



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS
UNIDAD PERIFÉRICA DE NEUROCIENCIAS
FACULTAD DE MEDICINA

**CARACTERIZACIÓN LONGITUDINAL DE LA ATROFIA DE MATERIA GRIS EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HUNTINGTON**

TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:
GABRIEL RAMÍREZ GARCÍA

DIRECTOR DE TESIS
DR. AURELIO CAMPOS ROMO
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM-INNN

COMITÉ TUTOR
DR. JUAN FERNÁNDEZ RUÍZ
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

DR. FERNANDO ALEJANDRO BARRIOS ÁLVAREZ
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, MÉXICO, AGOSTO 2020.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedico este trabajo a mi madre
Antonia García Carmona
por darme su confianza y su amor.
Le reconozco su resiliencia y fortaleza ante la adversidad.

A la memoria de mi hermano
Antonio Ramírez García
(29-01-1984 - 18-12-2019)
El viento se lleva todo, se llevará todo, hasta el dolor.

Agradecimientos

Quiero agradecer a los miembros de la comisión revisora de esta tesis por los comentarios y aportes a la misma, así como por el tiempo invertido a la revisión del escrito.

Dra. María Elvira Galarraga Palacio
Dra. María Magdalena Giordano Noyola
Dr. Oscar Arias Carrión
Dr. Luis Concha Loyola

Al **Dr. Aurelio Campos Romo** por recibirme en su laboratorio y por el apoyo personal y académico que me brindó durante el desarrollo del doctorado, así como por compartirme su conocimiento e instruirme al inicio del proyecto.

Al **Dr. Juan Fernández Ruíz** por haberme apoyado arduamente durante prácticamente todo el doctorado, por sus consejos y por su enseñanza en el buen hacer de la práctica científica, así como por ayudarme a finalizar de la mejor manera esta etapa académica, por su apoyo personal y académico.

Al **Dr. Víctor Gálvez Zúñiga** por apoyarme dentro y fuera del laboratorio, su soporte académico y moral fue imprescindible para culminar todo el trabajo. Muchas cosas que aprendí durante este trayecto las aprendí de ti.

A mi madre **Antonia García Carmona** y hermanos, **Nadia, Miguel Ángel, Antonio y Jesús** por apoyarme durante los cinco años que duró este proceso. Siempre lo he dicho, el tiempo dedicado a este trabajo era suyo y, por lo tanto, este trabajo también lo es. Los amo mucho.

Al **M. I. Fredy Miranda Casasola** por haber estado ahí por casi cuatro años. Por ayudarme en el entendimiento de algunos temas y, más que nada, por calmar la tormenta y la desesperación, así como por acompañarme durante este camino académico y personal. Admiro tu capacidad de resiliencia he aprendido mucho de ti, ha sido un buen maestro. Te quiero y admiro.

Quiero agradecer al **Dr. Noé Gonzales Montiel** porque sin su apoyo al inicio de este viaje, jamás hubiera sido posible empezar, siempre serás alguien importante. También agradezco a mi amiga, la **Dra. Victoria Palafox Sánchez** por apoyarme a lo largo de todo este proceso académico, sin su ayuda no hubiera sido posible terminar.

Agradecimientos a la **Universidad Nacional Autónoma de México**, al programa de **Doctorado en Ciencias Biomédicas** y al **Programa de Apoyo a los Estudios de Posgrado**, así como también al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)** por el apoyo otorgado con la beca número 574022 (CVU: 660496).

sci-hub... to remove all barriers in the way of science.

Tabla de Contenido

Índice de figuras	5
Índice de tablas	6
Abreviaturas	7
Resumen	8
Abstract	9
1. Introducción	11
1.1. Etiología de la enfermedad de Huntington: fisiopatología de la proteína Huntingtina....	11
1.2. Presentación clínica de la enfermedad de Huntington	13
1.3. Fisiopatología de la enfermedad de Huntington y circuito de ganglios basales.....	18
1.4. Modificaciones estructurales de regiones corticales y subcorticales en pacientes con enfermedad de Huntington	21
1.5. Análisis longitudinales de materia gris cortical y subcortical en pacientes con enfermedad de Huntington	28
2. Justificación, hipótesis y objetivos	33
2.1. Justificación y relevancia del proyecto	33
2.2. Hipótesis	34
2.3. Objetivo general.....	34
2.4. Objetivos particulares	35
3. Metodología	37
3.1. Diseño experimental transversal y longitudinal	37
3.2. Participantes	39
3.3. Consideraciones éticas del estudio	39
3.4. Criterios de selección para la muestra de pacientes con EH	40
3.4.1. Criterios de inclusión	40
3.4.2. Criterios de exclusión	40
3.4.3. Criterios de eliminación	40
3.5. Criterios de selección para la muestra de controles sanos	41
3.5.1. Criterios de inclusión	41
3.5.2. Criterios de exclusión	41
3.5.3. Criterios de eliminación	41
3.6. Criterios de exclusión para el estudio y adquisición de imágenes de IRM para sujetos controles y para pacientes con EH	41
3.7. Evaluaciones clínicas	42
3.7.1. Evaluación cognitiva: <i>Montreal Cognitive Assessment</i>	42
3.7.2. Valoración motora: <i>Unified Huntington's Disease Rating Scale</i>	42
3.7.3. Evaluación funcional: <i>Total Functional Capacity</i>	43
3.7.4. Exploración del estado afectivo y personalidad: <i>Center for Epidemiological Studies – Depression</i>	44
3.8. Obtención de las imágenes de resonancia magnética	44
3.9. Preprocesamiento de las imágenes de resonancia.....	45
3.10. Análisis de grosor cortical.....	46
3.11. Análisis volumétrico de áreas corticales y núcleos subcorticales.....	47
3.12. Análisis volumétrico de LCR total y ensanchamiento ventricular	48
3.13. Determinación de la tasa de cambio	49
3.14. Análisis morfométrico de núcleos subcorticales	49

3.15.	Correlaciones transversales y longitudinales entre las mediciones volumétricas y el estatus clínico en pacientes con EH.....	50
3.16.	Análisis estadístico	51
4.	Resultados	54
4.1.	Evaluación del cambio transversal y longitudinal del estatus clínico en pacientes con EH	54
4.2.	Evaluación transversal y longitudinal del cambio de grosor cortical en pacientes con EH	56
4.3.	Evaluación transversal y longitudinal del cambio volumétrico cortical y tamaños del efecto en pacientes con EH.....	61
4.4.	Evaluación del cambio transversal y longitudinal del volumen subcortical y tamaños del efecto en pacientes con EH.....	64
4.5.	Evaluación del cambio transversal y longitudinal morfométrico de núcleos subcorticales.	67
4.6.	Cuantificación del cambio del volumen de líquido cefalorraquídeo y del ensanchamiento ventricular en pacientes con EH	69
4.7.	Correlaciones transversales entre el grado de atrofia cortical y subcortical y el estatus clínico de pacientes con EH.	70
4.8.	Correlaciones longitudinales entre el grado de atrofia cortical y subcortical y el estatus clínico de pacientes con EH	72
5.	Discusión y Conclusiones.....	77
5.1.	Resultados del análisis transversal de la atrofia volumétrica y morfométrica cortical en pacientes con EH.....	78
5.2.	Resultados longitudinales de la atrofia volumétrica y morfométrica cortical en pacientes con EH	78
5.3.	Resultados del análisis transversal y longitudinal de la atrofia volumétrica subcorticales en pacientes con EH.....	81
5.4.	Resultados del análisis transversal y longitudinal de la atrofia morfométricos subcorticales en pacientes con EH.....	82
5.5.	Correlaciones transversales y longitudinales entre del estatus motor y funcional y el volumen cortical y subcortical en pacientes con EH.....	84
5.6.	Correlación transversales y longitudinales del estatus cognitivo y el volumen cortical y subcortical en pacientes con EH	86
5.7.	Conclusiones	88
5.7.1.	Conclusión general	89
5.8.	Limitaciones del estudio	89
5.9.	Perspectivas del trabajo	90
6.	Referencias	91
7.	ANEXOS	108
7.1.	Anexo 1. Cuestionario para la exploración de las características demográficas.....	108
7.2.	Anexo 2. Evaluación cognitiva: <i>Montreal Cognitive Assessment</i>	109
7.3.	Anexo 3. Evaluación motora: <i>Unified Huntington’s Disease Rate Scale – Total Motor Score</i>	110
7.4.	Anexo 4. Historia clínica: <i>Huntington Study Group Medical History</i>	112
7.5.	Anexo 5. Escala de capacidad funcional total: <i>Unified Huntington’s Disease Rate Scale – Total Functional Capacity</i>	115

7.6.	Anexo 6. Escala de Depresión: <i>Center for Epidemiological Studies – depression</i> (CES-D)	116
7.7.	Anexo 7. Consentimiento informado.....	117
7.8.	Anexo 8. Carta de aceptación del protocolo por parte del comité científico del INNN	118
7.9.	Anexo 9. Carta de aceptación del protocolo por parte del comité de ética en Investigación del INNN	119
7.10.	Anexo 10. Productos científicos de esta investigación.....	120
7.11.	Anexo 11. Algoritmo de reclutamiento de pacientes con EH.....	123
7.12.	Anexo 12. Principio físico de la IRM, generación de la imagen anatómica y análisis estructurales	124
7.12.1.	Principio físico de la IRM.....	124
7.12.2.	Generación de imágenes anatómicas de IRM	126
7.12.3.	Análisis estructurales en imágenes de IRM	128

Índice de figuras

Figura 1. Esquema general de los mecanismos de toxicidad de la proteína mHTT	13
Figura 2. Curso temporal de la presentación clínica de la EH	17
Figura 3. Modificaciones neurofisiológicas dentro del circuito de ganglios basales en pacientes con enfermedad de Huntington..	20
Figura 4. Adelgazamiento cortical en pacientes en diferentes estadios de la enfermedad de Huntington.....	24
Figura 5. Degeneración morfométrica subcortical en pacientes con EH.	27
Figura 6. Degeneración progresiva de materia gris cortical y subcortical en pacientes con EH.	29
Figura 7. Diseño experimental del estudio	38
Figura 8. Porcentaje de pacientes en cada fase de la enfermedad	56
Figura 9. Modificaciones en la topología cortical en pacientes con enfermedad de Huntington.....	58
Figura 10. Tamaños del efecto de la comparación del grosor cortical del análisis transversal y longitudinal en pacientes con EH.	60
Figura 11. Cambios volumétricos corticales en pacientes con EH.	64
Figura 12. Comparación longitudinal del volumen de los núcleos subcorticales en pacientes con EH.....	66
Figura 13. Comparación morfométrica transversal y longitudinal del caudado, el putamen y el tálamo.....	68
Figura 14. Comparación volumétrica del incremento de LCR y del ensanchamiento ventricular en pacientes con EH..	69
Figura 15. Correlaciones transversales entre el volumen cortical y subcortical y el estatus clínico en pacientes con EH.....	72
Figura 16. Correlaciones longitudinales entre la tasa de atrofia volumétrica y el declive clínico en pacientes con EH.....	74

Índice de tablas

Tabla 1. Comparación transversal y longitudinal de las variables demográfica y clínicas en pacientes con EH	55
Tabla 2. Categorización de la fase de la enfermedad de los pacientes con EH.	55
Tabla 3. Regiones corticales del hemisferio izquierdo que presentaron disminución significativa del grosor cortical en pacientes con EH comparado con sujetos sanos	59
Tabla 4. Regiones corticales del hemisferio derecho que presentaron disminución significativa del grosor cortical en pacientes con EH comparado con sujetos sanos	59
Tabla 5. Comparación transversal y longitudinal del volumen de áreas corticales del hemisferio izquierdo en pacientes con EH.	62
Tabla 6. Comparación transversal y longitudinal del volumen de áreas corticales del hemisferio derecho en pacientes con EH.	63
Tabla 7. Comparación del volumen de núcleos subcorticales en pacientes con EH. ...	65

Abreviaturas**ANTS:** *Advanced Normalization Tools.***BDNF:** Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (*Brain-derived Neurotrophic Factor*).**BOLD:** Señal Dependiente del Nivel de Oxigenación Sanguínea (*Blood-Oxygen-Level-Dependent*).**CAG:** Citosina-Adenina-Guanina.**CES-D:** *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale.***CTRL:** Sujetos Control Sano.**D:** Derecho**D:** Dorsal**DE:** Desviación Estándar.**DCL:** Deterioro Cognitivo Leve.**DIU:** Dispositivo Intrauterino.**dof:** *Degree of freedom.***DTI:** imágenes por tensor de Difusión (*Diffusion tensor imaging*).**EEM:** Error Estándar de la Media.**EH:** Enfermedad de Huntington.**EH_B:** Pacientes con Enfermedad de Huntington – Base.**EH_S:** Pacientes con Enfermedad de Huntington – Seguimiento.**FDR:** *False Discovery Rate.***FIRST:** *FMRIB-Integrated Registration and Segmentation Tool.***FOV:** Campo de visión (*Field of view*)**FSL:** *FMRIB Software Library.***GB:** Ganglios basales.**GLM:** Modelo Lineal Generalizado (*General Linear Model*)**GP:** Globo Pálido.**GPe:** GP externo.**GPi:** GP interno.**HTT:** Huntingtina**I:** Izquierdo**INNN–MVS:** Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”.**IRM:** Imagenología por Resonancia Magnética**L:** Grande (Large)**L:** Lateral**LCR:** Líquido Cefalorraquídeo.**M:** Medial**mHTT:** HTT mutante**MNI152:** Plantilla anatómica del *Montreal National Institute.***MoCA:** *Montreal Cognitive Assessment.***MSN:** Neuronas Espinosas Medianas.**N:** Insignificante (Negligible).**NsT:** Núcleo subtalámico.**P:** Posterior**poliQ:** Poliglutamina.**rDA:** receptores de Dopamina.**ROI:** Región de Interés (*Region of Interest*).**S:** Pequeño (Small).**SIENA:** *Structural Image Evaluation using Normalisation of Atrophy.***SNpc:** *Sustancia nigra pars compacta.***SNpr:** *Sustancia nigra pars reticulata.***SPM:** *Statistic Parametric Mapping.***TE:** Tiempo de Echo.**TFC:** Capacidad Funcional Total (*Total Functional Capacity*).**TR:** Tiempo de Repetición**UHDRS – TMS:** *UHDRS – total motor score.***UHDRS:** *Unified Huntington’s Disease Rating Scale.***UNAM:** Universidad Nacional Autónoma de México.**V:** Ventral**VIC:** Volumen Intracraneal.**VIENA:** *Ventricular Image Evaluation using Normalisation of Atrophy.*

Resumen

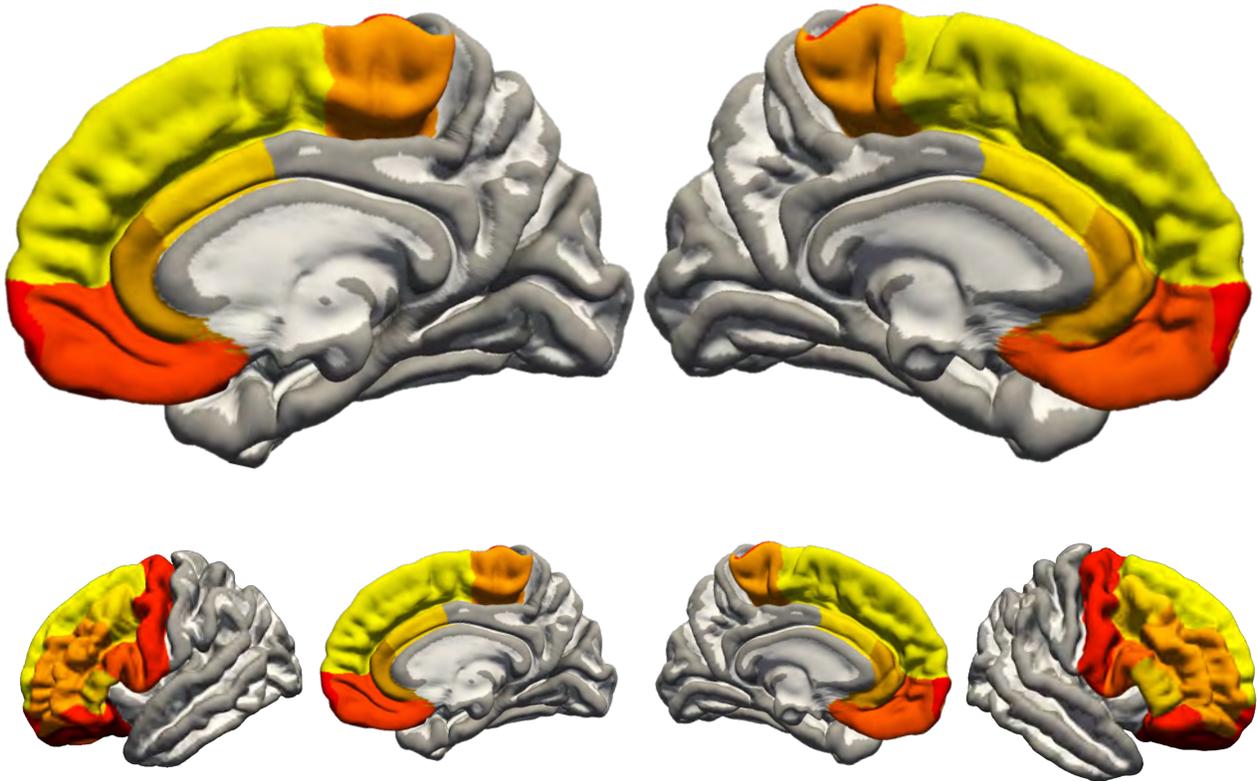
La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad neurodegenerativa hereditaria con manifestaciones clínicas motoras, cognitivas y psiquiátricas. Los estudios transversales que emplean imágenes de resonancia magnética (IRM) han descrito la atrofia macroestructural cortical y subcortical que ocurre en el cerebro de pacientes con EH. Sin embargo, aún son escasos los estudios longitudinales que permitan caracterizar la atrofia progresiva en esta enfermedad y que, además, describan la atrofia transversal en la misma cohorte de pacientes. El objetivo de este estudio fue describir la atrofia cortical y subcortical de materia gris, por medio de análisis volumétricos y morfométricos de IRM complementarios, en una cohorte de diecisiete pacientes con EH en fase clínica temprana y correlacionar la atrofia volumétrica con su progresión clínica motora, cognitiva y funcional después de 16 meses de evolución. Se incluyó un grupo de diecisiete individuos sanos como grupo control. Se obtuvieron imágenes estructurales de IRM y se realizaron los análisis volumétricos en 34 regiones corticales y 7 regiones subcorticales por hemisferio; el análisis morfométrico se realizó en toda la corteza, así como en los núcleos caudado, putamen y tálamo. Los análisis volumétricos y morfométricos corticales del abordaje transversal mostraron disminuciones significativas en la corteza frontoparietal y temporo-occipital, mientras que los análisis volumétricos subcorticales mostraron disminuciones significativas en todas las estructuras subcorticales, excepto en el hipocampo. El análisis morfométrico longitudinal mostró adelgazamiento cortical generalizado con disminuciones volumétricas en la corteza frontal superior, mientras que se identificó una disminución volumétrica subcortical en los núcleos caudado, putamen y tálamo con atrofia morfométrica en la cara anterior, medial y dorsal. El deterioro funcional y motor se correlacionó con la atrofia progresiva del núcleo caudado, mientras que, el deterioro cognitivo se correlacionó con la atrofia progresiva de la corteza paracentral derecha y frontal superior izquierda. Estos resultados proporcionan nuevas evidencias sobre la atrofia progresiva de materia gris cortical y subcortical y su relación con el declive clínico en pacientes con EH.

Abstract

Huntington's disease (HD) is an inherited neurodegenerative disease with clinical manifestations involving motor, cognitive, and psychiatric deficits. Cross-sectional Magnetic Resonance Imaging (MRI) studies have described the main cortical and subcortical macrostructural atrophy of HD. However, longitudinal studies characterizing progressive atrophy are lacking. This study aimed to describe the cortical and subcortical gray matter atrophy using complementary volumetric and surface-based MRI analyses in a cohort of seventeen early HD patients in cross-sectional and longitudinal analyses and to correlate the longitudinal volumetric atrophy with the functional decline using several clinical measures. A group of seventeen healthy individuals was included as controls. After obtaining structural MRIs, volumetric analyses were performed in 34 cortical and 7 subcortical regions of interest per hemisphere and surface-based analyses were performed in the whole cortex, caudate, putamen, and thalamus. Cross-sectional cortical surface-based and volumetric analyses showed significant decreases in frontoparietal and temporo-occipital cortices, while subcortical volumetric analysis showed significant decreases in all subcortical structures except the hippocampus. The longitudinal surface-based analysis showed widespread cortical thinning with volumetric decreases in the superior frontal lobe. A similar analysis showed subcortical volumetric decrements in the caudate, putamen, and thalamus with shape deformation on the anterior, medial, and dorsal side. Functional capacity and motor status decline correlated with caudate progressive atrophy while cognitive decline correlated with left superior frontal and right paracentral progressive atrophy. These results provide new insights into progressive volumetric and morphometric atrophy of gray matter and its relationship with the clinical decline in HD patients.

Sección 1

Introducción



Lóbulo frontal

1. Introducción

1.1. Etiología de la enfermedad de Huntington: fisiopatología de la proteína Huntingtina

La enfermedad de Huntington (EH) fue descrita por primera vez en el año de 1872 por George Huntington (Huntington, 1872) quien la describió como una corea hereditaria. Actualmente, la EH es considerada como una enfermedad neurodegenerativa de etiología genética de carácter autosómico dominante, causada por una expansión en la repetición del trinucleótido citosina-adenina-guanina (CAG) en el brazo corto del cromosoma 4 (locus 4p16.3), el cual codifica para la proteína *huntingtina* (HTT) (~350 kDa) (Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993). Dicha mutación genética provoca la codificación de la proteína HTT mutante (mHTT), la cual contiene una secuencia anormalmente larga de poliglutamina (poliQ) generada por el fragmento CAG en su extremo N-terminal.

La HTT se expresa de forma ubicua en las células de todo el cuerpo, con niveles más altos en el cerebro que en los tejidos periféricos (Li et al., 1993; Strong et al., 1993). Se ha identificado su presencia en órganos como los testículos, corazón, hígado, pulmones, intestinos, bazo y riñones. Sin embargo, mediante inmunohistoquímica en tejido cerebral *post mórtem*, la mayor presencia de HTT se ha identificado en la sustancia nigra *pars compacta*, la capa IV y VI de la corteza cerebral y las células de Purkinje del cerebelo. Mientras que, una presencia más dispersa se ha descrito en el núcleo estriado, el globo pálido y tractos de materia blanca (Gutekunst et al., 1998, 1999; Jones, 1999; Sapp et al., 1997).

En contraste, la función fisiológica de la HTT en condiciones normales no se comprende totalmente. No obstante, se han descrito algunas funciones biológicas críticas de la proteína como su participación durante el desarrollo embrionario (Nasir et al., 1995; Zeitlin et al., 1995), en la adhesión celular (Zuccato & Cattaneo, 2014), en el andamiaje celular al unirse con proteínas motoras asociadas a los microtúbulos y al citoesqueleto (Gauthier et al., 2004), y al regular la transcripción y el transporte del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en conexiones corticoestriatales (Fusco et al., 2003; Zuccato et al., 2001). Además, ha mostrado propiedades neuroprotectoras (Gervais et al., 2002; Rigamonti et al., 2000, 2001) e interacción con factores de

transcripción represores y activadores para modular la maquinaria transcripcional (Li et al., 2002; Steffan et al., 2000).

En cambio, la expansión de la repetición de la glutamina provoca un cambio conformacional de la proteína en el extremo N-terminal de la mHTT que conduce a la formación de inclusiones intranucleares e intracitoplasmáticas insolubles (Davies et al., 1997; De Rooij et al., 1996; DiFiglia et al., 1997; Gutekunst et al., 1999). La inclusión y agregación proteica se puede presentar por parte de la mHTT completa o por fragmentos N-terminales derivados mediante fragmentación proteolítica (DiFiglia et al., 1997; Hoffner et al., 2005; Jones, 1999; Martindale et al., 1998). A su vez, el fragmento proteico N-terminal de alrededor de 100 aminoácidos se ha denominado como HTT exón 1 y ha mostrado una mayor agregación y toxicidad en comparación con la mHTT completa (Goffredo et al., 2002; Juenemann et al., 2011). Dentro del cerebro, estos agregados se encuentran predominantemente en las neuritas (Gutekunst et al., 1999) y se considera que son los principales causantes de la toxicidad generada por la mHTT.

Además, la expresión crónica de la mHTT conduce al colapso de la proteostasis celular, mediante el daño en la integridad del proteosoma, responsable de la eliminación de proteínas anómalas (Díaz-Hernández et al., 2006; Morley et al., 2002; Thibaudeau et al., 2018), lo que compromete la función del sistema ubiquitina-proteasoma (Ortega & Lucas, 2014) y la autofagia (Martin et al., 2015). Una vez que se generan las formas citotóxicas de la mHTT, su plegamiento aberrante puede causar disfunción en otros procesos celulares, incluida la transcripción y traducción del material genético y señalización intracelular (Le Gras et al., 2017; Sari, 2011), el transporte intracelular (Reddy & Shirendeb, 2012), alteración de la vía secretora (Velier et al., 1998; Vidal et al., 2011), el reciclaje endocítico (Kim et al., 1999), el funcionamiento mitocondrial (Johri et al., 2013), el transporte axonal (Ross et al., 2014) y la comunicación sináptica (Ferrante et al., 1991; Graveland et al., 1985; Nithianantharajah & Hannan, 2013) (Figura 1).

