



Fundació
La Marató de TV3

20è SIMPOSIUM
Malalties neurodegeneratives



SPECT ICTAL EN LA FASE PREMOTORA DE LA MALALTIA DE PARKINSON

Joan Santamaria Cano

IDIBAPS Institut d'Investigació Biomèdica August Pí i Sunyer

1. Resum del projecte

La malaltia de Parkinson (MP) té un període premotor de diversos anys, durant els quals es produeixen canvis neuropatològics i símptomes no motors (trastorn de conducta del son REM [TCSR], hipoòsmia, estrenyiment, depressió...) abans no es manifesti el parkinsonisme. El TCSR és una parasòmnia caracteritzada per presentar conductes vigoroses (per exemple cops de puny, salts o caigudes del llit) durant el període de son REM que sovint provoca lesions al pacient o a l'acompanyant (per exemple, hematomes, laceracions o fractures). Els estudis polisomnogràfics en el TCSR detecten més activitat electromiogràfica (EMG) associada a comportaments vigorosos anormals en el son REM. El TCSR idiopàtic (TCSRI) és la característica clínica més específica de l'etapa premotora de l'MP, ja que a la majoria dels pacients finalment els diagnostiquen clínicament amb MP i altres sinucleïnopaties com la demència amb cossos de Lewy (DLB). Un estudi recent del TCSRI va mostrar que un 33% dels pacients evolucionaven a una sinucleïnopatia després de 5 anys, un 74% després de 10 anys i un 92% després de 14 anys.

Així, el TCSRI representa l'etapa premotora de l'MP. L'estudi del TCSRI ofereix l'oportunitat d'estudiar els esdeveniments primerencs de la malaltia i la progressió de l'MP premotora i permet provar intervencions noves que podrien disminuir o prevenir el procés neurodegeneratiu. A més, la identificació de la xarxa neuronal i els mecanismes anormals implicats durant el període de son REM en subjectes amb TCSRI proporcionarien una informació valuosa única dels mecanismes de procés patològic implicats durant l'etapa premotora de l'MP. Aquesta informació no ha estat avaluada prèviament, ja que els pacients sempre han estat estudiats durant la vigília.

La tomografia computada per emissió de fotó simple (SPECT) és una tècnica funcional de neuroimatge que permet un estudi no invasiu dels esdeveniments fisiològics i fisiopatològics en el cervell humà. L'SPECT cerebral amb hexametilpropileneamina oxima (99mTc-HMPAO) és una exploració que ens permet conèixer la distribució del flux sanguini cerebral en el moment de la injecció del traçador, ja que la 99mTc-HMPAO és una substància lipofílica que creua ràpidament la barrera hematoencefàlica i es fixa en el teixit cerebral. La captació cerebral d'aquest radiotraçador està en proporció directa a la quantitat de flux sanguini cerebral i detecta àrees cerebrals d'activitat reduïda i augmentada relacionades amb el procés patològic. L'SPECT 99mTc-

HMPAO és àmpliament utilitzat en la detecció prequirúrgica del focus epilèptic en pacients amb epilèpsia, ja que la hiperactivitat anormal durant les descàrregues i convulsions epilèptiques s'identifica com a àrea clau del procés epilèptic.

Objectius

Valorar si en subjectes amb TCSRI l'SPECT ictal 99mTc-HMPAO realitzat durant els episodis de TCSR, mentre el subjecte està adormit en el període de son REM, identifica les àrees del cervell amb activitat reduïda (hipoperfusió) o augmentada (hiperperfusió) en comparació amb controls sans.

Hipòtesi

En subjectes amb TCSRI, l'SPECT ictal 99mTc-HMPAO realitzat durant els episodis de TCSR, mentre el subjecte està adormit, identifica les àrees del cervell de reducció (hipoperfusió) o augment (hiperperfusió) de la captació de traçador en comparació amb controls sans sense TCSR durant el son REM.

