, el subestudi amb imatge de metabolisme cerebral FDG-PET es va fer a 34 pacients. D'aquests, 10 tenien apatia en el moment de l'adquisició, 9 tenien TCI i 15 no tenien cap d'aquestes condicions i van actuar com a grup control. L'anàlisi de neuroimatge va mostrar que els pacients amb TCI tenien un increment del metabolisme significatiu respecte del grup de control ($p < 0,01$, vegeu imatge a sota) en les àrees del cervell següents: cíngol posterior, orbitofrontal, ínsula, còrtex medial prefrontal, uncus de l'hipocamp, amígdala, parahipocamp i àrees parietals i temporals posteriors. La potència estadística d'aquesta anàlisi va ser considerable, ja que va sobreviure a proves de comparacions múltiples.



Els pacients amb apatia van mostrar una disminució del metabolisme respecte als controls en les zones següents: frontal, temporal i cerebel ($p < 0,05$, vegeu imatge a sota).



3. Rellevància i implicacions futures

L'FRN és un potencial evocat cognitiu que s'adquireix fàcilment amb un equipament d'electroencefalografia estàndard, que sol estar disponible en entorns hospitalaris i de recerca. La prova té una durada inferior a mitja hora i resulta molt més econòmica que les proves de neuroimatge, de manera que seria factible fer una adquisició rutinària d'aquesta prova per identificar els pacients amb Parkinson que tenen un risc elevat de desenvolupar trastorns del control dels impulsos. Això permetria adaptar el tractament farmacològic d'aquests pacients per evitar que desenvolupin aquesta complicació mitjançant una reducció de l'ús d'agonistes dopaminèrgics (el fàrmac més associat amb TCI en aquesta població). És important destacar que no seria recomanable eliminar l'ús d'aquesta medicació de manera generalitzada, ja que això comportaria augmentar les complicacions motores de la malaltia. No obstant això, controlar-ne l'ús en el subconjunt de pacients amb un risc elevat de desenvolupar TCI sí que estaria justificat i seria eficient des d'un punt de vista terapèutic.

4. Bibliografia

Articles publicats

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.

Articles en procés de publicació

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.