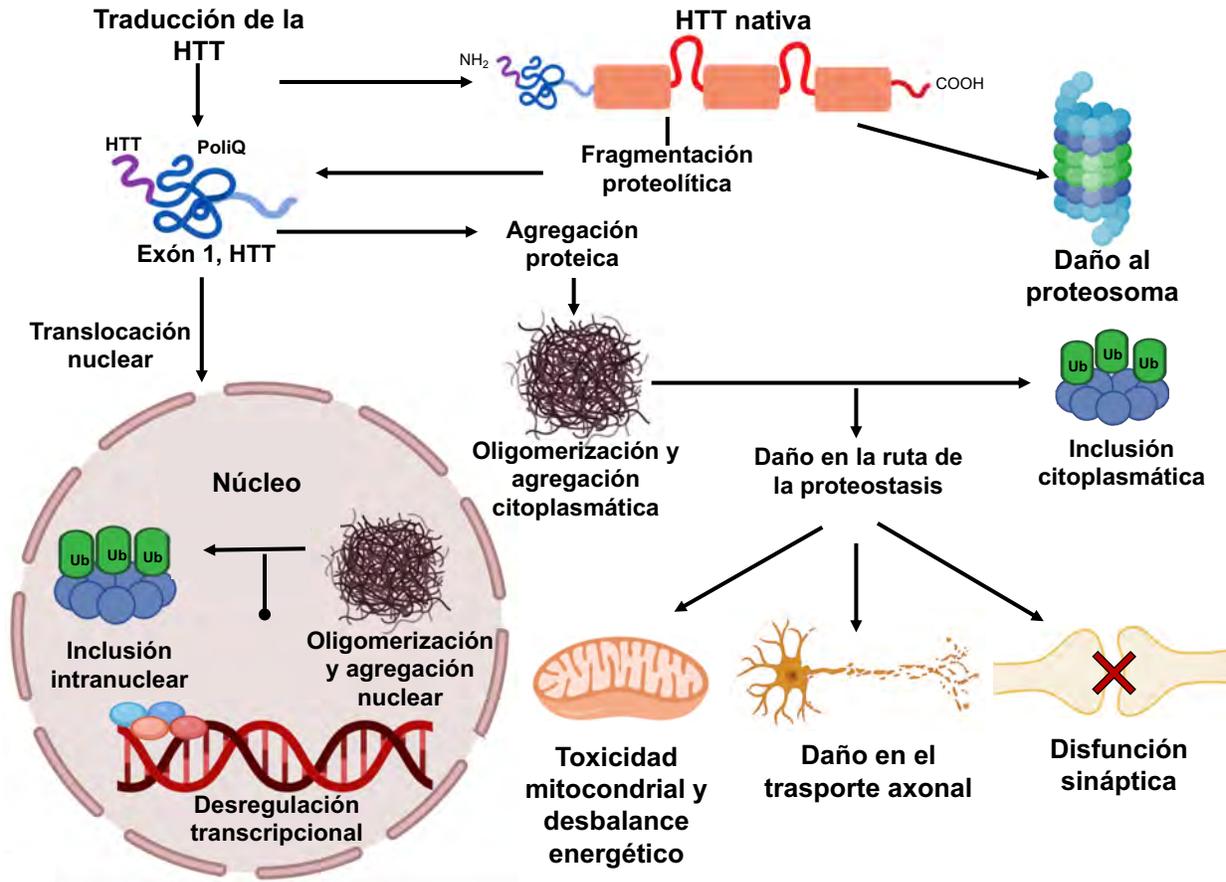


Figura 1. Esquema general de los mecanismos de toxicidad de la proteína mHTT. Se muestran los principales mecanismos por los cuales la proteína mHTT induce muerte neuronal, como lo son: disfunción sináptica, toxicidad mitocondrial, daño energético mitocondrial, daño al proteosoma y a la proteostasis celular, translocación nuclear y oligomerización e inclusión intranuclear e intracitoplasmática de los agregados proteicos (Adaptado de Bates et al., 2015).

En conjunto, todos estos mecanismos de toxicidad de la mHTT y las alteraciones celulares secundarias conllevan a la muerte neuronal. La neurodegeneración de regiones específicas del cerebro, tanto corticales como subcorticales, provocan la disrupción de determinados circuitos neuronales responsables del inicio y progresión de la sintomatología neurológica canónica de la EH.

1.2. Presentación clínica de la enfermedad de Huntington

La severidad de las alteraciones clínicas de la EH se deben principalmente al grado de mutación de la HTT, es decir, al grado en la expansión de la repetición del trinucleótido CAG que codifica el segmento poliQ. Dicha repetición del CAG puede determinarse en

cualquier individuo, ya sea normal, en riesgo o clínicamente diagnosticado con EH (Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993). En la población normal, la repetición del CAG es polimórfica y se presenta en un rango de 6-35 repeticiones, con un valor medio de 18 repeticiones (Snell et al., 1993). Cuando el número de repeticiones se expande siendo igual o mayor a 40, la mutación resulta altamente penetrante, lo que desencadena la aparición de los signos motores de la enfermedad en todos los pacientes. Un número de repeticiones de 36 a 39 CAG se traduce en una penetrancia menor, ya que algunas personas desarrollan la EH, mientras que otras viven con aparente normalidad sin ser diagnosticadas clínicamente (Rubinsztein et al., 1996; Wheeler et al., 2007). La edad promedio de inicio de la EH es entre los 30 y 60 años con una duración promedio de 15-20 años. Conforme aumenta la longitud del segmento polyQ debido al incremento en el número de repetidos de CAG, la edad de inicio de la sintomatología motora es más temprana y conforme la enfermedad se hereda de una generación a otra, fenómeno conocido como anticipación, la edad de inicio también disminuye (Paulsen et al., 2008).

Los síntomas clínicos canónicos de la EH engloban trastornos motores, cognitivos y psiquiátricos. No obstante, existen otros síntomas que acompañan a la enfermedad y que son menos discutidos, como son la pérdida de peso, alteraciones del ritmo circadiano y del sueño, osteoporosis, atrofia muscular, disfunción endocrina, falla cardíaca y disfunción del sistema nervioso autónomo (Djousse et al., 2002; Lakra et al., 2019; Lanska et al., 1988; Melkani, 2016). Por consenso, el diagnóstico clínico y la determinación del inicio de la EH, se define cuando una persona que porta la mHTT desarrolla un trastorno motor extrapiramidal sin otra razón aparente, el cual es caracterizado principalmente por la presencia de corea (Hogarth et al., 2005; Huntington Study Group, 1996). Con base en este criterio, los pacientes con EH se pueden agrupar en diferentes fases de acuerdo con la ausencia, presencia y severidad de los síntomas motores. Las fases de esta enfermedad se agrupan en EH premanifiesta, prodrómica, perimanifiesta y manifiesta (temprana, moderada o severa) (Ross et al., 2014; Ross & Tabrizi, 2011; Wild & Tabrizi, 2014) (Figura 2).

El patrón del deterioro motor en la EH se puede dividir en dos fases clínicas: la fase hipercinética y la fase hipocinética. La primera está relacionada con el trastorno del

movimiento involuntario, la cual comienza con problemas de equilibrio e hiperkinesia, y un posterior desarrollo de corea en las extremidades superiores e inferiores. La corea es un trastorno motor caracterizado por contracciones aleatorias, breves, rápidas y abruptas que afectan principalmente las extremidades distales, pero también la cara y el tronco. Los movimientos son involuntarios y sin un patrón aparente, con diferente velocidad, sincronización y dirección, que fluyen de una parte del cuerpo a otra y dan, en casos menos severos, una apariencia de inquietud. Algunos movimientos característicos son abrir y cerrar las manos con fuerza, extender brazos o piernas y sacar la lengua. No obstante, conforme progresa la enfermedad, la corea se estabiliza y disminuye, formando una meseta en las últimas etapas; y la segunda fase se relaciona con el deterioro de los movimientos voluntarios, como parkinsonismo, deficiente coordinación motora, bradicinesia, acinesia, distonía y rigidez, afectando inicialmente la marcha, el control de movimientos oculares y movimientos finos, los cuales empeoran por la pérdida de los reflejos posturales (Rao, Louis, & Marder, 2009; Rowe et al., 2010). Este deterioro motor es más pronunciado cuando la enfermedad tiene un inicio temprano, cuando la expansión del CAG es mayor o durante etapas avanzadas de la enfermedad (Beste et al., 2009; Rosenblatt et al., 2006). Otros trastornos motores incluyen alteraciones en la deglución, bruxismo, destreza manual y acatisia (Bachoud-Lévi et al., 2019).

Los trastornos cognitivos en la EH pueden presentarse en la fase prodrómica, años antes de la presencia de las alteraciones motoras (Paulsen, 2011). El deterioro cognitivo es gradual y engloba alteraciones de las funciones ejecutivas, percepción del tiempo, velocidad de procesamiento, aprendizaje y memoria, y cognición social. Las alteraciones de la memoria incluyen afectaciones de la memoria episódica, memoria de reconocimiento, memoria declarativa, los cuales eventualmente progresan a demencia. Además, se han demostrado dificultades en tareas relacionadas con el aprendizaje de habilidades motoras y el aprendizaje secuencial (Calder et al., 2010; Holtbernd et al., 2016; Montoya et al., 2006; Stout et al., 2011). En el caso de las funciones ejecutivas se presentan alteraciones de la planeación, organización y secuenciación, en la flexibilidad cognitiva y el cambio de tarea, además de disfunción en la atención y presencia de ralentización cognitiva (Snowden, 2017; Unschuld et al., 2013; Watkins et al., 2000). El lenguaje se conserva, ya que los pacientes con EH no presentan una franca afasia,

agnosia o apraxia. No obstante, el habla se ve afectada, lo que conlleva al desarrollo de disartria siendo el habla cada vez menos inteligible, esto subsecuente al trastorno motor. Además, los pacientes frecuentemente presentan impulsividad (Duff et al., 2010; Papoutsi et al., 2014) y desarrollan perseveraciones psicomotoras (Craufurd & Snowden, 2002). Aunado a estas alteraciones, los pacientes con EH presentan deficiencias de la cognición social ya que manifiestan alteraciones en el reconocimiento de emociones, principalmente aquellas de categoría negativa, que pueden estar relacionadas con el colapso social en etapas avanzadas (Bachoud-Lévi et al., 2019; Bora et al., 2016). Las funciones visuoespaciales y visuoperceptuales se deterioran conforme progresa la enfermedad y suelen presentarse también desde etapas prodrómicas y tempranas de la misma. Se presentan alteraciones en la integración perceptual y construccional, así como en la discriminación visual de alto orden (Coppen et al., 2019; Coppen, Grond, et al., 2018; Snowden, 2017), en la atención visual, la integración espacial, visuomotora y en la velocidad psicomotora (Tabrizi et al., 2011, 2012). Muchas de las pruebas ejecutadas para evaluar estas alteraciones tienen un componente motor o psicomotor sustancial, por lo que se destaca la estrecha relación entre las características motoras y cognitivas de la EH.

Las alteraciones neuropsiquiátricas son variables, pero pueden causar una marcada discapacidad. Es importante mencionar que este tipo de alteraciones pueden ser más notorias en etapas tempranas de la enfermedad, aunque suelen presentarse desde fases premanifiestas. Sin embargo, estas alteraciones siguen trayectorias de progresión diferentes conforme avanza la enfermedad (Thompson et al., 2012). La depresión y la apatía son los síntomas psiquiátricos más comunes, un 40-50% de los pacientes presentan síntomas depresivos durante el curso de la enfermedad (Paulsen et al., 2005; Thompson et al., 2012) y hasta un 28% presenta apatía (Tabrizi et al., 2013; van Duijn et al., 2014). Los síntomas depresivos pueden exacerbar la apatía empeorando el desempeño cognitivo (Smith et al., 2012). La apatía se presenta también no solo al principio de la enfermedad sino también en etapas avanzadas de la misma siguiendo un comportamiento lineal conforme progresa la enfermedad (van Duijn et al., 2014). Esta alteración puede ser una respuesta adaptativa cuando el paciente se siente abrumado por demasiadas estimulaciones medioambientales o por la sensación de que su

enfermedad está progresando (Bachoud-Lévi et al., 2019). Otro de las alteraciones neuropsiquiátricas con alta prevalencia es la irritabilidad. Esta, junto con la pérdida del control del temperamento, empeoran en las etapas iniciales de la enfermedad, incluso con una antelación de hasta 10 años antes del inicio de las alteraciones motores. Sin embargo, estos trastornos disminuyen en las etapas tardías, probablemente enmascaradas por la apatía. Otros síntomas comunes son la psicosis esquizofrénica, la agresión, el trastorno obsesivo compulsivo (Cummings & Cunningham, 1992; Duff et al., 2007; Kirkwood et al., 2002a, 2002b; Maltby et al., 2017), la ansiedad, la euforia, la desinhibición, las alucinaciones y la ideación suicida (Bachoud-Lévi et al., 2019; Paulsen et al., 2001; Snowden, 2017; van Duijn et al., 2014).

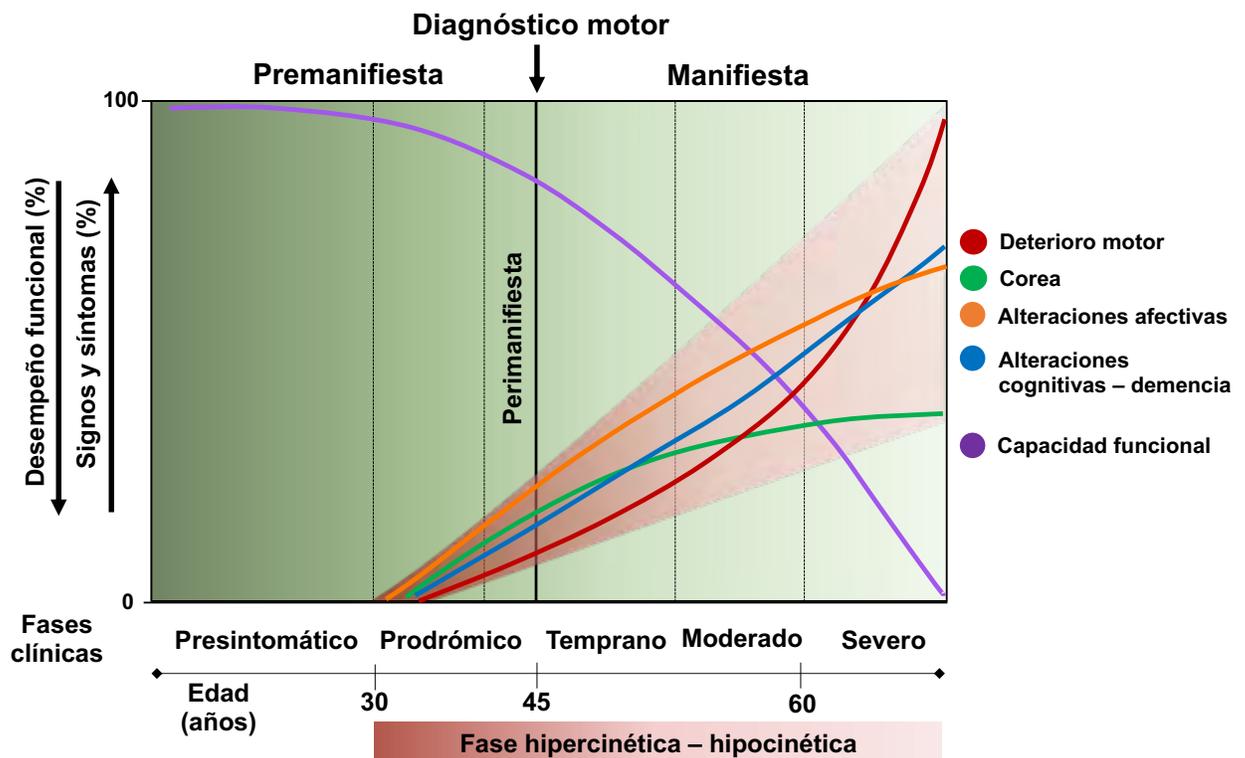


Figura 2. Curso temporal de la presentación clínica de la EH. En la figura se muestran las diferentes fases durante la progresión de la EH, así como el comportamiento en el avance de los síntomas clínicos (motores, cognitivos y afectivos) a lo largo de cada uno de los estadios de la enfermedad. Se ejemplifica que el desempeño funcional presenta una relación inversamente proporcional con la aparición y desarrollo de los síntomas clínicos. La fase hiperkinética e hipocinética se representan con un sombreado degradado en color rojo ejemplificando la progresión y conversión paulatina entre ambas fases. Las líneas de colores representan el curso temporal de la presentación clínica. La escala de edad para cada fase representa edades promedio en la aparición de la sintomatología y las fases clínicas. La delimitación de las fases con líneas punteadas es para fines de visualización, sin embargo la presentación clínica no está limitada a una única fase, por el contrario se presenta un efecto aditivo de las alteraciones clínicas conforme avanza la enfermedad (Adaptado de Bates et al., 2015; Ross et al., 2014).

En general, la presentación clínica de la EH es heterogénea y es producto de la disrupción de circuitos paralelos de los ganglios basales (GB). La presencia y severidad de cada uno de los síntomas clínicos, por ende, depende de la fase de la enfermedad en la que se encuentre el paciente y del curso-temporal fisiopatológico que ocurra dentro de los múltiples circuitos subcorticales y cortico-corticales.

1.3. Fisiopatología de la enfermedad de Huntington y circuito de ganglios basales

Los GB son elementos de un circuito neuronal que se ha relacionado con el procesamiento de la información y con la selección de programas motores para la ejecución del movimiento voluntario. Este circuito está conformado por el cuerpo estriado (caudado y putamen), el globo pálido (GP) (segmentos interno y externo), el núcleo subtalámico (NsT) y la sustancia nigra *pars reticulata* (SNpr) y *pars compacta* (SNpc). El estriado es el núcleo de entrada de la información al recibir proyecciones glutamatérgicas principalmente de la corteza motora, mientras que la SNpr y el GP interno (GPi) son los núcleos de salida que proyectan hacia el área ventrolateral, ventromedial y centromedial del tálamo; a su vez, el tálamo proyecta hacia la corteza motora cerrando el circuito cortico-GB-talamocortical. Los núcleos internos incluyen al segmento externo del GP (GPe), el NsT y la SNpc, los cuales se ubican entre los núcleos de entrada y salida como intermediarios para el procesamiento y transmisión de la información (Albin, Young, & Penney, 1989). El modelo del circuito de GB incluye dos vías para el procesamiento de la información; la vía directa y la vía indirecta. Ambas vías se originan a partir de distintas poblaciones de neuronas espinosas medianas (MSN) que expresan GABA y constituyen aproximadamente el 95% del cuerpo estriado. En la vía directa, el estriado envía eferencias inhibitorias GABAérgicas hacia la SNpr y el GPi (vía estriado-nigral). Mientras que, en la vía indirecta, el estriado proyecta hacia los núcleos de salida a través de la conexión con el GPe y el NsT (vía estriado-palidal). Además de estas dos vías, existe una tercera vía conocida como la vía hiperdirecta que conecta a la corteza motora con el NsT, la cual ejerce potentes efectos excitatorios sobre los núcleos de salida (Albin et al., 1989; Nambu et al., 2000). Sin embargo, la fisiopatología de la EH ha sido descrita

principalmente con base en la alteración de la vía directa e indirecta, como se mencionará a continuación.

Las MSN se caracterizan por la expresión diferencial de los receptores de dopamina (rDA) que funcionan como moduladores de la actividad estriatal. Los rDA se agrupan en dos principales familias; los receptores D1 (D1 y D5) y los receptores D2 (D2, D3, D4), los cuales se expresan mayoritariamente en MSN de la vía directa e indirecta, respectivamente. Estos dos tipos de receptores activan diferentes vías de señalización intracelular, por lo que conducen a diferentes respuestas bioquímicas posterior a su activación (Calabresi et al., 2014; Strange, 1993). Esta segregación neuroquímica se considera un punto clave en la activación dicotómica de la vía directa e indirecta ya que, en condiciones normales, la dopamina liberada al estriado por parte de la SNpc activa a los receptores D1 y D2. Esto provoca la modulación excitatoria (D1) e inhibitoria (D2) de las MSN de proyección GABAérgicas de ambas vías. Cuando la vía directa es activada por la corteza y la SNpc, la liberación de GABA estriatal induce la inhibición del GPi y la SNpr, lo cual evita la inhibición tónica tálamica y favorece la activación cortical, facilitando la generación del movimiento. Por otro lado, cuando la vía indirecta es activada por la corteza y modulada inhibitoriamente por la SNpc, la liberación de GABA estriatal inhibe al GPe, favoreciendo la desinhibición del NsT, el cual activará a los núcleos de salida (GPi y SNpr) facilitando la inhibición del movimiento al provocar la inhibición del tálamo y por ende de la corteza motora (R. L. Albin et al., 1989; Bunner & Rebec, 2016; Lanciego et al., 2012; Nelson & Kreitzer, 2014). De esta manera se explica el mecanismo neuronal clásico por el cual se genera el movimiento, donde la vía directa permite la selección/iniciación y ejecución de acciones particulares, y la vía indirecta da lugar a la iniciación adecuada del movimiento al inhibir acciones de competencia y abortar acciones del plan motor previas a su ejecución (Tecuapetla et al., 2016).

Como se mencionó, la mHTT exhibe propiedades tóxicas que causan disfunción y muerte neuronal. En el caso de la EH, las MSN estriatales son particularmente vulnerables al daño inducido por la mHTT; no obstante, se ha reconocido que el daño neuronal se presenta en todo el cerebro y a nivel periférico. El daño estriatal sigue un curso bifásico; en donde la pérdida inicial de neuronas ocurre inicialmente en la vía indirecta lo que genera las alteraciones motoras hipercinéticas como la corea, para

después continuar el daño sobre neuronas de la vía directa y de diversas aferencias corticales, lo que da como resultado la fase hipocinética o pérdida del movimiento voluntario (Bunner & Rebec, 2016; Plotkin & Surmeier, 2015) (Figura 3).

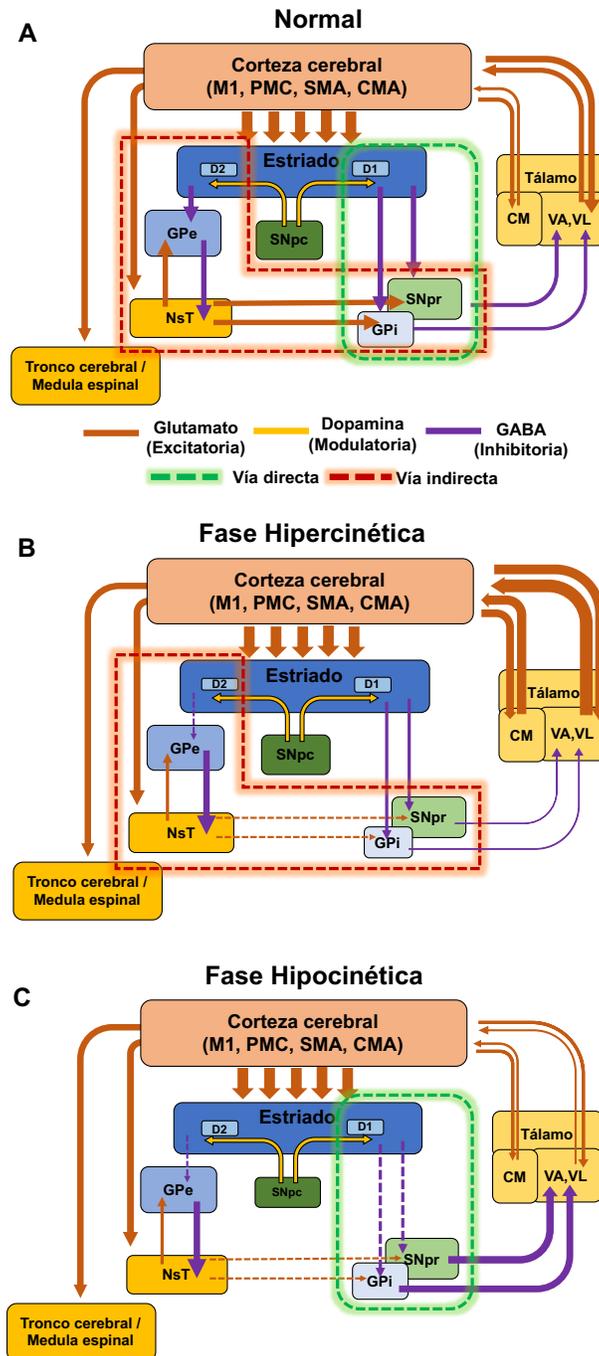


Figura 3. Modificaciones neurofisiológicas dentro del circuito de ganglios basales en pacientes con enfermedad de Huntington. En A se muestra la comunicación normal que ocurre dentro del circuito de los GB. En B se ejemplifican la primera fase de la degeneración de las neuronas espinosas medianas de la vía indirecta lo que conlleva a una inhibición de los núcleos de salida, lo que provoca la hiperactivación del tálamo y por ende de la corteza motora, provocando la producción de hiperkinesia (corea). En C se

ejemplifican la segunda fase de la degeneración neuronal dentro del circuito de los GB en donde se comienza a afectar las MSN de la vía directa, lo que provoca una desinhibición de los núcleos de salida y por ende una mayor inhibición talámica y cortical provocando una reducción en la ejecución de los movimientos o hipocinesia. M1: corteza motora primaria; PMC: corteza premotora; SMA: corteza motora suplementaria; CMA: corteza motora del cíngulo; GPe: globo pálido externo; GPi: globo pálido interno; NsT: núcleo subtalámico; SNpr: sustancia nigra pars reticulata; SNpc; sustancia nigra pars compacta; CM; centro medial; VA: ventro-anterior; VL: ventrolateral (Adaptado de Lenglet et al., 2012; Papoutsi et al., 2014).

La causa de la vulnerabilidad selectiva de las MSN de la vía indirecta no es clara; sin embargo, los receptores D2 pueden ser un factor que pondere dicha vulnerabilidad, ya que se expresan principalmente por MSN de la vía indirecta pero no por neuronas de la vía directa (Deyts et al., 2009). Otras hipótesis incluyen la disminución o pérdida del BDNF y la excitotoxicidad del glutamato inducida por proyecciones corticales (Ross & Tabrizi, 2011).

Por otro lado, aunque el cuerpo estriado se ha relacionado principalmente con funciones motoras, también está ampliamente conectado con regiones involucradas con el procesamiento cognitivo y emocional, particularmente con la corteza frontal y el sistema límbico (Albin, Young, & Penney, 1995). Por ende, la degeneración y disfunción del cuerpo estriado también conlleva al desarrollo de síntomas cognitivos y afectivos en la EH, además del deterioro motor clásico. Además, aunque el estriado es la región cerebral más vulnerable a la toxicidad inducida por la mHTT, la degeneración o atrofia de materia gris no es exclusiva de esta región. Por lo tanto, para poder comprender de forma más detallada la generación y presencia de los signos motores y no motores de la enfermedad, es necesaria una caracterización detallada de la atrofia y su progresión a nivel cortical y subcortical en el cerebro de pacientes con EH.

1.4. Modificaciones estructurales de regiones corticales y subcorticales en pacientes con enfermedad de Huntington

Estudios *post mórtem* han descrito que el cerebro de pacientes diagnosticados con EH muestran una marcada reducción de su volumen total. Se ha demostrado que el peso cerebral en la etapa final de la enfermedad se reduce aproximadamente 300–400 g en comparación con el peso cerebral promedio de 1300-1500 g. Esta atrofia macroscópica del cerebro se debe principalmente a la profunda contracción del cuerpo

estriado (Vonsattel et al., 1985). Por ello, este hallazgo se convirtió en el marcador distintivo de la neuropatología en la EH (Hersch et al., 2004). Evidencias anatomopatológicas *post mórtem* en pacientes con EH mostraron que el 95% de los pacientes presentaban atrofia bilateral estriatal (Vonsattel et al., 2008; Vonsattel & Difiglia, 1998). Además, en estos estudios morfométricos se identificó que la atrofia estriatal era mayor en el núcleo putamen que en el caudado, con una proporción menor de atrofia a nivel cortical (de la Monte et al., 1988). Esto demostró que la atrofia de la corteza también estaba presente de forma consistente como evidencia anatomopatológica de la enfermedad. Estudios posteriores identificaron pérdida neuronal en otras regiones del cerebro identificando patrones de neurodegeneración cortical. Algunos estudios neuropatológicos mediante conteo celular han mostrado que existe degeneración de las neuronas de proyección de las capas corticales III, V y VI (Gutekunst et al., 1999; Hedreen et al., 1991; Heinsen et al., 1994; Jackson et al., 1995; Sieradzan & Mann, 2001). Además, se ha informado que se producen cambios morfológicos en las células piramidales corticales como remodelación dendrítica y alteraciones del tamaño y número de espinas dendríticas, incluso antes de que se presente la muerte neuronal (Sapp et al., 1997b). En estos estudios se identificó una marcada neurodegeneración en corteza motora primaria, giro cingulado, corteza frontal superior, corteza parietal y giro angular (Cudkowicz & Kowall, 1990; Macdonald et al., 1997; Thu et al., 2010; Vonsattel et al., 2008). Es importante destacar que las primeras caracterizaciones de la atrofia cortical y subcortical realizadas en pacientes con EH se basaron en estudios *post mórtem*, e incluían a pacientes en fases avanzadas de la enfermedad, en los cuales el proceso neurodegenerativo básicamente estaba consolidado.