2. Resultats

La mostra final està formada per 15 pacients amb TCSRI i 12 controls. Per arribar a aquest nombre vam estudiar 35 subjectes, però cinc pacients amb trastorn de conducta del son REM idiopàtic (TCSRI) i 3 controls van ser exclosos de l'estudi perquè en la ressonància magnètica presentaven una atròfia cerebral important que no permetia interpretar correctament els resultats de l'SPECT.

No s'observen diferències entre els dos grups respecte a la distribució per sexes (73,3% homes enfront de 83,3%, $p = 0,535$) ni en l'edat en el moment de la prova ($69,2 \pm 6,6$ enfront de $68,4 \pm 5,7$, $p = 0,749$). El temps mitjà de seguiment entre el diagnòstic del TCSRI i l'SPECT és de $2,6 \pm 2,7$ anys, i el temps mitjà referit des de l'inici dels símptomes fins a l'SPECT és de $17,1 \pm 7,1$ anys.

Es va descartar la presència d'alteració cognitiva en els dos grups mitjançant l'administració del test de *screening* cognitiu MoCA. Els pacients amb TCSRI van obtenir una puntuació en el MoCA de $26,4 \pm 1,4$ i el grup control, de $26,5 \pm 1,5$ ($p = 0,820$).

La puntuació en l'escala motora UPDRS-III va ser de $2,2 \pm 2,5$ en el grup de TCSRI i de $0,5 \pm 0,8$ en el grup control ($p = 0,041^*$). No es va detectar parkinsonisme en cap dels subjectes.

En l'anàlisi de les imatges de l'SPECT, les àrees del cervell que mostren diferències regionals en la perfusió cerebral estadísticament significatives ($p < 0,001$ respecte al vòxel i $p < 0,05$ respecte al clúster) entre els dos grups es troben resumits en la taula 1.

Taula 1. Zones d'hipoperfusió en els pacients amb TCSRI en comparació amb els controls.

Mida del clúster (k)	Localització	Hemisferi	Àrea de Brodmann	Valor p (clúster)
1.257	Frontal superior	Dret	9, 10, 32, 46, 48	< 0,001 FWE
	Cíngol frontal	Dret		
	Frontal superior	Esquerre		
	Cíngol frontal	Esquerre		

La figura 1 mostra alguns dels resultats de la imatge cerebral.

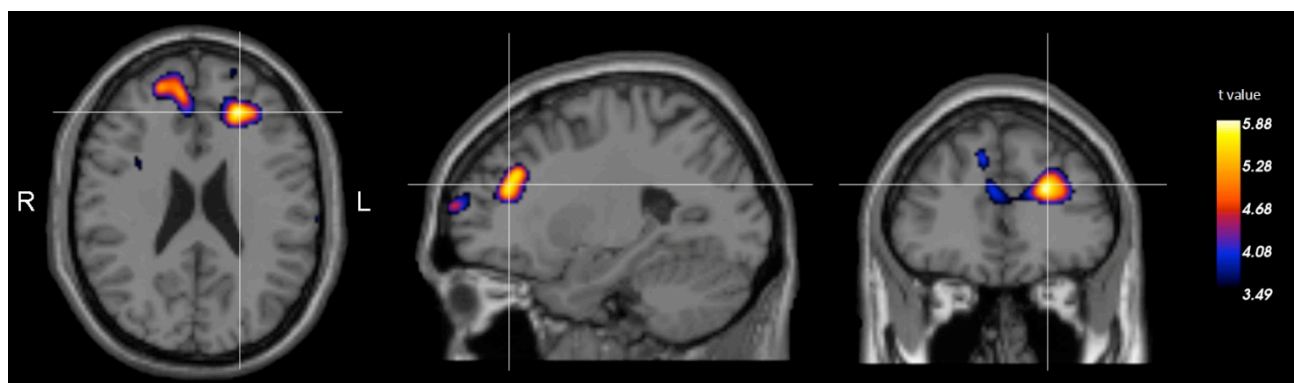


Figura 1. Zones d'hipoperfusió en els pacients amb TCSRI en comparació amb els controls.

Quan es comparen amb els controls, els SPECT dels pacients amb TCSRI mostren zones d'hipoperfusió a l'àrea frontal superior i al cíngol frontal, tant a l'hemisferi dret com a l'esquerre (BA 9, 10, 32, 46, 48; $p < 0,001$ FWE).