Con base en lo anterior y con el objetivo de hacer abordajes *in vivo* para describir el patrón de atrofia cortical y subcortical en las diferentes etapas de la enfermedad, incluyendo los estadios premanifiestos y prodrómicos, se comenzaron a utilizar diversos análisis de neuroimagen los cuales representaron una alternativa óptima para evaluar la neurodegeneración en diferentes momentos de la progresión de la enfermedad. Actualmente, una de las principales técnicas de neuroimagen que se ha utilizado para este fin, es la imagenología por resonancia magnética (IRM: Ver Anexo 11 para fines del

principio físico de la técnica, generación de la imagen anatómica y análisis estructurales), la cual, ha permitido realizar análisis de todo el cerebro con el objetivo de identificar la pérdida regional de materia gris en la corteza cerebral o en núcleos subcorticales de pacientes con EH (Ashburner & Friston, 2000; Dong et al., 2015; Symms et al., 2004).

Mediante el uso de análisis estructurales de IRM, diversos estudios han descrito cambios en la corteza, tanto en los individuos con EH en fase premanifiesta, como en fase sintomática (Douaud et al., 2006; Kassubek, Juengling, Ecker, & Landwehrmeyer, 2005; Rosas et al., 2005, 2002). Uno de los abordajes realizados para evaluar la degeneración de materia gris cerebral es la cuantificación volumétrica de regiones específicas de la corteza cerebral. Por otro lado, la medición del grosor cortical, que podría considerarse como la cantidad de materia gris que se encuentra entre los límites de la materia blanca y la pía madre (Winkler et al., 2010), permite la cuantificación de modificaciones estructurales más sutiles y específicas. De esta manera, es posible cuantificar la atrofia cortical al determinar el adelgazamiento del grosor en este segmento de tejido cerebral.

Se ha reportado que durante el curso de la EH el adelgazamiento cortical ocurre de manera temprana y parece ser topográficamente selectivo, ya que se ha identificado que la atrofia cortical comienza en las regiones posteriores y se expande hacia las regiones anteriores del cerebro, a medida que la enfermedad progresa (Rosas et al., 2002, 2008). Las regiones corticales que inicialmente se ven más afectadas son la corteza occipital y parieto-temporal, específicamente las regiones corticales sensoriales, motoras y visuales primarias, así como la corteza parietal superior y frontal superior (Halliday et al., 1998; Rosas et al., 2008; Tabrizi et al., 2009).

La variabilidad individual en el adelgazamiento cortical también tiene un papel en la explicación de la variabilidad fenotípica de la enfermedad. Por ejemplo, los pacientes con EH que cursan con bradicinesia muestran una pérdida significativa de volumen cortical en las regiones frontales, incluidas las áreas premotoras y motoras suplementarias, en comparación con los pacientes con EH que principalmente presentan corea (Rosas et al., 2008), en los que se considera un mayor impacto de la atrofia estriatal. Sin embargo, conforme progresa la enfermedad y el proceso neurodegenerativo avanza y se expande, el adelgazamiento cortical abarca regiones de la corteza temporal

y frontal (Rosas et al., 2008; Tabrizi et al., 2009) (Figura 4). De esta manera se concluye que la corteza cerebral también es altamente vulnerable al proceso degenerativo temprano, por lo que la descripción de la atrofia cortical es relevante para poder inferir la forma en la que la EH progresa a través el tiempo.

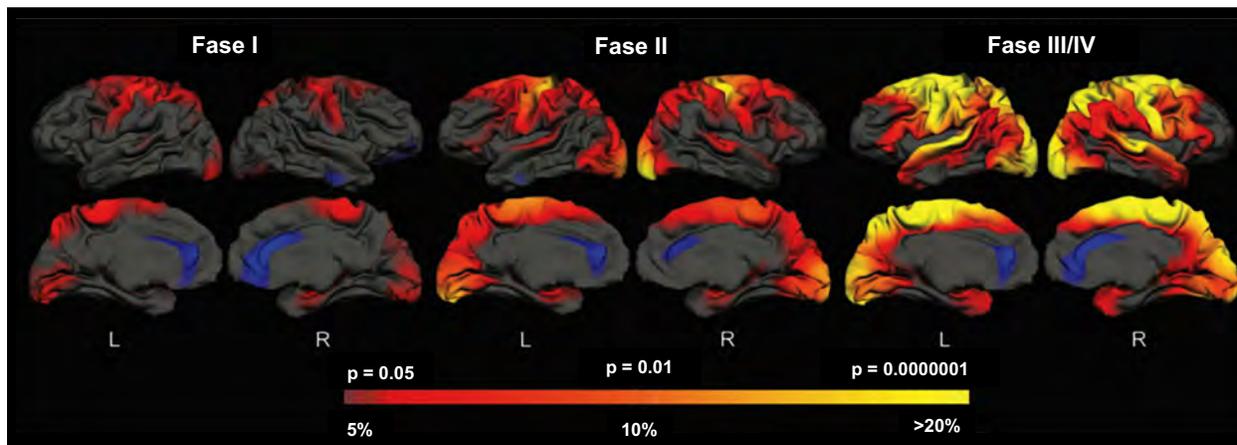


Figura 4. Adelgazamiento cortical en pacientes en diferentes estadios de la enfermedad de Huntington. Se muestra los cambios en el grosor cortical de tres grupos de pacientes con EH en diferentes estadios de la enfermedad en comparación con el grupo control. Se evidencia el avance del adelgazamiento cortical en pacientes con EH que se encuentran en el estadio I, II y III/IV de la fase sintomática. La escala de colores cálidos en la parte inferior representa la significancia estadística de la diferencia del grosor cortical. Las regiones en amarillo indican áreas con mayor adelgazamiento ($p = 0.0000001$; $>20\%$ de reducción) cortical que las que se indican en color rojo ($p = 0.05$; 5% de reducción) comparado con su respectivo grupo control. L: Izquierdo; R: Derecho. (Tomado y modificado de Rosas et al., 2008).

Para evaluar los cambios estructurales de los núcleos subcorticales se han utilizado principalmente abordajes volumétricos que permiten identificar la atrofia de materia gris de estas regiones. Los cambios en los núcleos subcorticales y principalmente de los GB, han sido de especial interés ya que estas estructuras muestran una reducción volumétrica general, que comienza antes de la presencia de las manifestaciones motoras de la enfermedad (etapa premanifiesta). Diversos estudios volumétricos de IRM han mostrado una reducción del 50% al 54% del volumen promedio del putamen y del 28% al 29% del volumen promedio del caudado en pacientes con EH leve y moderada (Harris et al., 1996, 1992). Dicha atrofia estriatal se ha documentado en pacientes con EH temprana (Rosas et al., 2001, 2003) y pacientes premanifiestos con 15-20 años antes del inicio de la enfermedad (Aylward et al., 1996; Paulsen et al., 2006, 2008; Tabrizi et al., 2013). Si bien el caudado y el putamen son los núcleos subcorticales

inicialmente afectados (Aylward, 2007; Paulsen et al., 2008; Tabrizi et al., 2009), y los que exhiben una mayor atrofia conforme progresa la enfermedad (de la Monte et al., 1988; Lange et al., 1976), otros núcleos subcorticales como el globo pálido, el tálamo y el hipocampo también presentan atrofia volumétrica de manera inicial, aunque con menor degeneración en comparación con el estriado (de la Monte et al., 1988; Douaud et al., 2006; Faria et al., 2016; van den Bogaard et al., 2011; Younes et al., 2014).

Es importante mencionar que estas estructuras subcorticales están segregadas en múltiples subregiones funcionalmente diferentes, que se conectan con determinadas regiones corticales y subcorticales (Ball et al., 2007; Behrens et al., 2003; Fukutani et al., 1995; Gamer et al., 2010; Morris et al., 2001; Small et al., 2000). Debido a esta segregación anatómico-funcional, los núcleos subcorticales se conceptualizan como nodos clave en circuitos cortico-subcorticales paralelos (Alexander et al., 1986; Haber, 2016). Sin embargo, una característica importante es que estas subregiones exhiben una susceptibilidad diferente frente al proceso degenerativo, por lo que su afectación repercute de manera diferente en la presentación clínica de los pacientes EH.

Es importante mencionar que las diferencias volumétricas para caracterizar la atrofia de materia gris representan neurodegeneración global y generalizada dentro del núcleo, por lo que esta metodología no identifica la pérdida localizada de neuronas y axones o efectos de remodelación neuronal menores que no logran afectar significativamente el volumen total de la estructura. Por ello, los análisis morfométricos han permitido describir el patrón de deformación estructural que se presenta en los núcleos subcorticales, con la intención de identificar la degeneración subregionalizada, la cual, probablemente no impacta el volumen total, por lo que estos cambios podrían ser ignorados en los análisis volumétricos. Además de que permiten realizar inferencias más precisas sobre las alteraciones en determinados circuitos cortico-subcorticales (Patenaude et al., 2011; Ross et al., 2014).

La caracterización anatomopatológica *post mórtem* de los GB ha mostrado pérdida localizada de neuronas en las zonas paraventriculares mediales, en la parte caudal del núcleo caudado y en la parte dorsal del putamen de manera ventro-dorsal. En general, se ha descrito que los cambios neuropatológicos en las estructuras subcorticales son observados a lo largo de los ejes anteroposterior, latero-medial y

ventro-dorsal (Roos et al., 1985; Vonsattel et al., 1985). Análisis morfométricos recientes de pacientes con EH manifiesta han descrito cambios morfométricos generalizados, sobre todo en la parte caudal del núcleo accumbens, del núcleo caudado, del putamen y la parte dorsal del globo pálido, mientras que, el tálamo presentó atrofia en áreas ventro-mediales y ventro-laterales, aunado a una reducción volumétrica global en cada uno de estos núcleos subcorticales (van den Bogaard et al., 2011) (Figura 5).

Asimismo, otros estudios en pacientes presintomáticos mostraron que el caudado presenta una atrofia temprana en subregiones conectadas a cortezas frontales asociadas a funciones límbicas y ejecutivas, mientras que el putamen presentó una prominente atrofia morfométrica en casi el 90% de su superficie, en subregiones conectadas con funciones límbicas, ejecutivas y motoras de la corteza frontal y corteza parietal. El globo pálido mostró una atrofia morfométrica mayor en las regiones laterales (Richfield & Herkenham, 1994; Younes et al., 2014), lo cual está relacionado con la pérdida preferencial de neuronas palidales estriado-laterales (Albin et al., 1992; Deng et al., 2004; Sapp et al., 1995). El tálamo mostró atrofia en subregiones conectadas a la corteza prefrontal y temporal, mientras que la amígdala presentó atrofia en subregiones centromediales, principalmente en subregiones basolaterales y basomediales y el hipocampo mostró atrofia en todas las subregiones incluyendo CA1, CA2, CA3 y giro dentado (Faria et al., 2016; Tang et al., 2018).

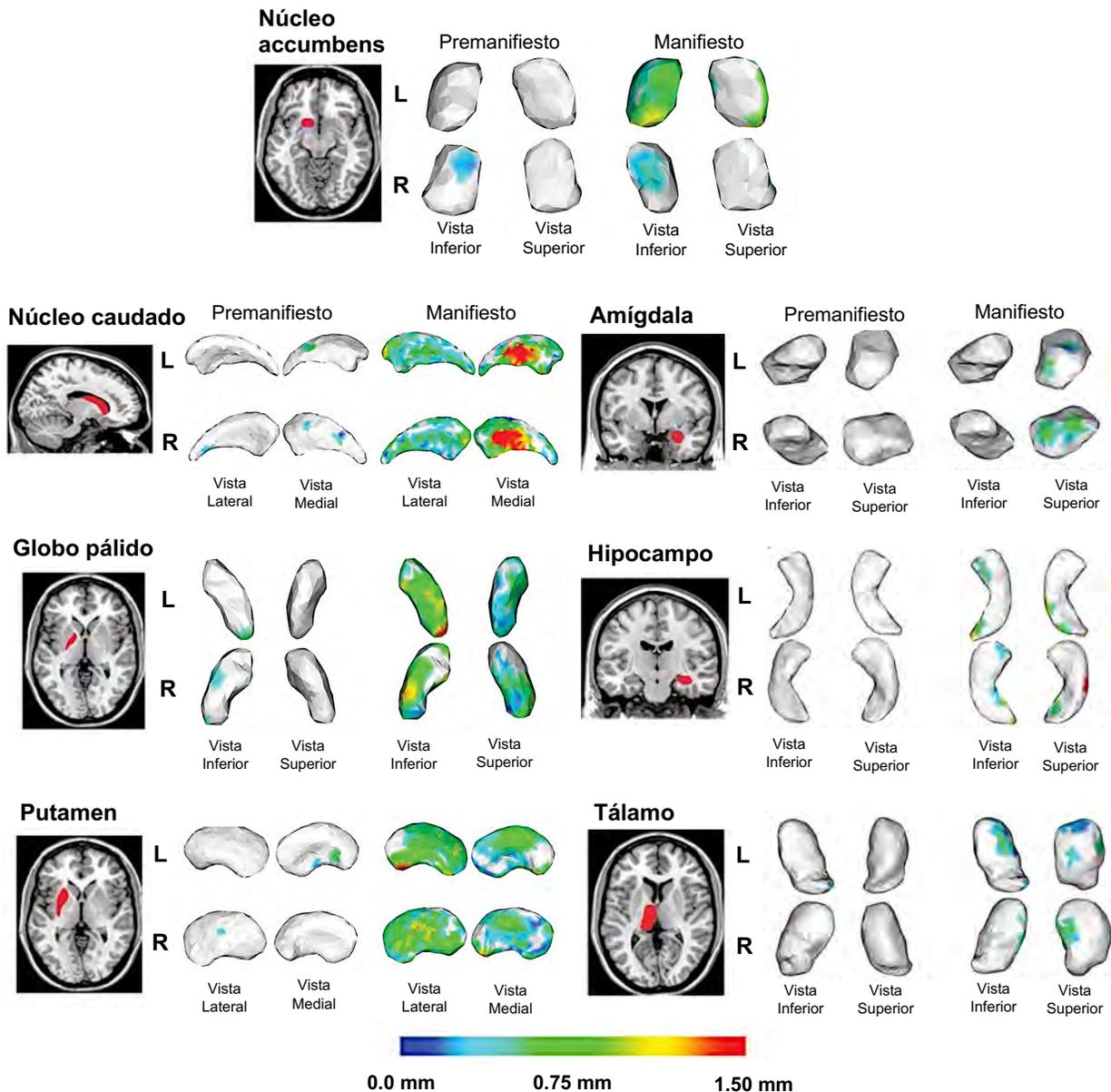


Figura 5. Degeneración morfométrica subcortical en pacientes con EH. Se muestra el patrón de atrofia morfométrica de núcleos subcorticales en pacientes con EH premanifiesta y manifiesta. A la izquierda se muestra una imagen T1 con la ubicación unilateral de la estructura subcortical analizada. Los resultados son obtenidos mediante un estudio transversal (comparación entre grupos). La barra de color indica el desplazamiento significativo en mm, el color blanco/gris en la estructura indica que no hay desplazamiento significativo, mientras que en color rojo se indica un desplazamiento de 1.5 mm o más. L: Izquierdo; R: Derecho. (Tomado y modificado de van den Bogaard et al., 2011).

Si bien los núcleos subcorticales presentan reducciones volumétricas, estos hallazgos solo indican la atrofia global y no proporcionan información acerca de la atrofia regionalizada en cada núcleo subcortical. Por lo tanto, estos hallazgos morfométricos complementan a los estudios volumétricos al proporcionar un conocimiento específico

sobre la ubicación de las pérdidas neuronales más significativas y brindan una idea del patrón no uniforme de la atrofia subcortical. Además, estiman la degeneración regional y subregional que está relacionada con alteraciones específicas de circuitos cortico-subcorticales importantes para el entendimiento del cuadro clínico de los pacientes con EH (Ross et al., 2014).

1.5. Análisis longitudinales de materia gris cortical y subcortical en pacientes con enfermedad de Huntington

Si bien los análisis transversales como los mencionados han identificado regiones específicas que muestran atrofia macroestructural en pacientes con EH presintomática y sintomática, estos no permiten evaluar la progresión de la atrofia a largo plazo en la misma cohorte de pacientes. Por lo cual, resulta importante determinar cómo se suscitan los cambios de materia gris cortical y subcortical de manera progresiva, es decir, de manera longitudinal. Aunque algunos estudios longitudinales de IRM se han llevado a cabo con el objetivo de caracterizar la progresión de la atrofia de materia gris en pacientes con EH, estos aún resultan ser escasos.

En términos generales, se ha descrito una pérdida volumétrica constante tanto del cuerpo estriado (Aylward et al., 2000, 1997; Harris et al., 1992; Paulsen et al., 2008; Tabrizi et al., 2013) como de la corteza cerebral (Aylward et al., 2000, 2011). Aunque, estudios recientes han reportado que la degeneración de materia gris presenta atrofia espaciotemporal con trayectorias específicas de neurodegeneración. Johnson et al., (2019), por ejemplo, a través de un abordaje volumétrico reportó que las regiones con mayor degeneración progresiva son el núcleo caudado y putamen dentro de los GB, y las regiones corticales somatosensoriales, motoras y prefrontales, siendo la corteza motora suplementaria seguida por la corteza frontal, el giro precentral, el lóbulo parietal, el giro postcentral y el giro frontal inferior fueron las que mostraron una mayor pérdida volumétrica dentro de la corteza cerebral (Figura 6).

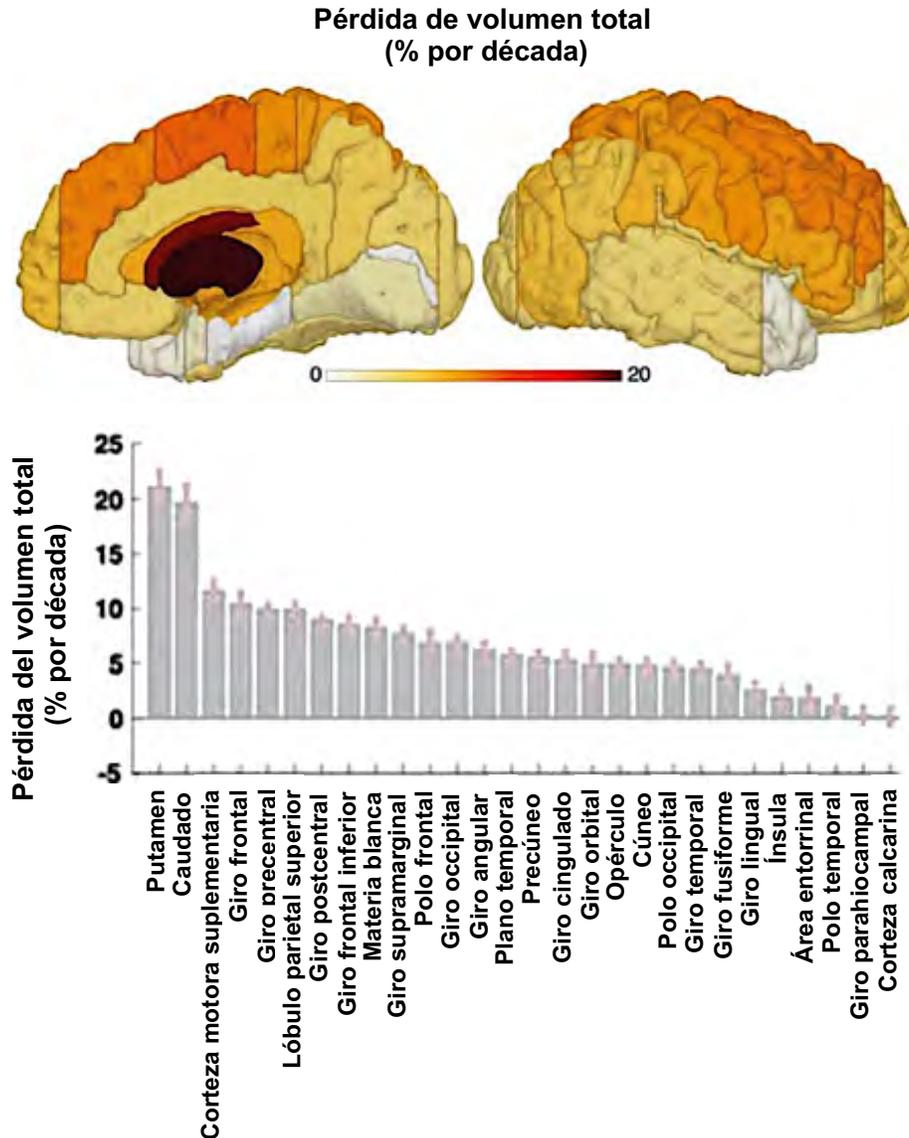


Figura 6. Degeneración progresiva de materia gris cortical y subcortical en pacientes con EH. En la parte superior se muestra una proyección de la atrofia regionalizada de materia gris cortical y estriatal durante un periodo de evaluación de una década. La barra de colores muestra el porcentaje de reducción volumétrica en cada una de las regiones anatómicas. En la parte inferior se muestra la media \pm la desviación estándar del porcentaje de la reducción del volumen regional del tejido cerebral. La evaluación se realizó en 49 pacientes con EH que inicialmente estaban en una fase premanifiesta y que evolucionaron a una fase manifiesta de la enfermedad. (Tomado y modificado de Johnson et al., 2019).

Estos hallazgos sugirieron que la atrofia del estriado y de la corteza frontal y motora son las que presentan una atrofia temporal más pronunciada y constante (atrofia volumétrica con comportamiento lineal sobre el tiempo), aunque las regiones corticales como el giro postcentral, el lóbulo parietal superior, el giro precentral y la corteza motora suplementaria son las que muestran una aceleración de la atrofia posterior al debut

clínico de la enfermedad (Johnson et al., 2019; Minkova et al., 2018; Müller et al., 2019; Tabrizi et al., 2013). En principio este patrón de atrofia puede estar relacionado con la vulnerabilidad regional que puedan tener ciertas regiones del cerebro ante el proceso neurodegenerativo. Además, las áreas de atrofia longitudinal que se han identificado en diversos estudios pertenecen principalmente a redes cortico-estriatales que conectan a los GB con regiones de asociación de la corteza motora y frontal (Johnson et al., 2019; McColgan et al., 2018; Rosas et al., 2008; Tabrizi et al., 2009). La implicación en la identificación de los patrones y trayectorias de atrofia volumétrica cerebral durante un periodo crítico de la enfermedad, como lo es durante desarrollo de las alteraciones motoras, permite describir las regiones cerebrales que podrían condicionar la presentación clínica de la enfermedad. Por ello, resulta relevante estudiar la magnitud y la regionalización de la atrofia cerebral.

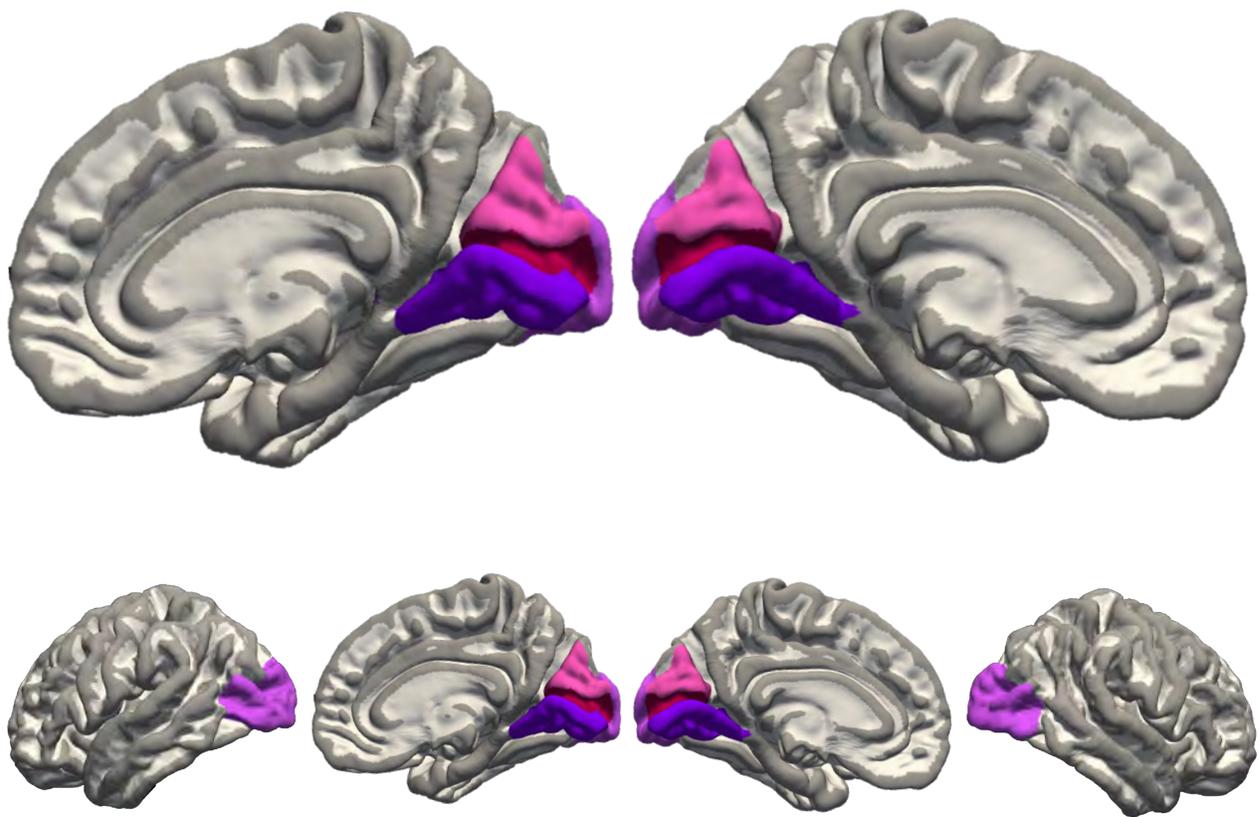
La principal importancia de los estudios longitudinales, además de lo antes mencionado, es la determinación de los cambios progresivos que permitan identificar, con mayor certeza, biomarcadores de neuroimagen plausibles para ser utilizados al evaluar terapias modificadoras de la enfermedad. Un biomarcador puede ser definido como una característica biológica que se puede medir y evaluar objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o como una respuesta farmacológica relacionada con una intervención terapéutica (Biomarkers Definitions Working Group, 2001). Con base en esta concepción, las cuantificaciones basadas en neuroimagen pueden ser consideradas con biomarcadores ya que permiten obtener medidas objetivas de la atrofia cerebral y son obtenidas mediante metodología estandarizada. Además, permiten predecir criterios de valoración clínica que estén asociados con la aparición de la enfermedad y ayudan a pronosticar signos que sirvan para el diagnóstico de esta. Asimismo, las cuantificaciones volumétricas y/o morfométricas obtenida mediante estos abordajes también están asociadas con los mecanismos patológicos de la enfermedad (Aylward, 2007), ya que pueden existir variables que pueden estar asociadas con la progresión patológica, pero que no tienen relación con los mecanismo subyacente de esta. Y para el caso específico de las mediciones volumétricas y/o morfométricas, estas permiten evaluar la progresión de la

enfermedad además de que están relacionados con los procesos fisiopatológicos de la misma.

Finalmente, es importante notar que, aunque los análisis transversales pueden ayudar a describir la atrofia cerebral de materia gris, estos únicamente proveen información en un momento determinado del estadio de la enfermedad en la muestra estudiada, mientras que, los análisis longitudinales han apoyado la evidencia transversal al caracterizar la progresión de la atrofia cortical y subcortical de la misma cohorte de pacientes a largo plazo. También es relevante apuntar que una caracterización más completa de la atrofia cerebral debe ser realizada conjuntando las herramientas volumétricas y morfométricas para evidenciar cambios gruesos y sutiles, así como cambios totales y localizados del proceso degenerativo, que además tengan una relación con el estatus clínico que presentan los pacientes, con el objetivo de que sean consideradas como posibles biomarcadores para futuros ensayos clínicos.

Sección 2

Justificación y objetivos del trabajo



Lóbulo Occipital

2. Justificación, hipótesis y objetivos

2.1. Justificación y relevancia del proyecto

La EH es una enfermedad neurodegenerativa hereditaria de carácter autosómico dominante causada por una expansión en la repetición del triplete CAG en el gen que codifica para la proteína *huntingtina*, que conlleva a la producción de una proteína mutante, la mHTT (Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993). Las principales características clínicas de la EH consisten en alteraciones motoras, cognitivas y psiquiátricas (Ross et al., 2014; Ross & Tabrizi, 2011). Se ha sugerido que los ensayos clínicos para evaluar nuevas terapias modificadoras de la EH no pueden realizarse utilizando medidas clínicas-conductuales convencionales, por lo que es necesario utilizar mediciones que sean consistentes y que representen el proceso patológico de la enfermedad. Por ello, las mediciones volumétricas y morfométricas basadas en técnicas de neuroimagen como la IRM, resultan adecuadas para poder realizar dichos abordajes clínicos.

Mediante evaluaciones transversales que utilizan imágenes estructurales de IRM se han podido identificar las principales regiones neuroanatómicas que presentan daño macroestructural en la EH. A nivel subcortical, estos estudios han descrito una mayor atrofia en el caudado y putamen (Tabrizi et al., 2013; Tang et al., 2018; van den Bogaard et al., 2011). Mientras que, a nivel cortical se ha mostrado atrofia generalizada dependiendo del estadio de la enfermedad. No obstante, las regiones occipitales y cortezas somatosensoriales y motoras parecen ser las más susceptibles (Aylward, 2014; Aylward et al., 2000; Henley et al., 2009; Rosas et al., 2008; Tabrizi et al., 2009; Vonsattel et al., 1985). Con el objetivo de comprender la trayectoria de los cambios morfométricos desde fases tempranas de la EH hasta fases tardías de la misma, se han propuesto los abordajes longitudinales. Dichos abordajes permiten investigar y describir el patrón progresivo de la atrofia regional cortical y subcortical en un mismo grupo de pacientes, para identificar las estructuras cerebrales que tienen un mayor impacto en su estatus clínico, coadyuvando a establecer biomarcadores candidatos de neuroimagen útiles para futuros ensayos clínicos.

Sin embargo, aún son limitados los estudios longitudinales que han examinado el cambio volumétrico de las estructuras de materia gris cerebral en pacientes con EH

(Domínguez et al., 2013, 2016; Rosas et al., 2011; Tabrizi et al., 2013; Vandenberghe, Demaerel, Dom, & Maes, 2009), por lo que no se ha dilucidado en su totalidad el patrón progresivo de neurodegeneración. Asimismo, los estudios longitudinales que utilizan análisis volumétricos no abordan los cambios morfométricos y se limitan a mostrar una descripción parcial sobre la posible correlación entre la progresión de la atrofia cerebral y el declive clínico-conductual. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue obtener una caracterización detallada de la atrofia cerebral mediante la cuantificación volumétrica y morfométrica de materia gris cortical y subcortical en pacientes con EH, y determinar su relación con el declive clínico a través de un abordaje transversal y longitudinal de 16 meses de progresión. Asimismo, mediante el uso de análisis volumétricos y morfométricos se contribuirá a la comprensión de cómo la patología de la EH afecta las subregiones de los núcleos subcorticales, lo que permitirá identificar anomalías puntuales útiles para describir alteraciones de los circuitos cortical-GB-talamocorticales que estén relacionadas con la presentación clínica temprana de la EH.

2.2. Hipótesis

Mediante cuantificación longitudinal, el declive progresivo motor, funcional y cognitivo correlacionará con la atrofia progresiva de materia gris cortical y subcortical en una cohorte de pacientes con EH en fase clínica temprana.

2.3. Objetivo general

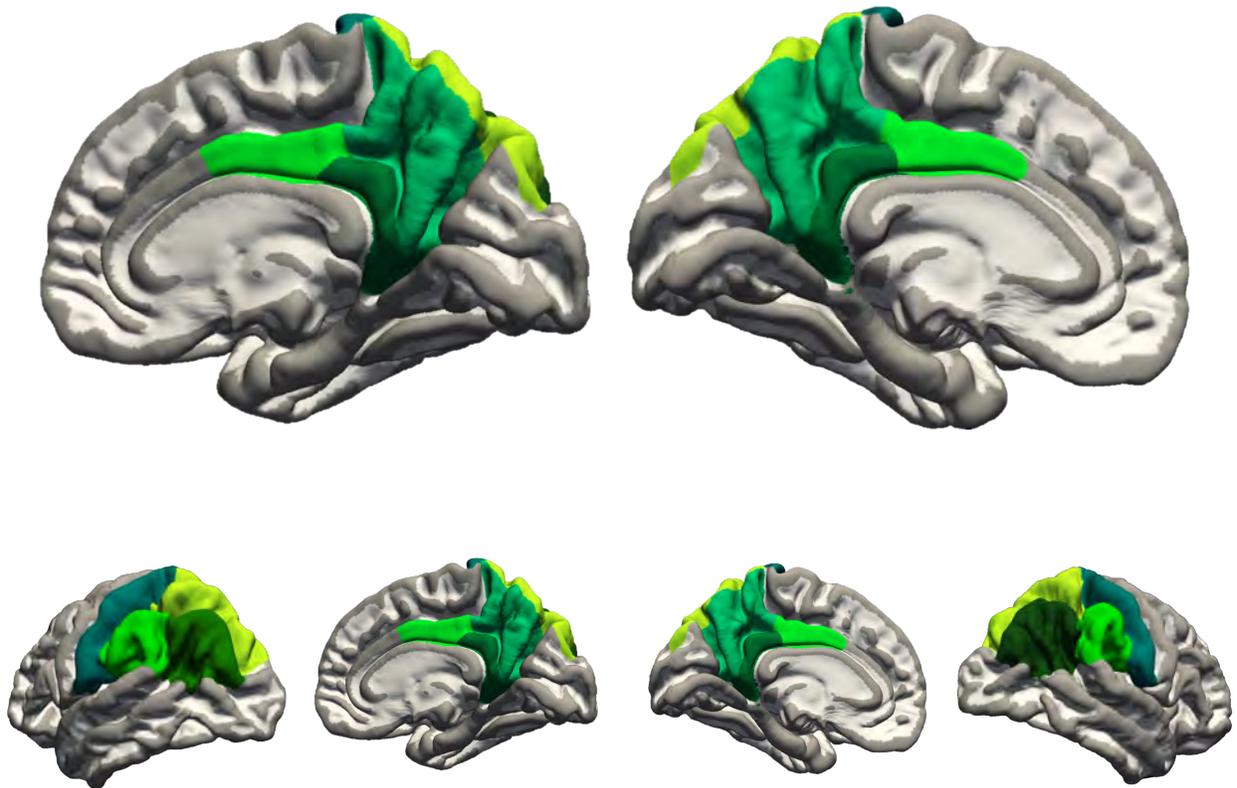
Evaluar de forma transversal y longitudinal en una cohorte de pacientes con EH en fase clínica temprana la atrofia de materia gris cortical y subcortical, por medio de análisis volumétricos y morfométricos de IRM, para correlacionarlo con su estatus funcional, motor y cognitivo, y poder proponer posibles biomarcadores de IRM en esta patología.

2.4. Objetivos particulares

- Evaluar y comparar el estatus motor, funcional y cognitivo de pacientes con EH en fase clínica temprana de manera transversal y longitudinal con un periodo de 16 meses de progresión.
- Cuantificar y comparar el volumen de materia gris de regiones corticales y subcorticales de pacientes con EH en fase clínica temprana de manera transversal y longitudinal con un periodo de 16 meses de progresión.
- Cuantificar y comparar el patrón morfométrico de atrofia en núcleos subcorticales de pacientes con EH en fase clínica temprana de manera transversal y longitudinal con un periodo de 16 meses de progresión.
- Correlacionar las mediciones volumétricas de regiones corticales y subcorticales con el estatus motor, cognitivo y funcional de pacientes con EH en fase clínica temprana.
- Determinar y correlacionar la tasa de cambio de la atrofia volumétrica longitudinal con la tasa de cambio del estatus clínico motor, cognitivo y funcional de pacientes con EH en fase clínica temprana.

Sección 3

Metodología



Lóbulo Parietal

3. Metodología

3.1. Diseño experimental transversal y longitudinal

Este estudio se realizó en dos etapas, en las cuales se compararon las evaluaciones clínicas y las mediciones volumétricas y morfométricas obtenidas a partir de las imágenes estructurales de IRM. En la primera etapa se realizó el análisis transversal, en la cual se compararon pacientes con EH en fase clínica temprana respecto a sujetos controles sanos pareados por edad, sexo, escolaridad y lateralidad; y la segunda se realizó el análisis longitudinal comparando las evaluaciones del deterioro cerebral y clínico de los pacientes con EH obtenidas con 16 meses de diferencia (Base y Seguimiento) (Figura 7).

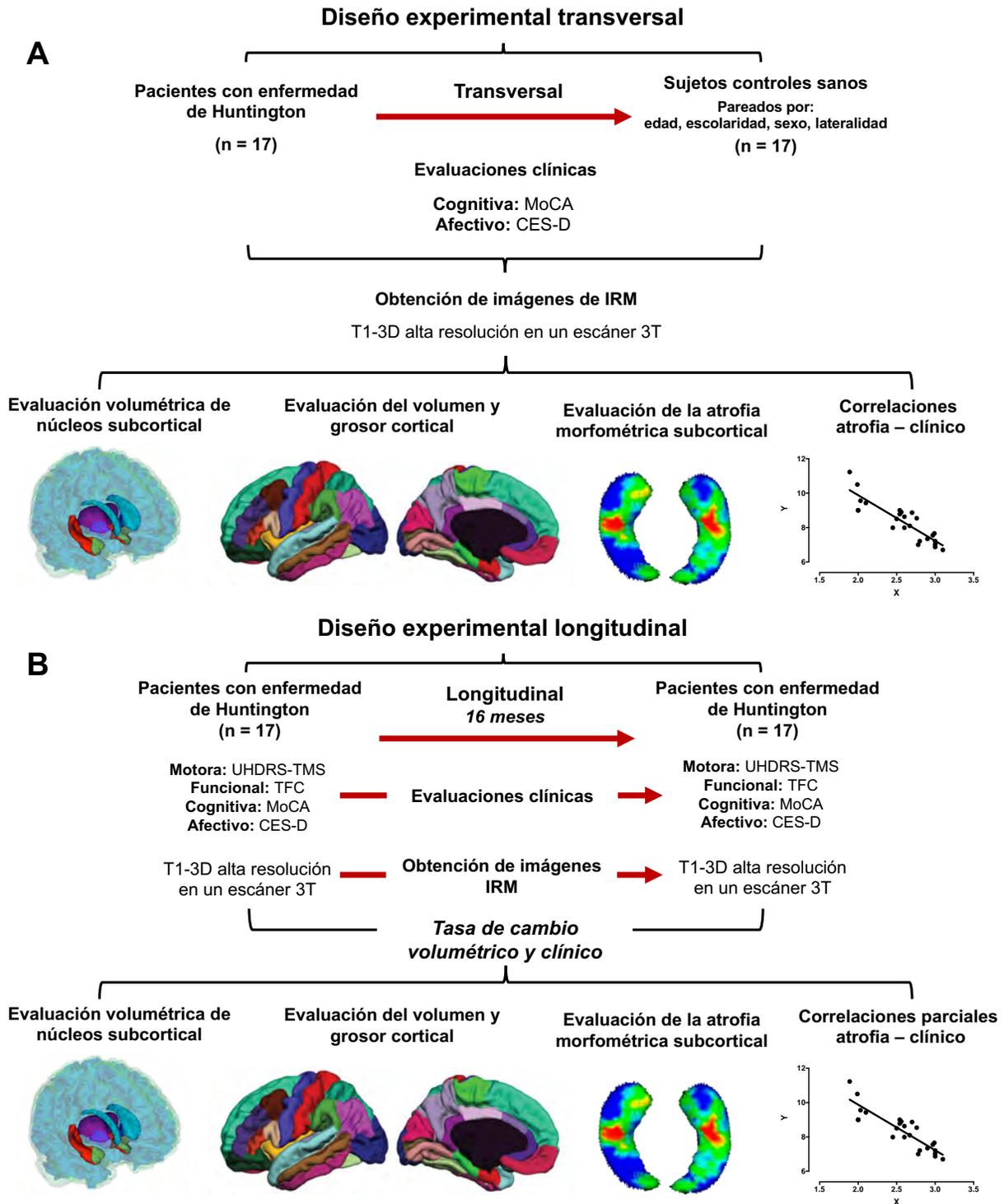


Figura 7. Diseño experimental del estudio. En A se muestra el diseño experimental transversal y en B se muestra el diseño experimental longitudinal. Para cada abordaje se muestran las evaluaciones clínicas y las mediciones estructurales realizadas.

3.2. Participantes

Para este estudio se reclutaron de manera voluntaria 17 pacientes con enfermedad de Huntington en fase clínica temprana, cuyo diagnóstico genético molecular se obtuvo por técnica de secuenciación de PCR, realizada en el Departamento de Genética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” (INNN-MVS). Un grupo de psicólogas de la Unidad de Grupos de Apoyo del INNN-MVS realizaron la invitación a los pacientes con EH para que acudieran al programa de asesoramiento genético, explicándoles a detalle los objetivos del presente estudio. Las evaluaciones clínicas se realizaron en la Unidad Periférica de Neurociencias, Facultad de Medicina, UNAM/INNN–MVS (Ver Anexo 11 del algoritmo de reclutamiento de pacientes con EH que participaron en este estudio).

Un grupo de 17 sujetos sanos fueron incluidos como grupo control del estudio, estando pareados por edad, sexo, escolaridad y lateralidad (diestros) con los pacientes con EH. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado por escrito antes de la aplicación de las pruebas clínicas y de la obtención de las imágenes de IRM (Ver Anexo 7). Las características demográficas fueron colectadas mediante un breve cuestionario (Ver Anexo 1). Para el estudio transversal, los pacientes y los sujetos controles fueron reclutados entre 2014 y 2015. Para la evaluación de seguimiento (longitudinal), la cohorte de pacientes con EH se volvió a citar entre 2015 y 2016. La información clínica de los pacientes fue recopilada mediante el cuestionario *Huntington Study Group Medical History* (Ver Anexo 4).

3.3. Consideraciones éticas del estudio

El presente estudio cumplió con los lineamientos establecidos por el comité de investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), los cuales se encuentran regidos por los estatutos de la Declaración de Helsinki (World Medical Association, 2013) y por parte del Comité Científico y de ética en investigación del INNN-MVS con el código de proyecto 41/14 (Ver Anexo 8 y 9).

- El estudio fue de carácter no invasivo y no implicó algún riesgo para la salud y bienestar de los participantes.

- Previo a las evaluaciones, todos los participantes fueron debidamente informados sobre las implicaciones de someterse a un estudio IRM.
- Se informó detalladamente el procedimiento a realizar, el tiempo en que permanecerían en el resonador y las precauciones que se debían tener en cuenta durante el desarrollo del estudio.
- Se aclararon todas las dudas antes de realizar el estudio de IRM.
- Se solicitó un consentimiento informado y se obtuvo la firma autógrafa de la carta de aceptación para participar en el estudio (Ver Anexo 7).
- La participación fue completamente voluntaria y se apoyó económicamente para el traslado, la alimentación y el alojamiento de los pacientes provenientes del interior de la república.

3.4. Criterios de selección para la muestra de pacientes con EH

3.4.1. Criterios de inclusión

- Diagnóstico genético molecular positivo para EH.
- Haber obtenido un puntaje ≥ 7 en la escala de Capacidad Funcional Total de la escala UHDRS.
- Que el paciente fuera ambulatorio e independiente para realizar sus respectivas actividades en la vida diaria.
- Haber firmado la carta del consentimiento informado previo al estudio.
- Comorbilidad con otros desórdenes neurológicos o psiquiátricos determinados durante la entrevista clínica.

3.4.2. Criterios de exclusión

- Que estuviera categorizado como un familiar en riesgo pero que no tuviera el diagnóstico molecular para EH.
- Tamizaje cognitivo con la prueba MoCA ≤ 22 puntos.

3.4.3. Criterios de eliminación

- No concluir con todas las evaluaciones clínicas o de IRM (Base y Seguimiento).

- Hallazgos radiológicos de lesiones cerebrales ajenas a la EH.

3.5. Criterios de selección para la muestra de controles sanos

3.5.1. Criterios de inclusión

- Haber firmado la carta del consentimiento informado previo al estudio.
- No tener historial de antecedentes de algún desorden neurológico o psiquiátrico determinados durante la entrevista clínica.

3.5.2. Criterios de exclusión

- Tamizaje cognitivo con la prueba MoCA \leq 22 puntos.

3.5.3. Criterios de eliminación

- No concluir con todas las evaluaciones clínicas o de IRM.
- Hallazgos radiológicos de lesiones cerebrales.

3.6. Criterios de exclusión para el estudio y adquisición de imágenes de IRM para sujetos controles y para pacientes con EH

- Trabajador industrial con manejo constante de metales.
- Contar con algún implante electrónico (como un marcapasos).
- Historial de algún problema cardiaco (incluyendo susceptibilidad o arritmias).
- Utilizar aparatología fija metálica de ortodoncia.
- Sufrir de claustrofobia.
- Tener implantes, clavos ortopédicos, placas o prótesis metálicos.
- Estar embarazada.
- Tener un dispositivo intrauterino (DIU).

3.7. Evaluaciones clínicas

3.7.1. Evaluación cognitiva: *Montreal Cognitive Assessment*

El estatus cognitivo en todos los participantes se evaluó utilizando la versión 7.1 en español del instrumento *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA). Para el caso de los pacientes con EH, la evaluación se realizó al momento de su inclusión al estudio y en la evaluación de seguimiento. La prueba de MoCA se utilizó como tamizaje cognitivo por su capacidad de detectar deterioro cognitivo leve (DCL). La prueba de MoCA ha sido validada y ha mostrado su utilidad para evaluar el declive cognitivo en diferentes fases de la EH (Bezdicek et al., 2013; Gluhm et al., 2013). Esta prueba está compuesta por siete subdominios: atención y concentración, funciones ejecutivas y habilidades visoconstructivas, memoria, lenguaje, pensamiento conceptual, cálculo y orientación espacio-tiempo. Para cada participante, primero se calculó cada puntaje por subdominio y luego se calculó el puntaje total de MoCA. El puntaje máximo es de 30 aciertos, delimitando el declive cognitivo en tres niveles: leve, moderado y severo. Se consideró un puntaje ≥ 26 puntos como punto de corte para descartar la sospecha de DCL (Nasreddine et al., 2005) (Ver Anexo 2). Para el grupo control la prueba se aplicó únicamente al momento de la inclusión del sujeto control al estudio.

3.7.2. Valoración motora: *Unified Huntington's Disease Rating Scale*

El estatus motor en los pacientes con EH se evaluó con la prueba *Unified Huntington's Disease Rating Scale* (UHDRS). La UHDRS es una compleja escala desarrollada en 1996 que permite evaluar y cuantificar el grado de severidad de la enfermedad de Huntington (Huntington Study Group, 1996). La escala UHDRS evalúa cuatro componentes: la función motora (quince subdominios: calificada de 0 a 4); la función cognitiva (prueba de fluidez verbal fonética, prueba de modalidades de dígitos y símbolos y prueba de interferencia *Stroop*); las alteraciones del comportamiento (valoración de la frecuencia y gravedad de los síntomas; calificada de 0 a 4); y la capacidad funcional en el contexto cotidiano en la que se incluye la escala de capacidad funcional total de la enfermedad de Huntington (calificada en una escala de 0, 1, 2 o 3 puntos), la escala de independencia, (calificada de 10 a 100 puntos) y una lista de verificación de tareas de la vida diaria (clasificadas por opciones de respuesta de SI /

NO). Para este estudio se evaluó la función motora (UHDRS – *total motor score*: UHDRS – TMS) y la capacidad funcional total (*Total Functional Capacity*: TFC). Para el caso de la UHDRS – TMS, el puntaje motor se calculó como la suma de los puntajes independientes de cada subdominio (1-15). En estos subdominios se cuantifica el desempeño oculomotor, el movimiento de la lengua, y los movimientos involuntarios y alternados, así como la marcha. En este caso el puntaje es directamente proporcional a la severidad de la alteración motora. La puntuación se realizó de la siguiente manera: 0 = normal; 1 = alteraciones leves; 2 = alteraciones moderadas pero inconsistentes; 3 = moderadas e inconstantes; y 4 = severas y prolongadas. La valoración cuantitativa oscila entre 0 (sin alteraciones) y 124 (mayor severidad) puntos (Ver Anexo 3). La escala UHDRS ha mostrado una respuesta satisfactoria en estudios de seguimiento y ensayos clínicos (Rodríguez-Blazquez et al., 2017). La escala se aplicó en dos ocasiones, al momento de la inclusión del paciente al estudio y en la evaluación de seguimiento.

3.7.3. Evaluación funcional: *Total Functional Capacity*

El estatus funcional de los pacientes con EH se evaluó con la subprueba TFC del cuarto componente de la UHDRS. Esta escala fue creada por Shoulson y Fahn (1979) y evalúa la capacidad funcional total de pacientes con EH en su contexto cotidiano a través de propiedades psicométricas que han mostrado confiabilidad y validez entre evaluadores (Shoulson, Kurlan, & Rubin, 1989; Shoulson & Fahn, 1979; Young et al., 1986). La escala TFC evalúa la ocupación, el manejo de asuntos financieros, las actividades de la vida diaria, el manejo de las responsabilidades domésticas y el nivel de cuidado requerida por el paciente. Los primeros tres reactivos se puntúan de 0 a 3 y los dos últimos de 0 a 2; por ejemplo: ocupación: 0 = incapaz; 1 = trabajo marginal solamente; 2 = capacidad reducida para el trabajo habitual; 3 = normal (Rodríguez-Blazquez et al., 2017). Los cinco subdominios son sumados y generan el puntaje total de la TFC que oscila de 0 a 13. En este caso una puntuación menor refleja una menor capacidad funcional y viceversa. La escala TFC ha sido dividida en cinco estadios que se pueden utilizar para clasificar la severidad de la enfermedad en términos del declive funcional. Los puntajes de TFC de 11-13 representan la etapa I (menos severa); 7-10: etapa II; 3–6: etapa III; 1–2: etapa IV; y un puntaje de 0 es la etapa V (más severa) (Hobbs

et al., 2013; Paulsen et al., 2008; Shoulson & Fahn, 1979). Es importante mencionar que los puntajes relacionados con las etapas I y II se interpretan como una evolución clínica temprana de la enfermedad (Ver Anexo 5). La escala TFC se aplicó en dos ocasiones, al momento de la inclusión del paciente al estudio y en la evaluación de seguimiento.

3.7.4. Exploración del estado afectivo y personalidad: *Center for Epidemiological Studies – Depression*

La evaluación del estatus afectivo – depresivo en los sujetos control sanos y en los pacientes con EH se evaluó con el instrumento *Center for Epidemiological Studies – Depression* (CES-D) desarrollado por Radloff (1977) para la detección de síntomas depresivos en una población abierta. Esta escala fue diseñada para medir el nivel de la sintomatología depresiva actual, con mayor énfasis en el componente afectivo y el estado de ánimo depresivo. La utilidad de CES-D se basa en la evaluación por frecuencia de un rango de manifestaciones conductuales que pueden sugerir un trastorno depresivo, y no la severidad de dichas manifestaciones. Consta de veinte reactivos basados en los criterios del DSM-IV que evalúan el afecto depresivo, la falta de afecto positivo, los síntomas somáticos y dificultades interpersonales que se califican de 0 a 3, de acuerdo con su ocurrencia en los últimos siete días (semana previa). La sumatoria de todos los reactivos va de 0 a 60 y las puntuaciones ≥ 16 se consideran como un indicador de síntomas depresivos (Ver Anexo 6). Dicho puntaje se puede obtener a partir de distintas combinaciones entre los reactivos, por ejemplo, de la manifestación de muchos síntomas con baja ocurrencia, o de unos cuantos, con elevada frecuencia, lo que puede resultar en que los casos detectados correspondan a distintos síndromes (Lara & Navarrete, 2012). Para los sujetos del grupo control, este instrumento se aplicó únicamente para su inclusión al estudio; y para el caso de los pacientes con EH, se aplicó en dos ocasiones, al momento de su inclusión al estudio y en la evaluación de seguimiento.

3.8. Obtención de las imágenes de resonancia magnética

Las imágenes de IRM fueron obtenidas en el Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, en un escáner de 3 teslas (Philips Medical Systems, Eindhoven, Holanda) usando una antena de 32 canales de cabeza completa. Se

obtuvieron imágenes anatómicas de alta resolución T1 (*3D-T1-weighted images*) mediante la secuencia *Fast Field-Echo*. Los parámetros de adquisición de las imágenes T1 fueron los siguientes: tiempo de repetición (TR) de 8 ms; tiempo de eco de gradiente (TE) de 3.7 ms; un campo de visión (FOV) de la imagen de $256 \times 256 \text{ mm}^2$; ángulo de desviación de 8° ; tamaño de matriz de 256×256 ; resolución isométrica de vóxel de $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$.