Si la comparació es fa entre cada pacient amb TCSRI i el grup format pel conjunt de subjectes control ($p < 0,001$ respecte del vòxel i $p < 0,05$ respecte del clúster), les

diferències regionals individuals en la perfusió cerebral que s'observen es troben resumides a la taula 2.

Taula 2. Zones d'hiperperfusió i hipoperfusió en la comparació individual de cada pacient amb TCSRI i el grup control.

Subjecte	Captació	Mida del clúster (k)	Localització	Hemisferi	Àrea de Brodmann	Valor p (clúster)
P01	Hiperperfusió	506	Putamen	Esquerre	48	< 0,001
			Pàl·lid	Esquerre		
P02	Hipoperfusió	151	Frontal superior	Dret	9, 10, 32	0,052
P03	Hipoperfusió	267	Frontal mig	Esquerre	9, 45, 46, 48	0,012
	Hipoperfusió	201	Ínsula	Esquerre	48	0,019
		Putamen	Esquerre			
P04	Hipoperfusió	290	Cíngol frontal	Esquerre	32	0,01
			Cíngol frontal	Dret		
P09	Hipoperfusió	306	Putamen	Esquerre	48	0,007
			Pàl·lid	Esquerre		
	Hipoperfusió	265	Frontal mig	Esquerre	46	0,011
P11	Hipoperfusió	862	Frontal superior	Esquerre	9, 10, 32	< 0.001
			Cíngol frontal	Esquerre		
			Cíngol frontal	Dret		
P12	Hipoperfusió	193	Angular	Dret	7, 40	0,031

Només el pacient P01 comparat amb el conjunt dels controls presenta una zona d'hiperperfusió situada en el putamen i pàl·lid de l'hemisferi esquerre (BA 48; $p < 0,001$). De manera contrària, el pacient P02 mostra una zona d'hipoperfusió en el frontal superior dret (BA 9, 10, 32; $p = 0,052$). El pacient P03 presenta dues zones d'hipoperfusió, la primera situada en el frontal mig esquerre (BA 9, 45, 46, 48; $p = 0.012$) i la segona es localitza en l'ínsula i el putamen de l'hemisferi esquerre (BA 48; $p = 0,019$). El pacient P04 té una zona d'hipoperfusió en el cíngol frontal d'ambdós hemisferis (BA 32; $p = 0,01$). El pacient P09 mostra dues zones d'hipoperfusió, una situada en el putamen i pàl·lid esquerre (BA 48; $p = 0,007$) i una segona localitzada en el frontal mig esquerre (BA 46; $p = 0,011$). El pacient P11 presenta una zona d'hipoperfusió situada entre el frontal superior esquerre i cíngol frontal de l'hemisferi esquerre i dret (BA 9, 10, 32; $p < 0,001$). El pacient P12 presenta una zona d'hipoperfusió en l'angular dret (BA 7,40; $p = 0,031$). Finalment, la comparació dels

pacients P05, P06, P07, P08, P10, P13 i P14 respecte del grup format pels controls no ha mostrat regions amb diferències estadísticament significatives.

3. Rellevància i implicacions futures

Les nostres troballes impliquen que en la fisiopatologia del TCSR intervé el còrtex. Els dos hemisferis participen per igual i les àrees implicades són les frontals superiors i el cíngol frontal, on hi ha una hipofunció. Les nostres troballes són noves i ajuden a entendre millor el procés fisiopatològic del TCSR i del període premotor de l'MP, ja que s'identifiquen les xarxes cerebrals i les àrees del cervell durant la fase REM del son.

Aquests nous resultats poden ajudar a elaborar medicaments que tinguin com a diana els lòbuls frontals per intentar evitar la simptomatologia del TCSR i aturar el procés neurodegeneratiu, amb la qual cosa s'evitaria l'aparició dels símptomes de l'MP.

4. Bibliografia

Actualment estem en procés d'elaboració del manuscrit en què explicarem els resultats obtinguts per publicar-lo en una revista científica.