3.9. Preprocesamiento de las imágenes de resonancia

Las imágenes estructurales fueron preprocesadas para su posterior análisis. El preprocesamiento consistió en una reorientación de todas las imágenes a las coordenadas del atlas anatómico *Montreal National Institute* (MNI152) utilizando la librería de FMRIB Software Library (FSL) versión 6.0 (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>). La reorientación de una imagen permite que esta coincida con la orientación de la plantilla estándar MNI152 para que puedan ser visualizadas de la misma manera en cualquier visualizador de imágenes. Este proceso requiere que las etiquetas de la imagen coincidan entre la imagen y la plantilla estándar, por lo que solo se aplican rotaciones de 0, 90, 180 o 270 grados alrededor de los diferentes ejes según sea necesario, y así colocar las etiquetas en la misma posición que la plantilla estándar. Posteriormente, se configuró el cero de coordenadas (0,0,0) en la comisura anterior de manera manual utilizando el programa *Statistic Parametric Mapping* (SPM12: <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). La configuración del cero de coordenada consistió en identificar manualmente las coordenadas (X, Y y Z) de la comisura anterior y, posteriormente, cambiar esas coordenadas a cero (comisura anterior: X = 0, Y = 0 y Z = 0). Este paso se realizó para fines de la normalización espacial a la plantilla estándar. Posteriormente, se aplicó un filtro para reducir el ruido en la imagen utilizando el *Spatial Adaptive Nonlocal Means filter* para IRM 3D, usando el programa *MRI Denoising Software* (Manjón et al., 2010) ejecutado en Matlab (MathWorks, Natick, MA: <https://www.mathworks.com/products/matlab.html>), que corrige el ruido en imágenes de resonancia magnética con niveles de ruido que varían espacialmente (tanto para el ruido con distribución Gaussiana como para el de Rician). Finalmente, se corrigieron las variaciones de la intensidad (*inhomogeneity*) aplicando el algoritmo *N4 bias field*

correction (Avants et al., 2011) a cada imagen con el objetivo de normalizar la variación de la intensidad en toda la imagen. Este algoritmo forma parte del programa *Advanced Normalization Tools* (ANTS) (<https://github.com/ANTsX/ANTs.git>).

3.10. Análisis de grosor cortical

La reconstrucción cortical se realizó con el software *FreeSurfer* versión 6.0.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Todas las imágenes tanto de los sujetos controles sanos como de los pacientes EH (Base y Seguimiento) se procesaron de forma independiente. El procesamiento incluyó los siguientes pasos: corrección de movimiento, corrección de intensidad, transformación automatizada a la plantilla anatómica de la plantilla Talairach, normalización de intensidad no uniforme corregida por las variaciones en la intensidad, eliminación del tejido no cerebral y segmentación volumétrica de la materia blanca subcortical y de las estructuras profundas de materia gris (Fischl et al., 2002). Posteriormente, se realizó una separación bilateral de los hemisferios y una separación cortical de las estructuras subcorticales. Se llevó a cabo la teselación triangular del límite entre materia blanca y gris, y una posterior corrección de topología automatizada (Dale, Fischl, & Sereno, 1999; Fischl & Dale, 2000; Fischl, Liu, & Dale, 2001; Segonne, Pacheco, & Fischl, 2007). Se reconstruyó el tejido cortical para posteriormente realizar un análisis de los datos deformables, incluyendo el inflado de la superficie (Fischl, Sereno, & Dale, 1999), el registro en un atlas esférico (Fischl, Sereno, Tootell, & Dale, 1999), y la parcelación de la corteza cerebral basada en estructuras de giro y surco de acuerdo con el atlas de Desikan-Killiany (Desikan et al., 2006; Fischl, 2004). Se calcularon las medidas del grosor cortical utilizando la distancia entre la materia gris/blanca y la superficie pial, (Fischl & Dale, 2000). Se inspeccionaron estos resultados y se realizaron ediciones manuales mínimas donde fue necesario, generalmente restringidas a la extracción de tejido no cerebral dentro del límite de la superficie pial.

Para el estudio longitudinal del análisis de grosor cortical de los pacientes, las imágenes procesadas para el análisis transversal se sometieron posteriormente al análisis longitudinal de *FreeSurfer* (Reuter et al., 2012). Para ello, se creó una plantilla intrasujeto sin sesgo (Reuter & Fischl, 2011) para cada paciente con EH basada en la

imagen de la toma 1 (Base) y de la toma 2 (Seguimiento). Para el procesamiento longitudinal, ambas imágenes (toma 1 y toma 2) se sometieron a la extracción del cráneo, las transformaciones automatizadas y registro a la plantilla anatómica del Talairach, así como los mapas de superficie esféricos y la posterior parcelación, utilizando información común de la plantilla intrasujeto, aumentando de esta manera la confiabilidad y el poder estadístico (Reuter et al., 2012). Esto aumentó la sensibilidad y la solidez del análisis longitudinal global (Reuter et al., 2010). Se obtuvieron transformaciones inversas al registrar la imagen de la toma 2 a la imagen de la toma 1 y viceversa, al registrar la imagen de la toma 1 a la imagen de la toma 2 (Reuter & Fischl, 2011). Se aplicó el método probabilístico de fusión temporal para reducir aún más la variabilidad entre las imágenes (Base y Seguimiento), y finalmente los mapas de superficie se volvieron a muestrear y mapear a una superficie común (Reuter et al., 2012; Reuter & Fischl, 2011).

3.11. Análisis volumétrico de áreas corticales y núcleos subcorticales

Para realizar el análisis volumétrico cortical se obtuvieron 34 regiones de interés (ROIs) por hemisferio (n = 68 en total) que fueron definidas a partir del resultado obtenido del análisis de *FreeSurfer* del grosor cortical. Para obtener el volumen de los núcleos subcorticales, las imágenes T1 de alta resolución se sometieron al análisis de segmentación automática. Se segmentaron 7 ROIs bilaterales: caudado, putamen, tálamo, globo pálido, hipocampo, amígdala y núcleo accumbens. La segmentación automatizada se implementó en la interfaz en línea de VolBrain (<http://volbrain.upv.es>) (Manjón & Coupé, 2016), la cual está basada en 100 plantillas segmentadas a mano por un grupo de expertos (Eskildsen et al., 2012). El volumen intracraneal (VIC) se usó para normalizar el volumen crudo de las ROIs corticales y subcorticales. Los volúmenes ajustados se obtuvieron mediante un abordaje residual de los valores, utilizando una regresión lineal derivada de mínimos cuadrados entre el volumen de la ROI y el del VIC para predecir los volúmenes ajustados por el VIC. Para este método utilizamos la siguiente fórmula:

$$Volumen_{Normalizado} = Volumen_{crudo} - \beta * (VIC_{crudo} - VIC_{promedio})$$

Donde β es la pendiente de la regresión lineal entre el VIC correspondiente de cada sujeto y el volumen crudo de cada ROI, cortical o subcortical, para cada sujeto (Voevodskaya et al., 2014). Estos volúmenes normalizados se utilizaron en los análisis estadísticos posteriores.

3.12. Análisis volumétrico de LCR total y ensanchamiento ventricular

Para evaluar el grado de atrofia en términos del incremento en el volumen de líquido cefalorraquídeo (LCR) se cuantificó el volumen total de LCR cerebral a partir del análisis de VolBrain. Para la evaluación del cambio volumétrico ventricular en pacientes con EH, se utilizó el método totalmente automatizado denominado SIENA (*Structural Image Evaluation using Normalisation of Atrophy*; <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/SIENA>). Este método permite determinar el cambio cerebral que se produce a través del tiempo (S. M. Smith et al., 2001, 2002, 2004). Este método utiliza como entrada dos imágenes de IRM obtenidas en diferentes momentos y genera como salida una imagen del cambio estructural que se produce entre ambas, junto con una estimación del cambio porcentual global del volumen cerebral. En términos generales, este método realiza una extracción del cerebro y estima la superficie externa del cráneo para cada imagen.

Posteriormente, las dos imágenes cerebrales se registran linealmente una con otra, tomando como límite las dos imágenes del cráneo para restringir la escala y la inclinación, generando así una imagen intermedia. Este paso permite corregir los cambios geométricos generados a lo largo del tiempo. Las dos imágenes se registran linealmente a la imagen intermedia. Mediante métodos de segmentación, se delimitan los límites cerebrales, tanto de la superficie cortical como la subcortical, a nivel de los ventrículos. El desplazamiento de la superficie cortical entre ambas imágenes se estima a nivel de vóxel. Este movimiento promedio del borde perpendicular a través de toda la superficie del cerebro se puede convertir en una estimación porcentual de cambio en el volumen del cerebro.

Una extensión del método antes descrito permite cuantificar el ensanchamiento ventricular mediante el método VIENA (*Ventricular Image Evaluation using Normalisation of Atrophy*; https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/SIENA/UserGuide#Ventricular_extension_-_VIENA).

En este método, el desplazamiento promedio del borde ventricular se calculó mediante la determinación de los puntos a lo largo de los límites ventriculares. Para este paso se utilizó una máscara ventricular normalizada en el espacio estándar del atlas del MNI152 del paciente con EH que haya mostrado ventrículos excepcionalmente grandes. De forma individual, la máscara ventricular se registró linealmente a cada imagen de cada paciente. Finalmente, el desplazamiento promedio del borde ventricular entre ambos puntos temporales (Base – Seguimiento) se utilizó para calcular los cambios porcentuales ventriculares (Vrenken et al., 2014).

3.13. Determinación de la tasa de cambio

La tasa de cambio clínico y volumétrico se obtuvo utilizando los valores obtenidos con las escalas clínicas y del volumen normalizado, respectivamente, obtenidos en las evaluaciones Base y Seguimiento. Se realizó la resta entre ambos valores y se obtuvo el cociente, corrigiendo con el valor obtenido en la evaluación Base. Para después corregir el resultado con el intervalo de evaluación. Para ello se utilizó la siguiente fórmula (Reetz et al., 2013; Risacher et al., 2010):

$$Tasa\ de\ cambio = \frac{\left(\frac{Valor_{Seguimiento} - Valor_{Base}}{Valor_{Base}}\right)}{Intervalo\ de\ evaluación\ (meses)}$$

3.14. Análisis morfométrico de núcleos subcorticales

El análisis morfométrico subcortical se realizó utilizando el software *FMRIB-Integrated Registration and Segmentation Tool* (FIRST; <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FIRST>). De acuerdo con la comparación volumétrica longitudinal, y dado que estos núcleos subcorticales mostraron una disminución volumétrica significativa, solo se analizó el caudado, el putamen y el tálamo para identificar el cambio morfométrico. FIRST es una herramienta de segmentación/registro que utiliza datos obtenidos a partir de imágenes cerebrales T1 que fueron etiquetadas en 15 estructuras subcorticales delineadas manualmente. FIRST lleva a cabo un registro de 12 grados de libertad (*degree of freedom: dof*) a la plantilla MNI152 de dos etapas. El primer registro se realizó entre cada imagen completa T1 y la plantilla anatómica de todo

el cerebro MNI152. El segundo registro se realizó entre ambas imágenes, usando una máscara de los núcleos subcorticales obtenida del MNI152, para excluir los vóxeles fuera del límite de los núcleos subcorticales. Después del registro se utilizó un modelo bayesiano para registrar y segmentar cada estructura subcortical.

La segmentación de las estructuras subcorticales se basó en modelos anatómicos de la forma y de la intensidad de vóxel, de las que se extrajeron las mallas de la superficie de cada estructura subcortical, se transformaron al espacio de la imagen de RM y, posteriormente, se rellenaron y corrigieron los límites. Cada estructura subcortical se parametrizó como una malla superficial y se modeló como una distribución de puntos (Patenaude et al., 2011). Todas las segmentaciones se verificaron visualmente para detectar errores en el registro y la segmentación. La generación de la malla se realizó en el espacio nativo y se ajustó linealmente a la forma promedio del modelo morfométrico, para eliminar los efectos de posición. El escalamiento global de la forma no fue incorporado para preservar los tamaños originales y garantizar que las diferencias volumétricas se conservaran (Sandman et al., 2014).

3.15. Correlaciones transversales y longitudinales entre las mediciones volumétricas y el estatus clínico en pacientes con EH

Para el estudio transversal se realizaron correlaciones entre el volumen de las 68 ROIs corticales y las 14 ROIs subcorticales y los puntajes obtenidos con las escalas clínicas UHDRS – TMS, TFC y MoCA. Mientras que, para el estudio longitudinal se realizaron correlaciones parciales entre la tasa de cambio volumétrico de las estructuras de materia gris cortical y subcortical que mostraron una disminución volumétrica estadísticamente significativa en la comparación longitudinal y la tasa de cambio del declive clínico, cuantificado con las escalas UHDRS – TMS, TFC y MoCA. En el caso del estudio longitudinal se utilizó la carga de la enfermedad (*Disease Burden*) como variable de confusión (Penney et al., 1997). La determinación de la carga de la enfermedad se calculó con la siguiente formula:

$$\text{Carga de la enfermedad} = \text{Edad}_{\text{años}} * (\text{Expansion de la repetición CAG} - 35.5)$$

3.16. Análisis estadístico

La normalidad de los datos se evaluó con la prueba de *Shapiro Wilk* y mediante un gráfico cuantil-cuantil de cada variable contra una distribución normal. La prueba de normalidad se realizó sobre los valores residuales de la variable dependiente sobre la independiente.

Las comparaciones transversales (no pareada) y longitudinales (pareada) de medidas demográficas, clínicas y volumétricas de materia gris cortical y subcortical y LCR se analizaron utilizando la prueba no paramétrica de suma de rangos *U Mann-Whitney-Wilcoxon* según correspondiera (U Mann-Whitney: no pareado; Wilcoxon: pareado). Se estableció un valor de significancia de $p \leq 0.05$. La proporción de sexo Masculino: Femenino entre grupos se analizó con la prueba de *Chi-cuadrada* (χ^2).

Los valores de p de las comparaciones del volumen cortical y subcortical se ajustaron mediante la prueba de tasa de descubrimientos de falsos positivo (FDR: q -value = 0.05) y mediante corrección de Bonferroni (valor de $p \leq 0.05$), respectivamente.

El tamaño del efecto de la comparación transversal y longitudinal se calculó mediante la D de Cohen usando el paquete de R "effsize" (Torchiano, 2017), considerando las siguientes categorías: $D \leq 0.2$ "insignificante"; $D \leq 0.5$ "pequeño"; $D \leq 0.8$ "mediano"; $D \geq 0.8$ "grande" (Cohen, 1988, 1992; Gibbons et al., 1993).

El análisis transversal y longitudinal del grosor cortical de *FreeSurfer* se realizó dentro de *Qdec* para modelar los datos de cada hemisferio utilizando el Modelo Lineal Generalizado (GLM) y calcular el grosor cortical vértice a vértice, con un suavizado de 15. La corrección a nivel de clúster mediante comparaciones múltiples para el análisis transversal se realizó utilizando pruebas de permutación mediante simulación de Monte Carlo ($n = 10,000$ iteraciones), y para el análisis longitudinal, la corrección se realizó utilizando el método FDR. Se estableció valor de significancia de $p \leq 0.05$ para ambos análisis.

Las correlaciones transversales y longitudinales se calcularon usando la *rho* de *Spearman*. Para el caso del estudio transversal, el valor p de las correlaciones con los valores del volumen subcortical se corrigió con Bonferroni (valor de $p \leq 0.05$) y para las correlaciones con los valores del volumen cortical se corrigió con FDR (q -value = 0.05).

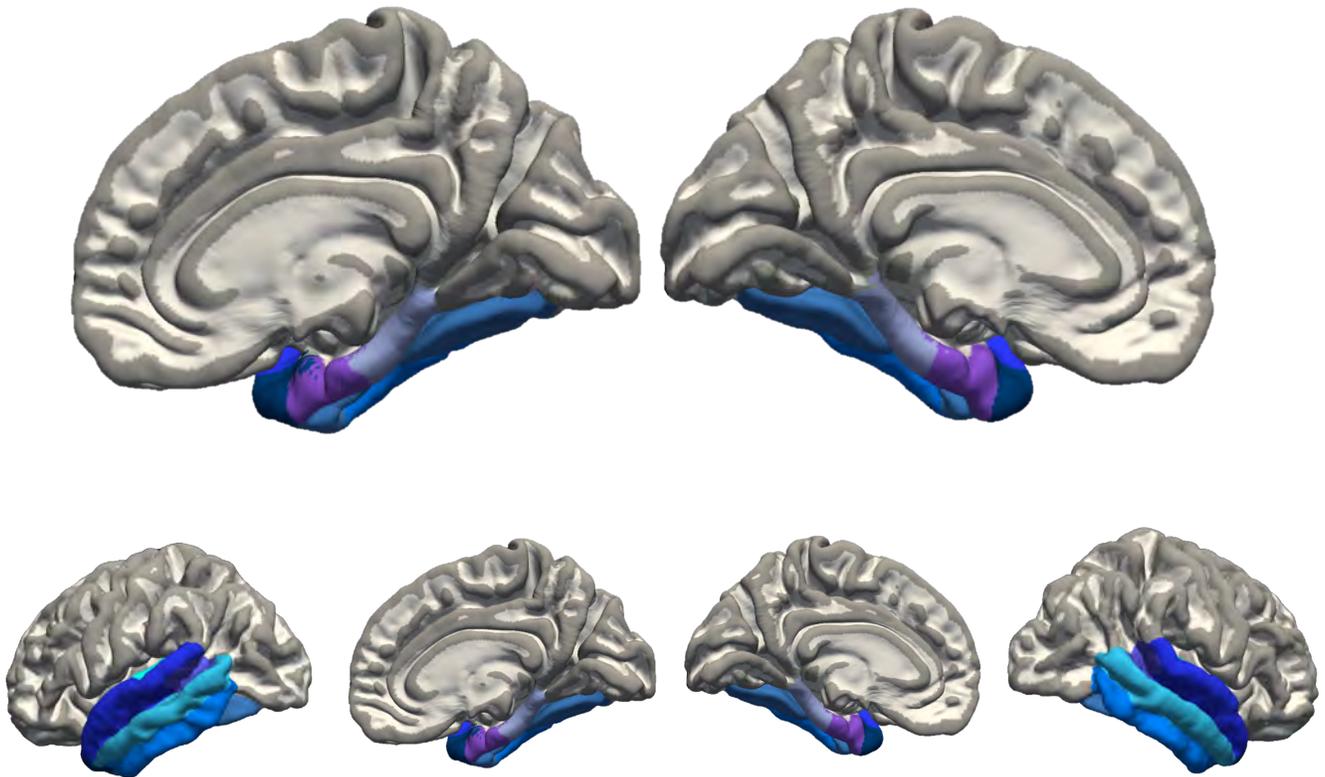
Por otra parte, se estableció la significancia estadística con un valor de $p \leq 0.05$ para el caso de las correlaciones parciales longitudinales.

Para el análisis morfométrico transversal (no pareado) y longitudinal (pareado) de las regiones subcorticales, se realizó una prueba *t-test* de dos muestras vértice a vértice utilizando GLM para estudiar las diferencias morfométricas entre grupos. La corrección por comparaciones múltiples se realizó mediante permutación de los datos ($n = 10,000$) utilizando la herramienta *randomise* de FSL, usando *Threshold-Free Cluster Enhancement*. Los vértices con valor de $p \leq 0.05$ se consideraron significativos.

Las variables de confusión de los análisis de IRM morfométricos transversales, corticales y subcorticales, fueron la edad y el VIC, y para el análisis longitudinal fueron la edad y el intervalo de evaluación. Todos los análisis estadísticos y los gráficos se realizaron con el software R 3.5.2 (<https://www.r-project.org>) y la versión RStudio 1.1.453 (<https://rstudio.com>).

Sección 4

Resultados



Lóbulo Temporal

4. Resultados

4.1. Evaluación del cambio transversal y longitudinal del estatus clínico en pacientes con EH

El análisis de los datos mostró que no existen diferencias significativas entre los grupos en la comparación de las variables demográficas, como se muestra en la Tabla 1A, para las variables sexo ($\chi^2 = 0$), edad ($U = 139.5$) y escolaridad ($U = 103$). La evaluación clínica transversal en pacientes con EH (Tabla 1B) reveló un deterioro cognitivo significativo en el desempeño obtenido en la escala MoCA ($U = 214$). No se encontraron diferencias significativas en el estatus afectivo – depresivo obtenido en la escala CES-D ($U = 77$).

El análisis longitudinal de las variables clínicas en pacientes con EH reveló una disminución significativa del estatus funcional y motor evaluado con la escala TFC ($W = 142$) y UHDRS – TMS ($W = 2$), respectivamente. Es importante mencionar que, para el caso de la evaluación longitudinal, el 76.47% de los pacientes con EH (13 pacientes) permanecieron en la etapa I durante el período de estudio, mientras que, el 17.65% (4 pacientes) permanecieron en la etapa II, y solo el 5.89% (1 paciente) avanzó de la etapa I a la etapa II de la enfermedad, dando un total de 23.53% de pacientes en la etapa II, de acuerdo con los puntajes obtenidos en las escalas TFC y UHDRS – TMS en la exploración clínica Base y en la exploración de Seguimiento (Figura 8). No obstante, todos los pacientes continuaron en una fase manifiesta temprana de la enfermedad. En la Tabla 2 se muestra el puntaje obtenido por cada uno de los pacientes en la prueba TFC de la evaluación Base y de Seguimiento. Asimismo, se muestra el estadio de la enfermedad en la cual se encontraba cada uno de los pacientes en cada una de las evaluaciones, de acuerdo con la categorización dada por Shoulson & Fahn, (1979). Finalmente, no se encontraron diferencias significativas en los puntajes obtenidos con la prueba MoCA ($W = 102$) y CES-D ($W = 69$) de la comparación longitudinal (Tabla 1B).

Tabla 1. Comparación transversal y longitudinal de las variables demográfica y clínicas en pacientes con EH.

	Controles		Pacientes con enfermedad de Huntington				Significancia estadística	
	Media ± EEM	DE	Base Media ± EEM	DE	Seguimiento Media ± EEM	DE	Controles vs EH _B p-value	EH _B vs EH _S p-value
A. Características demográficas								
Proporción Masculino: Femenino	5:12		5:12		----	----	1	----
Edad (años)	45.63 ± 3.01	12.44	45.97 ± 2.88	11.88	----	----	0.8717	----
Escolaridad (años)	15.67 ± 0.91	3.75	13.58 ± 0.85	3.53	----	----	0.1546	----
Carga de la enfermedad	----	----	409.6 ± 22.23	91.67	----	----	----	----
Longitud de repetición CAG	----	----	45.12 ± 0.94	3.90	----	----	----	----
Intervalo de evaluación (meses)					16.3 ± 1.07	4.44		
B. Evaluaciones conductuales								
TFC	----	----	11.82 ± 0.43	1.81	10.82 ± 0.49	2.03	----	8.392e-04 ###
UHDRS-TMS	----	----	14.94 ± 2.41	9.96	22.88 ± 3.57	14.7 5	----	4.578e-05 ###
MoCA	27.47 ± 0.50	2.09	24.76 ± 0.74	3.05	23.82 ± 0.94	3.87	0.0160 *	0.2435
CES-D	7.71 ± 1.4	5.38	11.00 ± 1.68	6.92	11.40 ± 2.18	9.02	0.3519	0.6387

Los valores representan la media ± EEM. Las diferencias significativas se resaltan en negrita.

* $p \leq 0.05$: diferencia significativa entre el grupo Control y EH_B.

$p \leq 0.001$: diferencia significativa entre el grupo EH_B y EH_S.

EH_B: Pacientes con enfermedad de Huntington – Base; EH_S: Pacientes con enfermedad de Huntington – Seguimiento; UHDRS – TMS: Unified Huntington’s Disease Rating Scale – Total Motor Score; TFC: Total Functional Capacity scale; EEM: error estándar de la media; MoCA: Montreal Cognitive Assessment test; CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; DE Desviación estándar.

Tabla 2. Categorización de la fase de la enfermedad de los pacientes con EH.

Pacientes con enfermedad de Huntington	Estatus funcional y motor					
	Base			Seguimiento		
	TFC	UHDRS-TMS	Fase de la enfermedad	TFC	UHDRS-TMS	Fase de la enfermedad
Paciente EH 1	13	0	I	13	0	I
Paciente EH 2	13	3	I	12	9	I
Paciente EH 3	13	3	I	12	3	I
Paciente EH 4	13	5	I	12	9	I
Paciente EH 5	13	9	I	12	12	I
Paciente EH 6	13	12	I	12	14	I
Paciente EH 7	13	13	I	12	15	I
Paciente EH 8	13	14	I	11	36	I
Paciente EH 9	11	15	I	8	25	II
Paciente EH 10	13	15	I	12	25	I
Paciente EH 11	13	15	I	12	22	I
Paciente EH 12	13	15	I	12	34	I
Paciente EH 13	11	17	I	11	29	I
Paciente EH 14	10	25	II	9	34	II
Paciente EH 15	8	28	II	9	29	II
Paciente EH 17	10	28	II	10	54	II

UHDRS-TMS: Unified Huntington’s Disease Rating Scale – Total Motor Score; TFC: Total Functional Capacity scale.

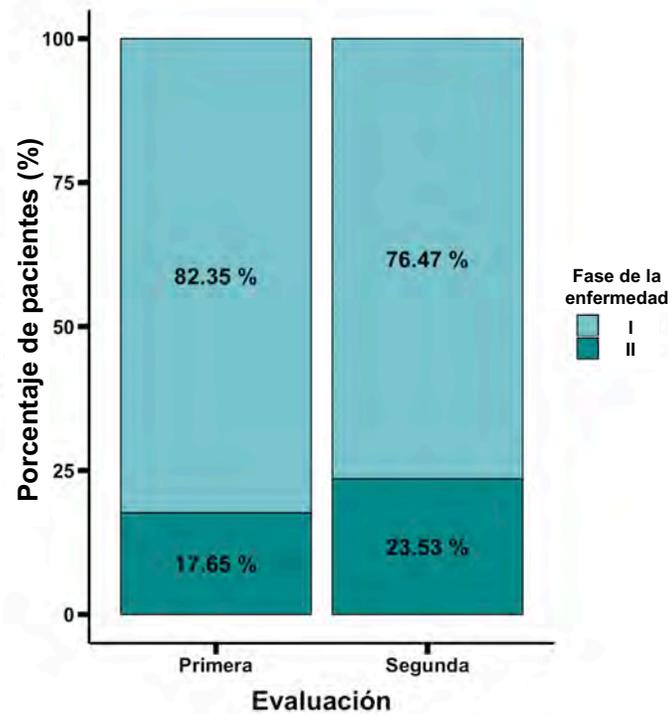


Figura 8. Porcentaje de pacientes en cada fase de la enfermedad. Se muestra el porcentaje de pacientes que se encuentran en el estadio I o II de la EH, para cada una de las evaluaciones clínicas realizadas. Los valores están expresados en porcentaje ($n = 17$).

4.2. Evaluación transversal y longitudinal del cambio de grosor cortical en pacientes con EH

El análisis transversal del grosor cortical reveló diferencias significativas entre los grupos. Las principales regiones que mostraron una reducción fueron el lóbulo occipital, el frontal superior, el parietal y el temporal, específicamente las áreas corticales bilaterales del cúneo, precúneo, giro precentral, giro paracentral, cíngulo posterior, el giro lingual, el giro occipital lateral, el giro temporal superior, el giro temporal inferior y el giro supramarginal; además de las áreas corticales del hemisferio izquierdo como el istmo cíngulado y el giro postcentral; además de las áreas corticales del hemisferio derecho como el margen del surco temporal superior y el giro entorrinal (Figura 9A; Tabla 3 y 4) ($p \leq 0.05$). La magnitud de la atrofia cerebral se observó con tamaños de efecto más grande en el lóbulo occipital y parietal, seguido del lóbulo temporal derecho y las regiones frontales superiores (Figura 10A).

El análisis longitudinal reveló un adelgazamiento cortical generalizado en todo el cerebro, con disminuciones significativas en todo el manto cortical, incluyendo el lóbulo frontal, parietal, temporal y occipital (Figura 9B) ($p \leq 0.05$). Los tamaños de efecto mostraron una consistencia en la mayoría de las regiones corticales evaluadas al presentar magnitudes de tamaño de efecto pequeño y mediano para ambos hemisferios cerebrales (Figura 10B).

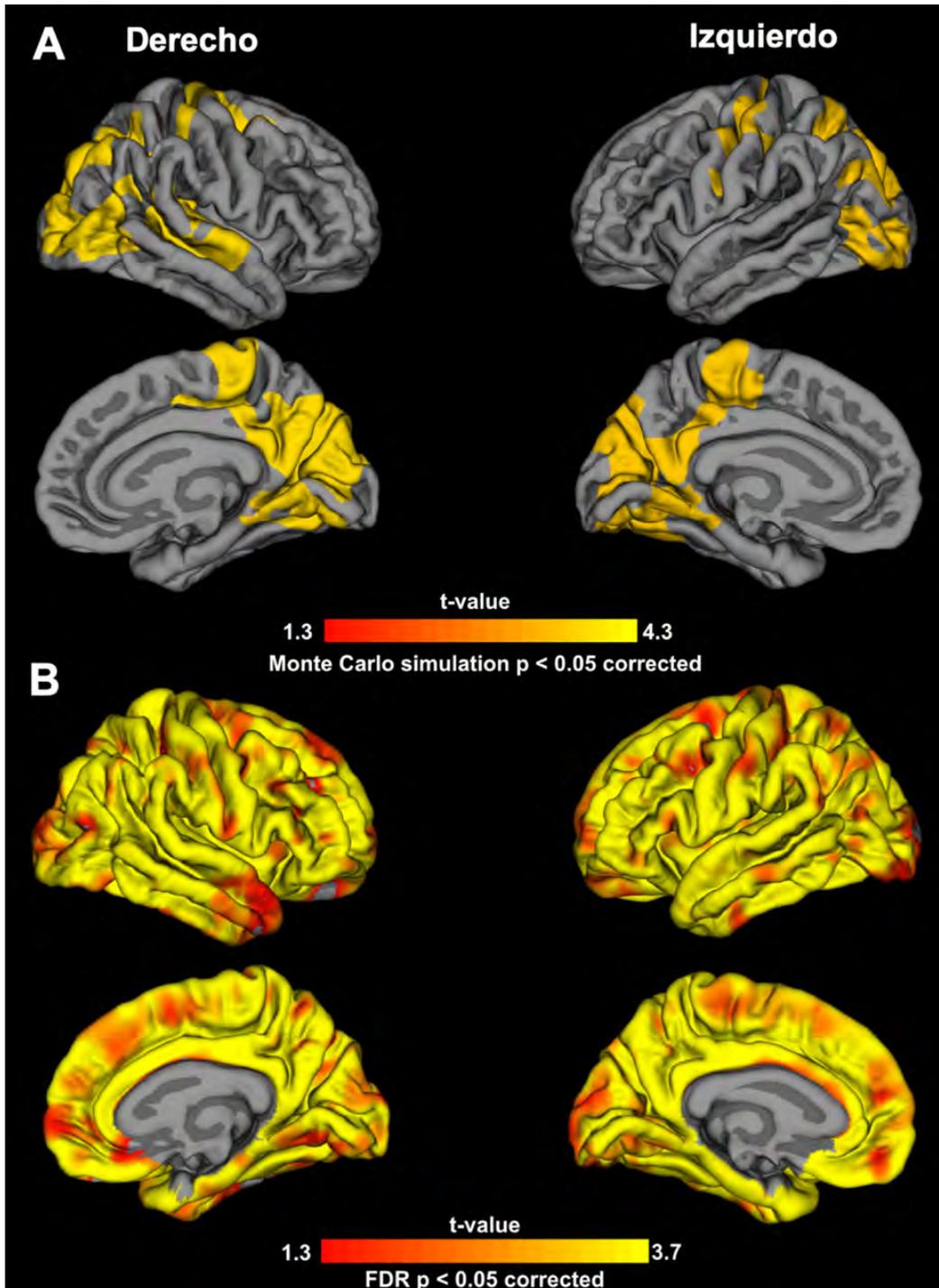


Figura 9. Modificaciones en la topología cortical en pacientes con enfermedad de Huntington. En A se muestra el cambio del grosor cortical en pacientes con EH en comparación con controles sanos. En B se muestra el cambio porcentual longitudinal del grosor cortical en pacientes con EH. La reducción en el grosor cortical se observa a lo largo de toda la corteza cerebral (color amarillo). Los mapas paramétricos están sobrepuestos sobre una imagen promedio de grosor cortical. La escala de colores en la parte inferior de cada panel representa el nivel de significancia del valor t (valor $p \leq 0.05$) corregida por permutación o FDR, según corresponda. FDR: tasa de descubrimiento de falso positivos; Izquierdo: hemisferio izquierdo; Derecho: hemisferio derecho.

Tabla 3. Regiones corticales del hemisferio izquierdo que presentaron disminución significativa del grosor cortical en pacientes con EH comparado con sujetos sanos.

Región Anatómica	Hemisferio izquierdo			Coordenadas del atlas Talairach		
	Valor máximo $-\log_{10}(p\text{-value})$	Cantidad de vértices en el clúster	Área de superficie del clúster (mm ²)	TalX	TalY	TalZ
Cúneo	8.3417	10380	5798.61	-3.8	-74.8	17.6
Occipital lateral	5.12	2001	1630.69	-23.5	-81.2	-7.2
Occipital lateral	3.9197	610	459.75	-28.2	-92.6	-3.4
Occipital lateral	2.9734	182	116.87	-44.4	-70.9	6.8
Orbitofrontal lateral	-2.3128	22	18.5	-20.3	51.8	-13.3
Paracentral	4.4445	831	330.21	-10.8	-22.7	49.5
Precentral	4.4287	2413	901.53	-26.8	-28.6	49.8
Precentral	3.4752	191	84.29	-53.6	3.4	13.3
Pars orbitalis	3.9014	645	326.71	-43.4	28.5	-14
Supramarginal	3.3651	251	105.79	-47.7	-44	22.7
Supramarginal	2.628	219	84.22	-43.6	-45.0	39.4
Precúneo	3.2974	250	106.93	-8.4	-54.1	48.8
Lingual	3.1728	465	210.54	-26.7	-44.3	-6.8
Cíngulo posterior	2.957	274	118.82	-7.5	-33.6	41.1
Orbitofrontal medial	2.9278	191	88.39	-9.8	29.7	-20.1
Frontal caudo-medial	2.8891	232	92.49	-23.8	-1.6	45.7
Frontal caudo-medial	2.4791	148	66.28	-38.1	-0.8	31.4
Istmo del cíngulo	2.8541	180	70.14	-4.4	-48.5	23.3
Frontal superior	2.6387	115	55.59	-8.9	6.8	46.5
Frontal superior	2.2229	4	2.26	-12.7	53.2	3.9
Paracentral	2.6224	175	71.34	-5.9	-26.5	64.2
Temporal transverso	2.5394	163	72.37	-44.4	-22.1	2.1
Postcentral	2.4226	113	42.98	-48.5	-13.4	27.5
Postcentral	2.2393	28	9.03	-39.8	-29.0	39.8
Parietal inferior	2.294	40	14.07	-34.9	-51.6	33.0
Temporal superior	2.2221	6	2.77	-51.3	-28.5	2.4
Temporal inferior	2.2129	2	1.36	-55.2	-48.4	-14.6

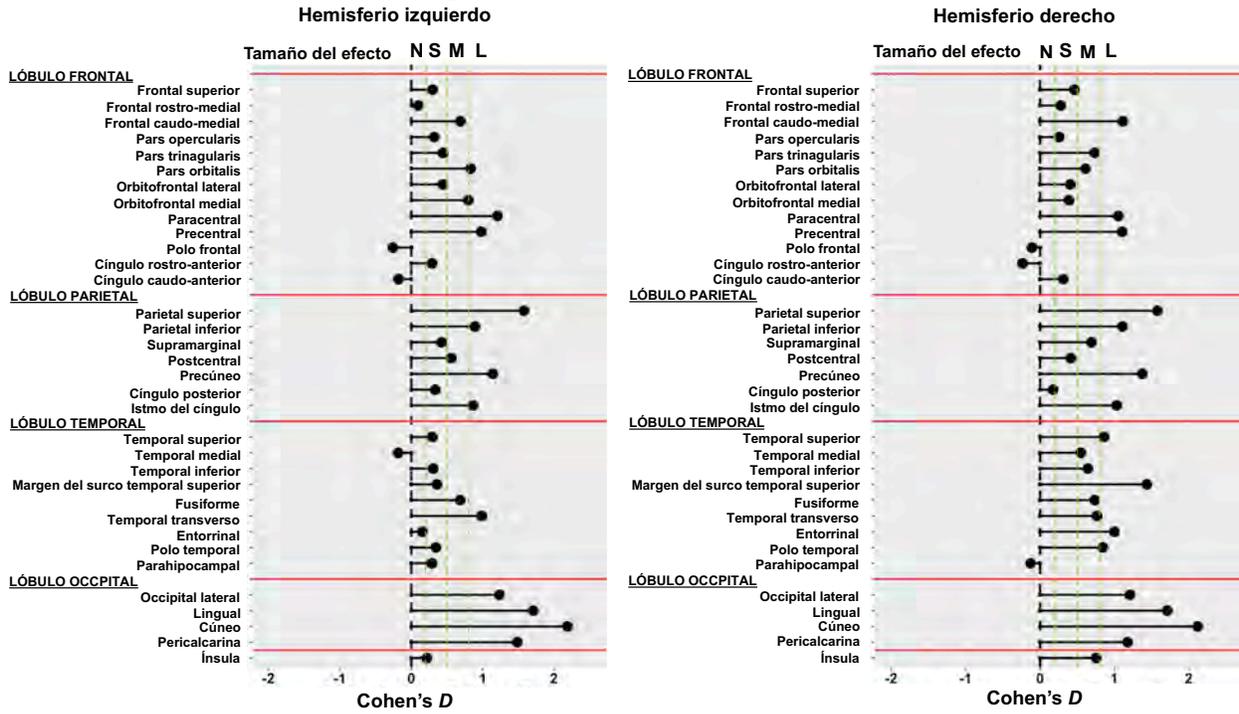
TalX: coordenadas del Talairach para X; TalY: coordenadas del Talairach para Y; TalZ: coordenadas del Talairach para Z.

Tabla 4. Regiones corticales del hemisferio derecho que presentaron disminución significativa del grosor cortical en pacientes con EH comparado con sujetos sanos.

Región Anatómica	Hemisferio derecho			Coordenadas del atlas Talairach		
	Valor máximo $-\log_{10}(p\text{-value})$	Cantidad de vértices en el clúster	Área de superficie del clúster (mm ²)	X	Y	Z
Cúneo	7.6414	13327	7802.12	14.6	-69.6	17.9
Lingual	6.4288	1473	1166.23	22.5	-74.8	-7.8
Lingual	2.5314	404	188.69	22.1	-51.9	-3.3
Precentral	4.2481	1348	518.13	37.7	-13.6	34.9
Precentral	3.2465	449	172.97	22.1	-26.2	51.6
Precentral	2.118	43	18.75	52.2	4.0	15.6
Frontal caudo-medial	4.2438	750	325.54	32.8	9.2	31.5
Frontal caudo-medial	3.697	1069	478.72	26.9	1.3	47.9
Occipital lateral	4.1334	1706	1020.51	41.2	-65.7	-3.0
Margen del surco temporal superior	4.1305	2641	1034.87	50.1	-39.4	11.5
Paracentral	3.8731	2398	932.95	6.1	-30.0	51.9
Temporal superior	3.4016	1112	478.39	48.2	-31.6	9.5
Entorrinal	2.9445	431	209.66	25.2	-3.3	-32.1
Cíngulo posterior	2.787	267	112.03	7.7	-33.7	41.3
Orbitofrontal lateral	2.5943	155	60.51	13.3	20.4	-13.8
Orbitofrontal lateral	2.4644	128	78.07	37.2	34.5	-8.3
Supramarginal	2.5646	454	149.44	36.3	-40.1	35.5
Temporal inferior	2.5383	165	75.1	45.0	-42.1	-16.4
Precúneo	2.3625	140	48.19	10.9	-53.5	43.3
Orbitofrontal medial	2.3043	58	21.46	5.4	28.5	-23.5
Parietal inferior	2.2909	61	27.59	53.3	-51.0	39.6
Pars triangularis	2.2464	60	36.24	51.0	30.9	5.5

TalX: coordenadas del Talairach para X; TalY: coordenadas del Talairach para Y; TalZ: coordenadas del Talairach para Z.

A Análisis transversal: CTRL vs EH_B



B Análisis longitudinal: EH_B vs EH_S

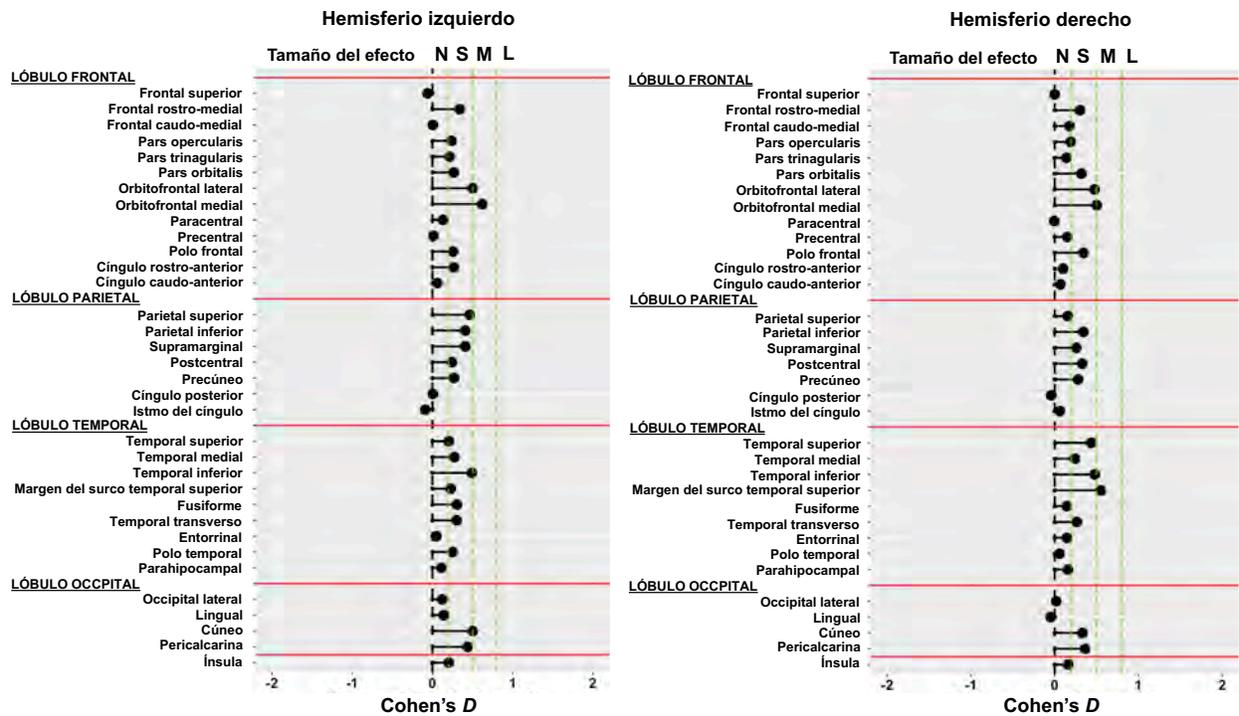


Figura 10. Tamaños del efecto de la comparación del grosor cortical del análisis transversal y longitudinal en pacientes con EH. En A se muestra el tamaño del efecto determinado mediante la Cohen's D de las 34 regiones corticales (por hemisferio) para la comparación transversal entre sujetos control sanos y pacientes con EH y en B se muestra el tamaño del efecto de la comparación longitudinal entre pacientes con EH con 16 meses de diferencia. Las líneas punteadas verdes indican los límites del

tamaño del efecto para cada uno de sus categorías y las líneas rojas delimitan las regiones anatómicas que pertenecen a cada lóbulo cerebral. Tamaño del efecto: N: insignificante; S: pequeño; M: medio; L: grande. EH_B: Pacientes con enfermedad de Huntington – Base; EH_S: Pacientes con enfermedad de Huntington – Seguimiento.

4.3. Evaluación transversal y longitudinal del cambio volumétrico cortical y tamaños del efecto en pacientes con EH

Se comparó entre los grupos el volumen cortical de 68 ROIs y se determinó el tamaño del efecto para cada comparación. En el análisis transversal, las regiones que mostraron una mayor disminución volumétrica de acuerdo al tamaño del efecto fueron el lóbulo occipital, seguido del lóbulo frontal, temporal y parietal, específicamente las áreas corticales bilaterales del cíneo, el giro paracentral, la pars orbitalis, la pars triangularis, el giro occipital lateral, el giro orbitofrontal lateral, el giro lingual, pericalcarina, el giro postcentral, el giro precentral, el precúneo, el giro parietal superior y el giro temporal transversal; además de las áreas corticales del hemisferio derecho, como el margen del surco temporal superior, giro parietal inferior y giro temporal medial; y las áreas corticales del hemisferio izquierdo, como el giro frontal caudo-medial, el giro fusiforme, el giro orbitofrontal medial, el giro parahipocampal y la pars opercularis (Tabla 5 y 6; Figura 11A).

El análisis longitudinal del volumen cortical y sus respectivos tamaños del efecto mostraron una mayor disminución volumétrica en el hemisferio izquierdo, particularmente en el cíngulo posterior, seguido por el giro precentral, el giro frontal superior, el giro frontal caudo-medial y el cíneo. En el hemisferio derecho, las regiones que mostraron mayor disminución volumétrica fueron el giro paracentral, seguido del giro occipital lateral, giro precentral, giro frontal caudo-medial, giro frontal superior y la ínsula (Tabla 5 y 6; Figura 11B).

Tabla 5. Comparación transversal y longitudinal del volumen de áreas corticales del hemisferio izquierdo en pacientes con EH.

Lóbulo cerebral	Áreas corticales Hemisferio izquierdo	Controles		Pacientes con enfermedad de Huntington				Significancia estadística		Tamaño del efecto Cohen's D	
		Volumen normalizado (mm ³)		Volumen normalizado (mm ³)				Corrección con FDR (q-value = 0.05)			
		Media ± EEM	DE	Base Media ± EEM	DE	Seguimiento Media ± EEM	DE	Controles vs EH _B	EH _B vs EH _S	Controles vs EH _B	EH _B vs EH _S
Frontal	Frontal superior	18408.2 ± 550.3	2268.9	17293.2 ± 369.9	1525.3	16068.8 ± 261.6	1078.7	0.165	0.005[#]	0.58 M	0.90 L
	Frontal rostro-medial	11670.9 ± 344.7	1421.1	10901.1 ± 241.5	995.5	10705.2 ± 176.1	726.2	0.150	0.686	0.63 M	0.31 S
	Frontal caudo-medial	5024.5 ± 213.2	878.9	4242.1 ± 161.6	666.2	4051.3 ± 125.6	517.8	0.021*	0.038[#]	1.00 L	0.73 M
	Pars opercularis	4148.3 ± 186.8	770.0	3535.6 ± 78.6	323.9	3459.9 ± 60.9	251.3	0.014*	0.064	1.04 L	0.65 M
	Pars triangularis	3493.4 ± 149.6	616.7	2787.7 ± 50.6	208.6	2741.4 ± 40.4	166.6	1.56E-04***	0.697	1.53 L	0.29 S
	Pars orbitales	2150.4 ± 78.7	324.5	1763.7 ± 45.7	188.3	1730.1 ± 34.0	140.0	8.77E-04***	0.112	1.46 L	0.18 N
	Orbitofrontal lateral	6470.5 ± 181.7	749.2	5873.9 ± 40.7	167.9	5819.9 ± 93.3	384.8	0.030*	0.703	1.10 L	0.16 N
	Orbitofrontal medial	4552.9 ± 123.1	507.7	4142.4 ± 119.9	494.5	4223.4 ± 134.0	552.4	0.025*	0.423	0.82 L	-0.19 N
	Paracentral	3064.0 ± 86.7	357.4	2753.0 ± 76.9	317.1	2669.9 ± 76.8	316.6	0.040*	0.112	0.92 L	0.55 M
	Precentral	12051.4 ± 241.6	996.1	10068.6 ± 263.6	1087.0	9665.7 ± 230.4	950.2	5.43E-06***	0.007[#]	1.90 L	0.93 L
	Polo frontal	795.2 ± 28.3	116.9	827.0 ± 21.5	88.5	814.7 ± 31.4	129.7	0.264	0.703	-0.31 S	0.08 N
	Cingulo rostro-anterior	2063.8 ± 98.5	406.2	2172.9 ± 135.9	560.4	2168.1 ± 122.7	505.8	0.293	0.537	-0.2 S	0.02 S
Cingulo caudo-anterior	1371.2 ± 108.5	447.5	1529.1 ± 93.1	384.1	1493.1 ± 81.2	334.8	0.271	0.755	-0.38 S	0.21 S	
Parietal	Parietal superior	11315.3 ± 217.2	895.5	10370.9 ± 206.2	850.3	10278.2 ± 237.4	978.8	0.014*	0.831	1.08 L	0.13 N
	Parietal inferior	10651.0 ± 343.0	1414.0	9878.4 ± 329.1	1357.0	9829.5 ± 276.0	1138.2	0.150	0.781	0.56 M	0.09 N
	Supramarginal	9428.0 ± 266.7	1099.5	8824.1 ± 188.0	775.1	8691.0 ± 152.2	627.4	0.141	0.537	0.63 M	0.34 S
	Postcentral	7836.4 ± 205.0	845.4	7025.4 ± 162.8	671.4	6905.6 ± 173.5	715.4	0.014*	0.208	1.06 L	0.41 S
	Precuneus	8732.2 ± 236.2	973.9	7936.8 ± 205.4	847.0	7866.9 ± 197.3	813.6	0.029*	0.703	0.87 L	0.17 N
	Cingulo posterior	2767.1 ± 101.8	419.7	2876.1 ± 86.4	356.2	2768.5 ± 83.9	345.9	0.467	0.007[#]	0.28 S	1.04 L
	Istmo del cíngulo	2377.8 ± 92.1	379.6	2213.9 ± 70.3	289.7	2238.3 ± 60.5	249.2	0.379	0.781	0.49 S	-0.09 N
Temporal	Temporal superior	10424.2 ± 279.7	1153.4	9745.3 ± 281.5	1160.8	9638.1 ± 295.7	1219.1	0.264	0.703	0.59 M	0.22 S
	Temporal medial	8897.4 ± 259.6	1070.5	8422.3 ± 192.5	793.5	8399.8 ± 198.4	818.2	0.264	0.703	0.50 M	0.06 N
	Temporal inferior	9017.0 ± 194.5	801.9	8407.4 ± 158.8	654.6	8575.8 ± 130.6	538.5	0.061	0.537	0.83 L	-0.35 S
	Margen del surco temporal superior	2098.0 ± 96.3	397.3	1990.1 ± 86.3	355.7	2007.4 ± 72.9	300.7	0.517	0.703	0.29 S	-0.13 N
	Fusiform	8827.6 ± 218.3	899.9	7976.3 ± 238.9	985.0	7896.1 ± 239.7	988.5	0.040*	0.703	0.90 L	0.28 S
	Temporal transverso	1002.8 ± 41.1	169.4	793.4 ± 22.5	92.9	808.7 ± 21.2	87.4	0.004**	0.537	1.53 L	-0.34 S
	Entorrinal	2031.6 ± 58.6	241.8	1868.3 ± 89.4	368.7	1839.2 ± 75.6	311.7	0.100	0.854	0.52 M	0.10 N
	Pole temporal	2267.2 ± 62.2	256.6	2168.9 ± 61.0	251.7	2258.8 ± 64.9	267.4	0.317	0.676	0.39 S	-0.28 S
	Parahipocampal	2068.7 ± 73.6	303.3	1844.1 ± 47.6	196.2	1848.0 ± 44.2	182.2	0.025*	0.842	0.88 L	-0.04 N
Occipital	Occipital lateral	10975.5 ± 257.7	1062.4	8518.2 ± 170.8	704.3	8261.8 ± 167.6	691.2	5.54E-07***	0.062	2.73 L	0.75 M
	Lingual	6080.9 ± 194.3	801.3	4577.5 ± 139.7	576.2	4453.9 ± 136.8	564.0	3.25E-05***	0.062	2.15 L	0.64 M
	Cúneo	2882.2 ± 84.4	347.9	2205.7 ± 60.4	249.1	2112.8 ± 66.0	272.2	2.02E-05***	0.038[#]	2.24 L	0.60 M
	Pericalcarine	1831.5 ± 69.4	286.0	1424.4 ± 66.6	274.5	1542.8 ± 83.2	342.9	8.76E-04***	0.066	1.45 L	-0.85 L
	Ínsula	6673.0 ± 168.6	695.3	6203.3 ± 115.1	474.6	6034.9 ± 97.1	400.5	0.076	0.104	0.79 M	0.64 M

La tabla muestra los volúmenes normalizados (mm³) de las áreas corticales (34 ROIs) del hemisferio derecho. Las diferencias significativas fueron corregidas con FDR (q-value = 0.05). Las diferencias significativas se resaltan en negritas. Los valores representan la media ± EEM.

* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p < 0.001$: diferencia significativa entre el grupo Control y EH_B.

$p \leq 0.05$; ## $p \leq 0.01$: Diferencia significativa entre el grupo EH_B y EH_S.

Tamaño del efecto: N: insignificante; S: pequeño; M: medio; L: grande.

DE: desviación estándar; EEM: error estándar de la media; EH_B: Pacientes con enfermedad de Huntington – Base; EH_S: Pacientes con enfermedad de Huntington – Seguimiento.

Tabla 6. Comparación transversal y longitudinal del volumen de áreas corticales del hemisferio derecho en pacientes con EH.

Lóbulo cerebral	Áreas corticales Hemisferio derecho	Controles		Pacientes con enfermedad de Huntington				Significancia estadística		Tamaño del efecto Cohen's D	
		Volumen normalizado (mm ³)		Volumen normalizado (mm ³)				Corrección con FDR (q-value = 0.05)			
		Media ± EEM	DE	Base Media ± EEM	DE	Seguimiento Media ± EEM	DE	Controles vs EH _B	EH _B vs EH _S	Controles vs EH _B	EH _B vs EH _S
Frontal	Frontal superior	17602.5 ± 390.5	1609.9	17098.2 ± 352.9	1455.1	15863.5 ± 518.7	2138.6	0.809	0.011[#]	0.13 N	0.73 M
	Frontal rostro-medial	12305.5 ± 358.6	1478.6	11283.2 ± 307.4	1267.4	11198.6 ± 315.9	1302.5	0.163	0.662	0.74 M	0.09 N
	Frontal caudo-medial	4637.7 ± 97.3	832.3	4181.9 ± 154.3	636.2	3985.6 ± 143.6	592.1	0.198	0.044[#]	0.62 M	0.75 M
	Pars opercularis	3428.4 ± 161.0	663.7	2944.1 ± 100.1	412.8	2862.0 ± 79.3	326.9	0.067	0.132	0.88 L	0.45 S
	Pars triangularis	3647.4 ± 129.9	535.4	3028.1 ± 108.7	448.1	3012.1 ± 99.6	410.9	0.003**	0.886	1.25 L	0.06 N
	Pars orbitalis	2364.8 ± 68.8	283.7	1978.9 ± 50.7	208.9	2028.1 ± 38.7	159.6	0.001**	0.690	1.55 L	-0.24 S
	Orbitofrontal lateral	6336.4 ± 169.8	700.3	5543.6 ± 108.7	448.3	5727.3 ± 126.3	520.8	0.002**	0.690	1.35 L	-0.39 S
	Orbitofrontal medial	4738.9 ± 112.5	463.8	4519.3 ± 89.3	368.1	4535.2 ± 112.6	464.1	0.397	0.822	0.52 M	-0.04 N
	Paracentral	3597.3 ± 76.7	316.3	3191.2 ± 99.3	409.4	3035.8 ± 110.3	454.7	0.029*	0.005[#]	1.11 L	1.06 L
	Precentral	11653.9 ± 212.6	876.4	9786.4 ± 289.4	1193.3	9381.5 ± 252.8	1042.1	4.13E-05***	0.011[#]	1.78 L	1.00 L
Polo frontal	975.0 ± 41.4	170.9	1045.0 ± 59.4	245.1	1013.9 ± 19.0	78.4	0.673	0.886	-0.33 S	0.13 N	
Cingulo rostro-anterior	1809.6 ± 78.2	322.6	1589.5 ± 90.9	374.7	1625.9 ± 82.8	341.6	0.193	0.926	0.63 M	-0.22 S	
Cingulo caudo-anterior	1931.5 ± 97.3	401.3	1783.5 ± 58.8	242.5	1737.9 ± 60.8	250.6	0.391	0.238	0.45 S	0.31 S	
Parietal	Parietal superior	11040.2 ± 215.5	888.5	9799.2 ± 285.7	1178.1	9684.2 ± 318.2	1312.1	0.002**	0.662	1.19 L	0.20 N
	Parietal inferior	12576.9 ± 437.4	1803.6	11117.0 ± 347.6	1433.4	11033.1 ± 298.1	1229.0	0.029*	0.689	0.90 L	0.13 N
	Supramarginal	8263.2 ± 214.0	882.3	7801.5 ± 198.8	819.8	7703.6 ± 195.6	806.6	0.285	0.547	0.54 M	0.26 S
	Postcentral	7319.0 ± 236.8	976.3	6582.8 ± 151.7	625.6	6416.9 ± 134.4	554.1	0.045*	0.085	0.90 L	0.55 M
	Precuneus	8930.3 ± 228.8	943.2	8021.4 ± 221.2	912.0	7988.1 ± 194.7	802.9	0.044*	0.926	0.98 L	0.09 N
	Cingulo posterior	3012.2 ± 91.8	378.5	2959.5 ± 83.9	346.0	2859.8 ± 90.8	374.3	1	0.090	0.15 N	0.30 S
	Istmo del cíngulo	2266.9 ± 64.8	267.4	2061.2 ± 52.0	214.6	2033.5 ± 61.9	255.4	0.059	0.662	0.85 L	0.19 N
Temporal	Temporal superior	9764.8 ± 255.6	1054.0	8777.6 ± 349.9	1442.5	8640.9 ± 349.0	1439.1	0.052	0.662	0.78 M	0.26 S
	Temporal medial	9875.7 ± 244.5	1008.1	8899.2 ± 238.0	981.2	9008.9 ± 216.1	890.9	0.043*	0.062	0.98 L	-0.24 S
	Temporal inferior	8381.5 ± 226.1	932.1	7866.4 ± 210.3	867.3	7921.5 ± 201.2	829.5	0.384	0.926	0.57 M	-0.12 N
	Margen del surco temporal superior	1860.1 ± 55.0	226.8	1679.5 ± 59.8	246.6	1736.0 ± 48.9	201.8	0.034*	0.272	0.76 M	-0.36 S
	Fusiform	7959.2 ± 216.6	893.2	7217.7 ± 254.1	1047.6	7225.1 ± 242.7	1000.9	0.134	0.926	0.76 M	-0.02 N
	Temporal transverso	763.4 ± 27.4	112.9	585.2 ± 23.6	97.2	603.1 ± 25.5	105.3	2.34E-04***	0.497	1.69 L	0.30 S
	Entorrinal	1940.9 ± 78.1	321.8	1737.8 ± 88.9	366.7	1867.1 ± 80.6	332.2	0.137	0.281	0.59 M	-0.42 S
	Pole temporal	2304.6 ± 53.5	220.6	2220.3 ± 66.7	275.0	2099.1 ± 114.8	473.2	0.543	0.107	0.34 S	0.47 S
Parahipocampal	1792.4 ± 53.7	221.5	1650.8 ± 59.7	246.0	1657.6 ± 41.5	171.2	0.231	0.662	0.60 M	-0.03 M	
Occipital	Occipital lateral	11173.4 ± 222.8	918.5	8792.5 ± 236.9	976.8	8426.6 ± 238.6	983.7	1.95E-06***	0.011[#]	2.51 L	1.02 L
	Lingual	6587.7 ± 168.3	693.9	5000.9 ± 150.4	620.2	4865.5 ± 136.3	562.2	2.84E-06***	0.132	2.41 L	0.53 M
	Cúneo	3111.9 ± 112.6	464.4	2346.1 ± 77.1	318.1	2316.9 ± 79.3	327.2	2.62E-05***	0.662	1.92 L	0.25 S
	Pericalcarine	2160.8 ± 72.7	299.7	1625.1 ± 80.1	330.4	1710.9 ± 93.2	384.1	0.003**	0.087	1.70 L	-0.60 M
Ínsula	6308.8 ± 175.5	723.5	6090.6 ± 167.2	689.4	5769.5 ± 142.8	588.8	0.468	0.044[#]	0.31 S	0.66 M	

La tabla muestra los volúmenes normalizados (mm³) de las áreas corticales (34 ROIs) del hemisferio derecho. Las diferencias significativas fueron corregidas con FDR (q-value = 0.05). Las diferencias significativas se resaltan en negritas. Los valores representan la media ± EEM.

* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p < 0.001$: diferencia significativa entre el grupo Control y EH_B.

$p \leq 0.05$; ## $p \leq 0.01$: Diferencia significativa entre el grupo EH_B y EH_S.

Tamaño del efecto: N: insignificante; S: pequeño; M: medio; L: grande.

DE: desviación estándar; EEM: error estándar de la media; EH_B: Pacientes con enfermedad de Huntington – Base; EH_S: Pacientes con enfermedad de Huntington – Seguimiento.

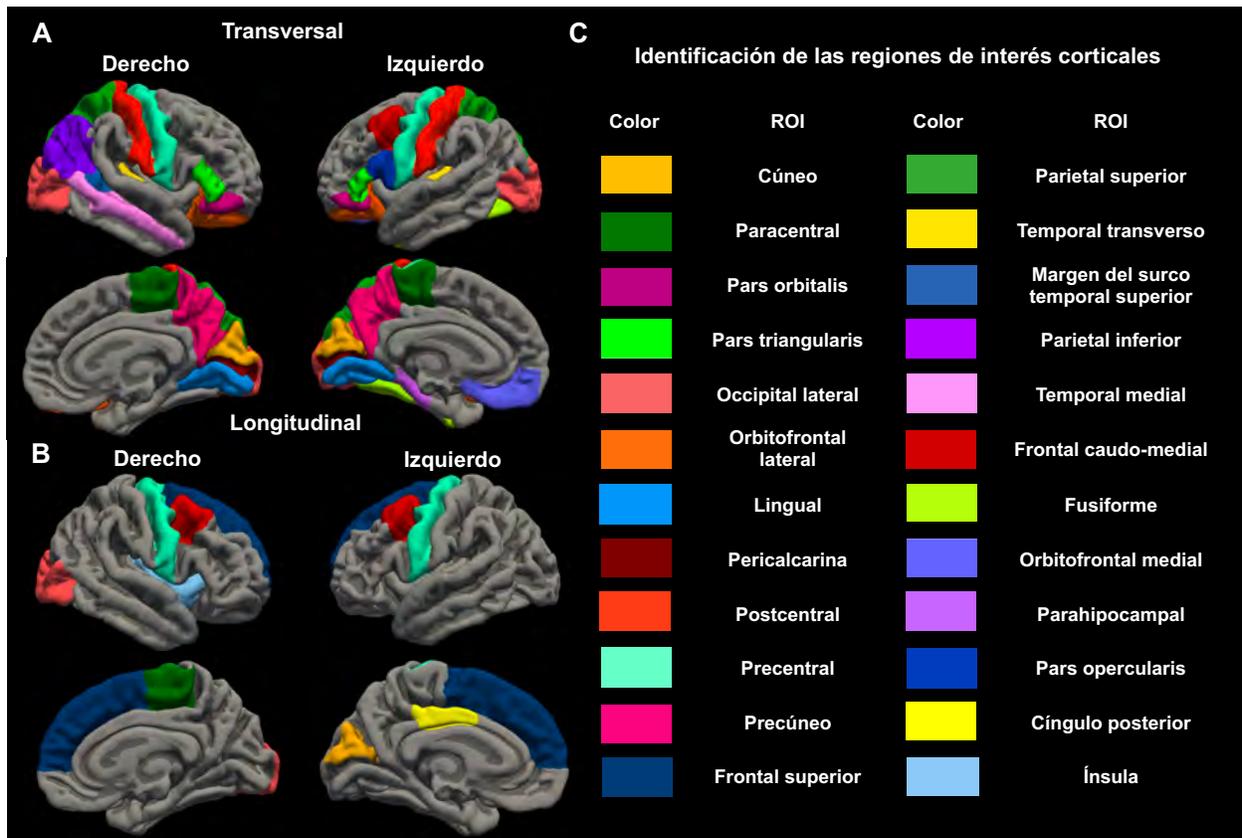


Figura 11. Cambios volumétricos corticales en pacientes con EH. En A se muestran las áreas anatómicas que mostraron disminución volumétrica en la comparación trasversal entre sujetos controles sanos y pacientes con EH. En B se muestran las áreas anatómicas que mostraron disminución volumétrica longitudinal entre pacientes con EH durante un periodo de 16 meses. En C se muestran las etiquetas de color que se asignaron a cada una de las regiones anatómicas con fines de identificación. ROI: región de interés.

4.4. Evaluación del cambio transversal y longitudinal del volumen subcortical y tamaños del efecto en pacientes con EH

Se evaluó el volumen de 14 ROIs bilaterales pertenecientes a los núcleos subcorticales (caudado, putamen, tálamo, núcleo accumbens, globo pálido, hipocampo y amígdala). Se realizó una comparación entre grupos y se determinó el tamaño del efecto. El análisis transversal del cambio volumétrico subcortical mostró una mayor disminución bilateral en el caudado, el putamen, el globo pálido, seguido por el tálamo y la amígdala de acuerdo con el tamaño del efecto. No se encontraron diferencias significativas para la comparación del volumen del hipocampo. El análisis volumétrico

longitudinal mostró una mayor disminución bilateral en el caudado, el putamen y el tálamo con base en sus tamaños del efecto (Tabla 7; Figura 12).

Tabla 7. Comparación del volumen de núcleos subcorticales en pacientes con EH.

Núcleos subcorticales	Controles		Pacientes con enfermedad de Huntington				Significancia estadística		Tamaño del efecto	
	Volumen normalizado (cm ³)		Volumen normalizado (cm ³)				Corrección de Bonferroni (p-value = 0.05)		Cohen's D	
	Media ± EEM	DE	Base Media ± EEM	DE	Seguimiento Media ± EEM	SE	Controles vs EH _B	EH _B vs EH _S	Controles vs EH _B	EH _B vs EH _S
Caudate D	3.39 ± 0.080	0.332	2.10 ± 0.110	0.457	1.92 ± 0.113	0.396	1.20E-08***	2.13E-04###	3.21 L	2.03 L
Caudate I	3.36 ± 0.090	0.374	2.12 ± 0.104	0.432	1.92 ± 0.106	0.439	1.20E-08***	2.13E-04###	3.08 L	2.56 L
Putamen D	4.15 ± 0.091	0.376	2.59 ± 0.101	0.416	2.46 ± 0.096	0.396	2.40E-08***	6.40E-04###	3.92 L	1.77 L
Putamen I	4.23 ± 0.086	0.356	2.61 ± 0.103	0.427	2.46 ± 0.111	0.460	1.20E-08***	2.13E-04###	4.11 L	1.71 L
Thalamus D	5.52 ± 0.095	0.393	4.88 ± 0.147	0.607	4.70 ± 0.142	0.585	1.04E-2*	2.99E-3##	1.24 L	1.10 L
Thalamus I	5.59 ± 0.088	0.364	4.99 ± 0.127	0.526	4.80 ± 0.113	0.469	9.04E-3**	9.18E-3##	1.33 L	1.02 L
Globus pallidus D	1.21 ± 0.021	0.090	0.72 ± 0.032	0.132	0.69 ± 0.034	0.142	1.20E-09***	1	4.26 L	0.46 S
Globus pallidus I	1.20 ± 0.021	0.089	0.71 ± 0.034	0.140	0.67 ± 0.031	0.128	1.20E-09***	0.1538	4.10 L	0.78 M
Amygdala D	0.91 ± 0.016	0.068	0.77 ± 0.035	0.147	0.79 ± 0.036	0.149	1.04E-2*	1	1.22 L	-0.34 N
Amygdala I	0.88 ± 0.015	0.065	0.78 ± 0.020	0.085	0.81 ± 0.028	0.117	9.04E-3**	1	1.30 L	-0.48 N
N. Accumbens D	0.32 ± 0.012	0.051	0.19 ± 0.012	0.049	0.18 ± 0.010	0.043	8.04E-07***	1	2.52 L	0.45 S
N. Accumbens I	0.34 ± 0.011	0.048	0.22 ± 0.013	0.054	0.21 ± 0.013	0.055	2.34E-07***	0.8935	2.29 L	0.53 M
Hippocampus D	3.81 ± 0.072	0.297	3.71 ± 0.070	0.291	3.68 ± 0.073	0.304	1	1	0.32 S	0.35 S
Hippocampus I	3.76 ± 0.063	0.262	3.65 ± 0.065	0.271	3.60 ± 0.070	0.290	1	0.999	0.42 S	0.51 M

La tabla muestra los volúmenes normalizados (cm³) de núcleos subcorticales (14 ROIs). Las diferencias significativas fueron corregidas con Bonferroni ($p \leq 0.05$). Las diferencias significativas se resaltan en negritas. Los valores representan la media ± EEM.

* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p < 0.001$: diferencia significativa entre el grupo Control y EH_B.

$p \leq 0.01$; ### $p \leq 0.001$; Diferencia significativa entre el grupo EH_B y EH_S.

Tamaño del efecto: N: insignificante; S: pequeño; M: medio; L: grande.

DE: desviación estándar; EEM: error estándar de la media; EH_B: Pacientes con enfermedad de Huntington – Base; EH_S: Pacientes con enfermedad de Huntington – Seguimiento. D: Derecho; I: izquierdo.

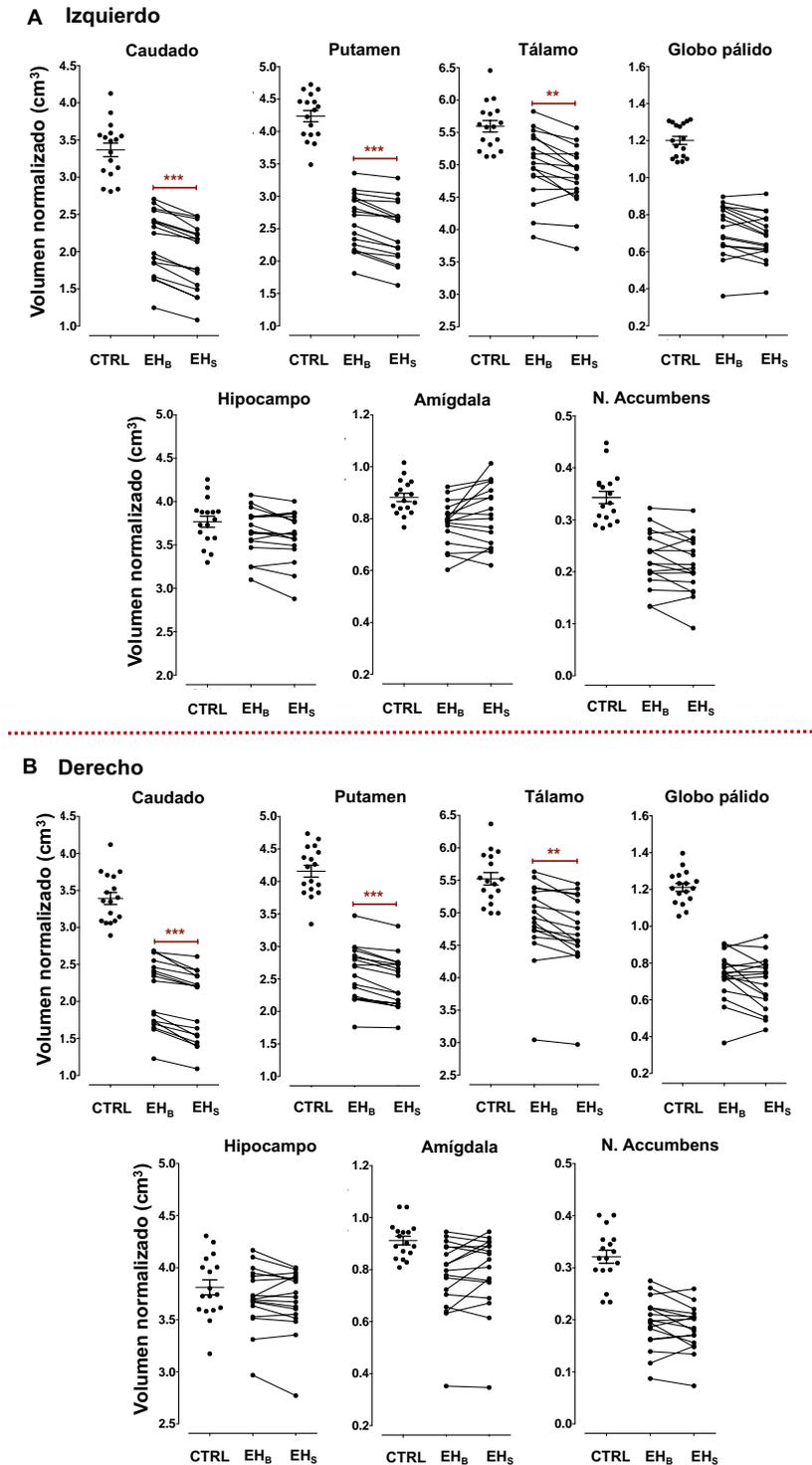


Figura 12. Comparación longitudinal del volumen de los núcleos subcorticales en pacientes con EH. En A se muestra la comparación del volumen de los núcleos subcorticales del hemisferio izquierdo. En B se muestra la comparación del volumen de los núcleos subcorticales del hemisferio derecho. Los volúmenes normalizados se expresan en cm^3 . En cada gráfico se muestra la dispersión del volumen del núcleo subcortical de interés de los diecisiete sujetos controles sanos (tomando esta nube de puntos como referencia del volumen en condiciones normales), y el cambio longitudinal volumétrico en pacientes con

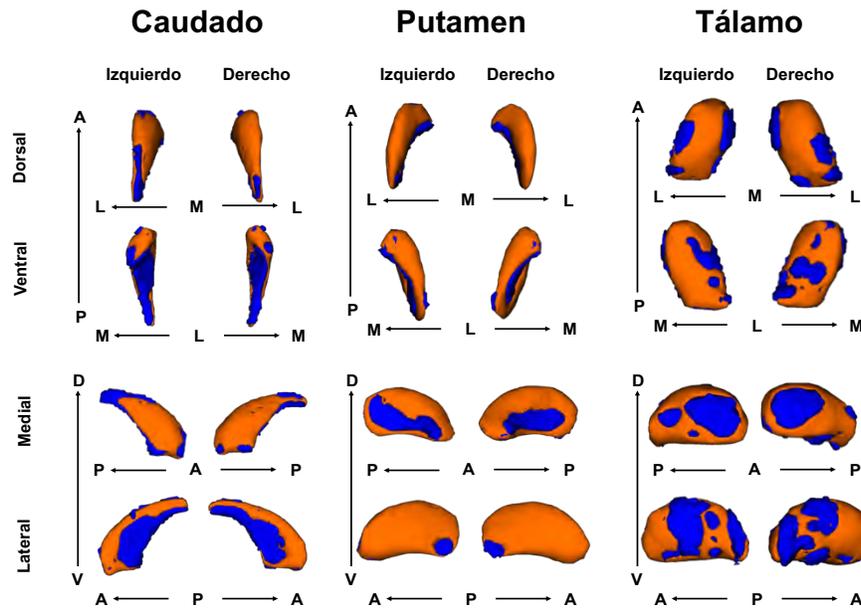
*EH (intervalo de evaluación de 16 meses). Las diferencias significativas longitudinales fueron determinadas mediante un análisis pareado usando la prueba Wilcoxon y fueron corregidas usando la prueba post hoc Bonferroni ($p \leq 0.05$). ** $p \leq 0.010$; *** $p \leq 0.001$; Diferencia significativa entre el grupo EH_B y EH_s . CTRL: Sujetos control sanos; EH_B : Pacientes con enfermedad de Huntington – Base; EH_s : Pacientes con enfermedad de Huntington – Seguimiento.*

4.5. Evaluación del cambio transversal y longitudinal morfométrico de núcleos subcorticales

El análisis morfométrico transversal se realizó en el núcleo caudado, putamen y tálamo (Figura 13), ya que fueron las regiones subcorticales que mostraron diferencia estadísticamente significativa en el análisis volumétrico longitudinal. El caudado bilateral mostró un cambio morfométrico importante en la cara medial y dorsal, siguiendo un patrón de deformación anteroposterior y mediolateral. El putamen bilateral mostró un cambio morfométrico en toda la estructura con menor deformación en la cara medial siguiendo un patrón de deformación anteroposterior y lateromedial. El tálamo bilateral mostró un patrón de deformación variable en toda la estructura, con un mayor cambio morfométrico en la cara dorsal y ventral, además de un cambio morfométrico similar en la cara medial y lateral, siguiendo un patrón de deformación anteroposterior (Figura 12A).

El análisis longitudinal mostró un mayor cambio morfométrico en el caudado izquierdo, con una deformación similar en la cara medial y lateral, siguiendo un patrón de deformación anteroposterior. En el caudado derecho, la deformación morfométrica se encontró en la cara lateral, medial y anterior. El putamen bilateral mostró una importante deformación en la cara lateral y medial, siguiendo un patrón de deformación anteroposterior. El cambio morfométrico del tálamo mostró una deformación más grande en el hemisferio izquierdo, sobre toda la estructura, con menor deformación en la cara posterior y lateral. El tálamo derecho mostró una deformación mayor en la cara medial, anterior y dorsal siguiendo un patrón de deformación anteroposterior (Figura 12B). Cabe mencionar que los cambios morfométricos significativos mostraron desplazamiento hacia adentro, lo que representa atrofia.

A Controles vs EH_B



B

EH_B vs EH_S

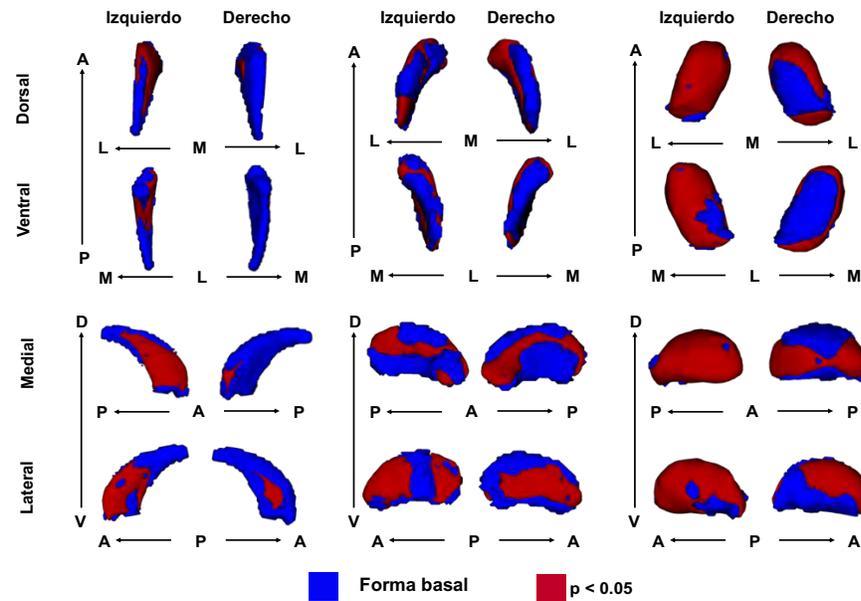


Figura 13. Comparación morfométrica transversal y longitudinal del caudado, el putamen y el tálamo. En A se muestra la comparación del análisis morfométrico transversal entre pacientes con EH y controles sanos. Las áreas en color naranja representan el cambio morfométrico. En B se muestra la comparación del análisis morfométrico longitudinal en pacientes con EH entre la evaluación Base y la de Seguimiento. Las áreas en rojo representan el cambio morfométrico. Las áreas azules para cada comparación representan la estructura base de los núcleos subcorticales. Se realizó corrección por comparaciones múltiples mediante el método de permutación estableciendo una $p < 0.05$. EH_B: Pacientes con enfermedad de Huntington – Base; EH_S: Pacientes con enfermedad de Huntington. A: anterior; P: posterior; D: dorsal; V: ventral; M: medial; L: lateral

4.6. Cuantificación del cambio del volumen de líquido cefalorraquídeo y del ensanchamiento ventricular en pacientes con EH

Se cuantificó el volumen total de LCR cerebral y se determinó el desplazamiento o ensanchamiento ventricular. No se observó una diferencia significativa entre sujetos controles sanos y pacientes con EH en la evaluación Base ($p \leq 0.0662$, $U = 91$), pero se encontró una diferencia significativa en la comparación longitudinal del volumen total de LCR en pacientes con EH ($p \leq 0.0026$, $W = 121$). Para el caso del ensanchamiento ventricular en los pacientes con EH, quince de ellos mostraron un incremento en el volumen ventricular indicativo de una reducción del volumen subcortical, mientras que, solo dos pacientes no mostraron desplazamiento ventricular. El mayor desplazamiento ventricular fue de un 18.72% mientras que, el menor fue de 1.63% (Figura 14).

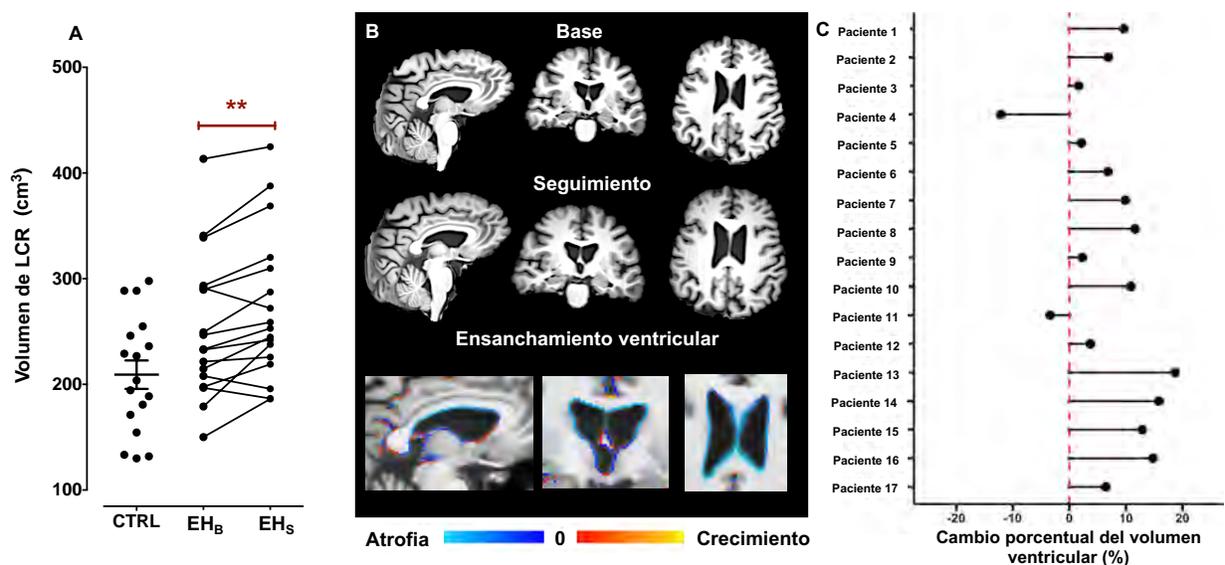


Figura 14. Comparación volumétrica del incremento de LCR y del ensanchamiento ventricular en pacientes con EH. En A se observa la cuantificación de LCR cerebral total. Los volúmenes de LCR normalizados se expresan en cm^3 . Asimismo, se muestra la dispersión del volumen cerebral de LCR de los diecisiete sujetos controles (tomando esta nube de puntos como referencia del volumen en condiciones normales), y el cambio volumétrico longitudinal en pacientes con EH (intervalo de evaluación de 16 meses). Las diferencias significativas longitudinales fueron determinadas mediante un análisis pareado usando la prueba Wilcoxon; $** p \leq 0.01$. En B se ejemplifica la cuantificación del ensanchamiento ventricular. En el panel superior se observa una imagen sagital, coronal y transversal de un paciente con EH en la evaluación Base, en el panel medio se observa una imagen sagital, coronal y transversal del mismo paciente con EH en la evaluación de Seguimiento y en el panel inferior se muestra el área de evaluación del desplazamiento ventricular. La barra de colores fríos indica atrofia y la barra de colores cálidos indica crecimiento. En C se observa el porcentaje del ensanchamiento ventricular ocurrido entre la evaluación Base y la de Seguimiento para cada uno de los pacientes con EH. CTRL: Sujetos control sanos; EH_B: Pacientes con enfermedad de Huntington – Base; EH_S: Pacientes con enfermedad de Huntington – Seguimiento.

4.7. Correlaciones transversales entre el grado de atrofia cortical y subcortical y el estatus clínico de pacientes con EH.

Para el análisis transversal se realizaron correlaciones múltiples entre los puntajes obtenidos en las escalas TFC, UHDRS – TMS y MoCA y el volumen total de las 68 regiones corticales y las 14 regiones subcorticales.

El puntaje obtenido con la escala TFC mostró una correlación positiva estadísticamente significativa con el volumen de todos los núcleos subcorticales bilateralmente excepto con el tálamo. Las correlaciones con los volúmenes corticales del hemisferio izquierdo mostraron una correlación positiva con el giro frontal rostro-medial, pars opercularis, pars triangularis, giro orbitofrontal medial, giro paracentral, giro precentral, giro parietal superior, giro parietal inferior, giro supramarginal, giro postcentral, precúneos, istmo cingulado, giro temporal superior, giro temporal inferior, giro temporal medial, giro fusiforme, margen del surco temporal superior, giro occipital lateral, giro lingual, cúneo e ínsula; y una correlación negativa con giro orbitofrontal lateral, polo frontal, giro cingulado posterior, giro entorrinal y polo temporal. Mientras que, para el caso de las correlaciones con los volúmenes corticales del hemisferio derecho, se encontró una correlación positiva con giro paracentral, giro parietal superior, giro parietal inferior, giro postcentral, precúneo, cíngulo posterior, giro temporal inferior, giro temporal transversal, margen del surco temporal superior, giro occipital lateral e ínsula; y una correlación negativa con el polo frontal y el cíngulo caudo-anterior.

El puntaje obtenido con la escala UHDRS – TMS mostró una correlación negativa estadísticamente significativa con el volumen de todos los núcleos subcorticales, de forma bilateral, a excepción del tálamo. Las correlaciones con los volúmenes corticales del hemisferio izquierdo mostraron una correlación positiva con el giro orbitofrontal lateral, polo frontal, cíngulo rostro-anterior, cíngulo caudo-anterior, cíngulo posterior, giro entorrinal y polo temporal y una correlación negativa con el giro frontal rostro-medial, pars opercularis, pars triangularis, giro orbitofrontal medial, giro paracentral, giro precentral, giro parietal superior, giro parietal inferior, giro supramarginal, giro postcentral, precúneo, istmo del cíngulo, giro temporal superior, giro temporal inferior, giro temporal medial, margen del surco temporal superior, giro fusiforme, giro transversal, giro occipital lateral, giro lingual, cúneo e ínsula. Mientras que, para el caso de las correlaciones con los volúmenes corticales del hemisferio derecho se encontró una

correlación positiva con el giro orbitofrontal medial, el polo frontal y cíngulo caudo-anterior; y una correlación negativa con el giro paracentral, giro precentral, giro parietal superior, giro parietal inferior, giro postcentral, precúneo, cíngulo posterior, giro temporal inferior, margen del surco temporal superior, giro occipital lateral, cúneo e ínsula.

La correlación del puntaje obtenido con la escala MoCA con el volumen de los núcleos subcorticales únicamente mostró una correlación positiva estadísticamente significativa de manera bilateral con el volumen de la amígdala. Las correlaciones con los volúmenes corticales del hemisferio izquierdo mostraron una correlación positiva con el giro orbitofrontal medial, giro paracentral, giro parietal superior, giro parietal inferior, giro supramarginal, precúneo, giro temporal inferior, margen del surco temporal superior, giro fusiforme, giro occipital lateral, cúneo e ínsula; y una correlación negativa con el giro orbitofrontal lateral, giro entorrinal y polo temporal. Mientras que, para el caso de las correlaciones con los volúmenes corticales del hemisferio derecho, se encontró una correlación positiva con el giro frontal caudo-medial, pars opercularis, pars triangularis, giro parietal inferior, precúneo, cíngulo posterior, giro temporal inferior, giro temporal transversal e ínsula; y una correlación negativa con el cíngulo caudo-anterior y el giro lingual (Figura 15).

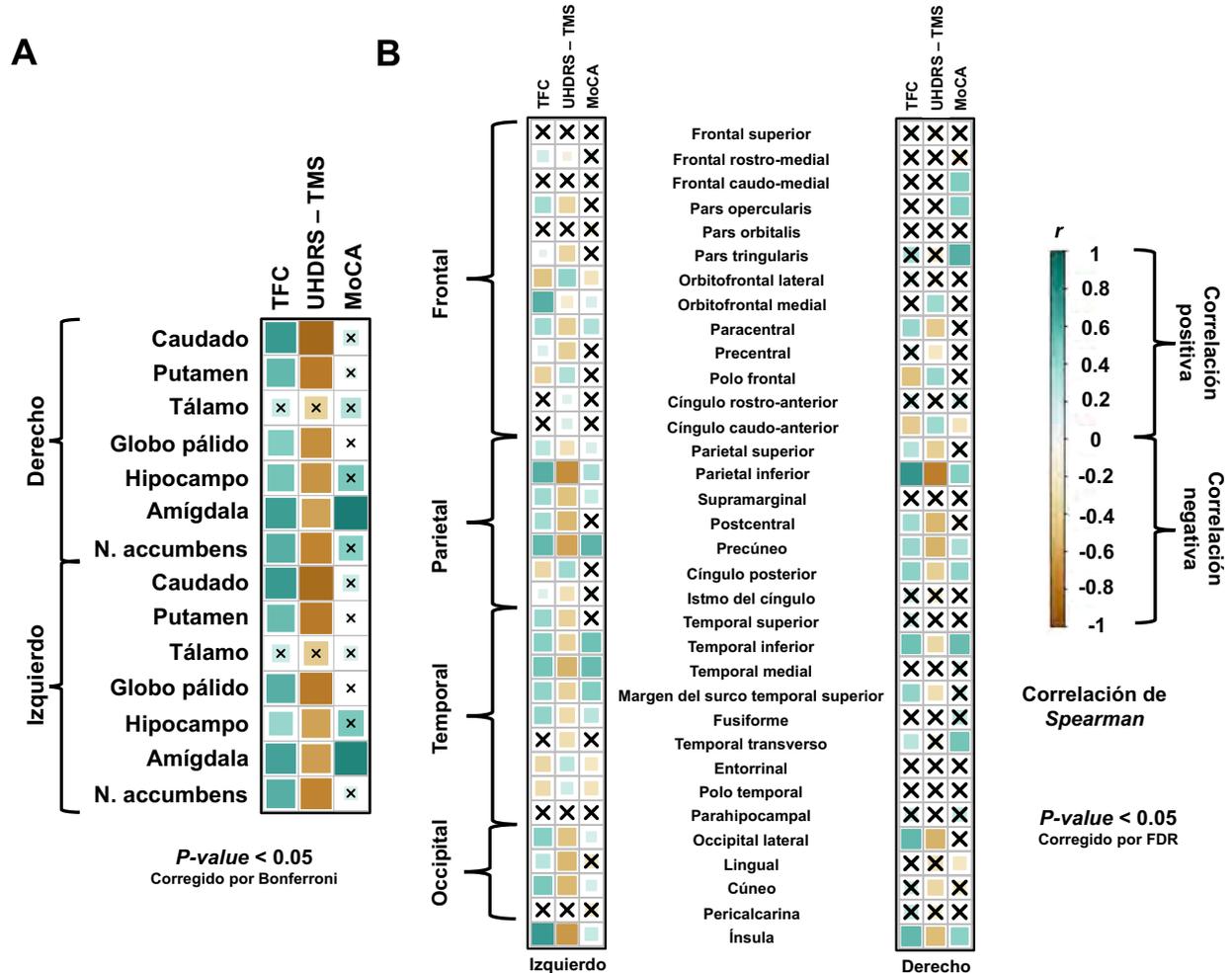


Figura 15. Correlaciones transversales entre el volumen cortical y subcortical y el estatus clínico en pacientes con EH. En A se muestra la matriz de correlación entre los puntajes obtenidos con la escala TFC, UHDRS – TMS y MoCA y el volumen normalizado en cm³ de los 14 ROIs bilaterales de los núcleos subcorticales (izquierdo y derecho). En B se muestra la matriz de correlación entre los puntajes obtenidos con la escala TFC, UHDRS – TMS y MoCA y el volumen normalizado en mm³ de las 68 ROIs bilaterales de las áreas corticales (izquierdo y derecho). Se realizaron correlaciones de Spearman y se corrigieron los p-value mediante Bonferroni (p-value ≤ 0.05) y FDR (q-value = 0.05), para las comparaciones con los valores del volumen subcortical y cortical, respectivamente. En las matrices de correlación el color verde turquesa representa una correlación positiva, mientras que, el color ocre amarillo representa una correlación negativa. El tamaño del recuadro e intensidad del color representa la magnitud del valor r de la correlación. Los recuadros marcados con una “X” indican aquellas correlaciones que no resultaron ser estadísticamente significativas. UHDRS–TMS: Unified Huntington’s Disease Rating Scale – Total Motor Score; TFC: Total Functional Capacity scale; MoCA: Montreal Cognitive Assessment test; FDR: False Discovery Rate.

4.8. Correlaciones longitudinales entre el grado de atrofia cortical y subcortical y el estatus clínico de pacientes con EH

La correlación parcial entre la tasa de cambio de las evaluaciones clínicas y la atrofia volumétrica de materia gris cortical y subcortical, controlando por la carga de la

enfermedad, demostró una relación negativa estadísticamente significativa entre la tasa de cambio del puntaje obtenido con la escala TFC y la tasa de cambio de la atrofia bilateral del núcleo caudado (derecho: $\rho = -0.58$, $p = 0.022$; izquierdo: $\rho = -0.69$, $p = 0.004$). No se encontraron correlaciones significativas con la tasa de cambio volumétrico de regiones corticales. Además, se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa entre la tasa de cambio del puntaje obtenido con la escala UHDRS – TMS y la tasa de cambio de la atrofia bilateral del núcleo caudado (derecho: $\rho = -0.52$, $p = 0.042$; izquierdo: $\rho = -0.58$, $p = 0.021$). No se encontraron correlaciones significativas con la tasa de cambio volumétrico de regiones corticales. Finalmente, se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa entre la tasa de cambio del puntaje obtenido con la escala MoCA y la tasa de cambio de la atrofia del área frontal superior izquierda ($\rho = -0.62$, $p = 0.012$) y paracentral derecha ($\rho = -0.54$, $p = 0.033$). No se encontraron correlaciones significativas con la tasa de cambio volumétrico de regiones subcorticales (Figura 16).

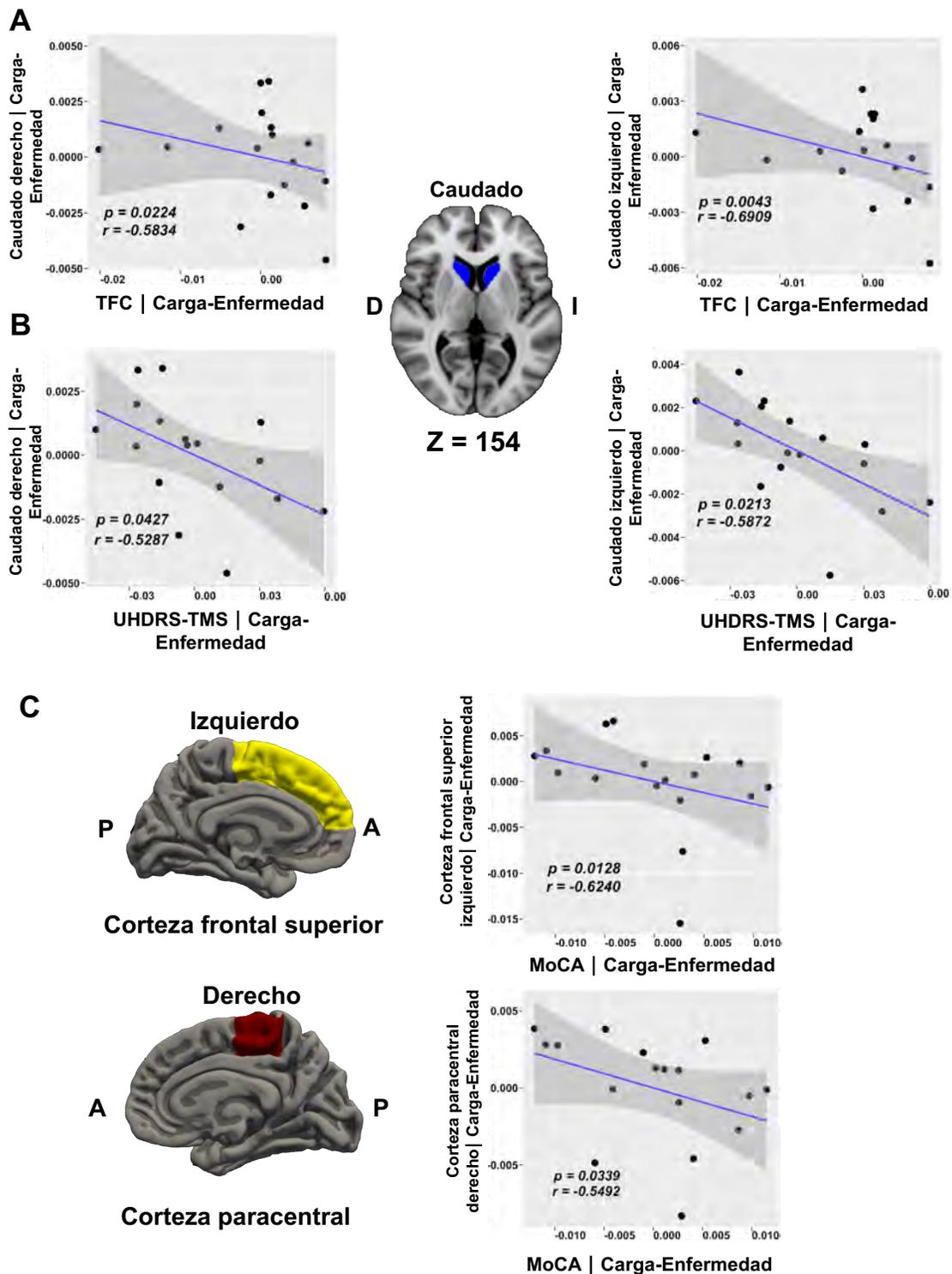
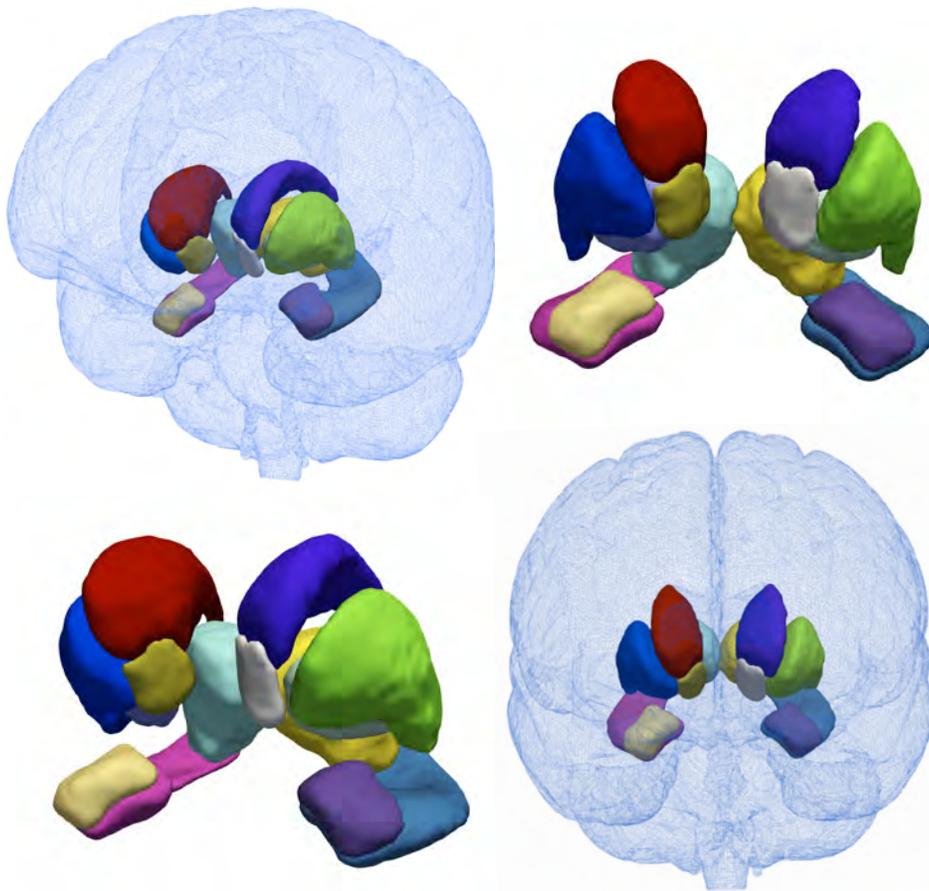


Figura 16. Correlaciones longitudinales entre la tasa de atrofia volumétrica y el declive clínico en pacientes con EH. Se muestran las correlaciones parciales entre la atrofia volumétrica progresiva de materia gris cortical y subcortical y el declive progresivo del estatus clínico considerando como variable control la carga de la enfermedad (Disease Burden) en pacientes con EH. En A se muestra la correlación longitudinal entre la atrofia volumétrica del caudado y la disminución en el puntaje obtenido con la escala TFC en pacientes con EH para ambos hemisferios. En B se muestra la correlación longitudinal de atrofia

volumétrica del caudado y la disminución en el puntaje obtenido con la escala UHDRS – TMS en pacientes con EH para ambos hemisferios. En C se muestra la correlación longitudinal de atrofia volumétrica del giro frontal superior izquierdo y del giro paracentral derecho y la disminución en el puntaje obtenido con la escala MoCA en pacientes con EH. La región del caudado bilateral se muestra en color azul sobre el atlas MNI152. El área frontal superior izquierda se muestra en amarillo y el área paracentral derecha se muestra en rojo sobre una superficie promedio de grosor cortical. Los gráficos representan los valores residuales de la regresión lineal de cada variable, considerando la variable control y no representan los valores originales de la tasa de cambio o los datos sin procesar de los puntajes del estatus clínico o de las medidas volumétricas. UHDRS - TMS: Escala de calificación de la enfermedad unificada de Huntington - Puntaje motor total; TFC: capacidad funcional total; MoCA; Evaluación cognitiva de Montreal. CTRL: Sujetos control sanos; EH_B: Pacientes con enfermedad de Huntington – Base; EH_s: Pacientes con enfermedad de Huntington; D: derecho; I: izquierdo; A: anterior; P: posterior.

Sección 5

Discusión y Conclusiones



**Núcleos
Subcorticales**

5. Discusión y Conclusiones

En este estudio, analizamos la degeneración transversal y longitudinal de materia gris cortical y subcortical y el estatus clínico en una muestra de pacientes con EH. Primero evaluamos la atrofia cerebral utilizando técnicas complementarias de carácter volumétrico y morfométrico, y posteriormente se realizó la correlación trasversal y longitudinal entre la atrofia volumétrica cerebral de pacientes con EH y sus puntajes respectivos obtenidos en las escalas clínicas: motora, cognitiva y funcional.

El análisis transversal identificó adelgazamiento cortical principalmente en la corteza frontoparietal y temporo-occipital en pacientes con EH, en comparación con los controles sanos. Además, estas mismas regiones mostraron disminuciones volumétricas junto con la corteza frontal lateral-inferior. Asimismo, se encontraron disminuciones volumétricas subcorticales en caudado, putamen, globo pálido, tálamo, núcleo accumbens y amígdala en pacientes con EH, en comparación con los controles sanos. Sin embargo, el análisis longitudinal en el grupo de pacientes con EH identificó un adelgazamiento progresivo del grosor cortical de forma generalizada en todo el cerebro, con cambios volumétricos más grandes en la corteza frontal superior. Mientras que, la atrofia volumétrica progresiva de núcleos subcorticales se observó solo en caudado, putamen y tálamo, los cuales mostraron una atrofia morfométrica en la cara lateral, medial y anteroposterior. Finalmente, los análisis de correlación transversales mostraron una asociación mayor entre los puntajes obtenidos en las escalas clínicas y el volumen cortical del hemisferio izquierdo en comparación con regiones corticales del hemisferio derecho (lóbulo frontal > parietal > temporal > occipital). En el análisis longitudinal el declive progresivo funcional y motor evaluado con las escalas clínicas TFC y UHDRS – TMS respectivamente, se correlacionó con la atrofia progresiva bilateral del caudado, mientras que, la tasa de cambio del puntaje obtenido con la escala MoCA se correlacionó con la atrofia progresiva de la corteza paracentral derecha y la corteza frontal superior izquierda.

5.1. Resultados del análisis transversal de la atrofia volumétrica y morfométrica cortical en pacientes con EH

El abordaje transversal mostró que el grosor cortical disminuye principalmente en la corteza frontoparietal y temporo-occipital, como se corrobora con los tamaños de efecto encontrado, siendo el lóbulo occipital el que presentó una mayor atrofia, seguido por la corteza parietal, superior frontal (frontoparietal) y temporal. Estos hallazgos son congruentes con previos estudios *post mórtem* (de la Monte et al., 1988; DiProspero et al., 2004; Lange et al., 1976), los cuales mostraron degeneración cortical localizada en cortezas somatosensoriales primarias, cortezas motoras, corteza parietal superior y corteza visual; los cuales han sido confirmados por evaluaciones *in vivo* describiendo este patrón de atrofia en diferentes estadios de la enfermedad (Rosas et al., 2002, 2008; Tabrizi et al., 2009). Por lo tanto, se confirma de esta forma que el patrón de atrofia cortical encontrado en este estudio es propio de una fase clínica temprana de la enfermedad. Asimismo, se presentó una disminución volumétrica en las mismas áreas que mostraron un marcado adelgazamiento cortical; sin embargo, en este análisis volumétrico se encontraron disminuciones en la corteza orbitofrontal lateral, medial e inferior bilateral, lo cual concuerda con estudios en los que se evaluaron modificaciones volumétricas y de conectividad estructural basado en imágenes por tensor de difusión (DTI) que reportaron atrofia en estas mismas regiones (Matsui et al., 2014; Nopoulos et al., 2010). Además, estos resultados estructurales son consistentes con alteraciones de biomarcadores funcionales, tales como el metabolismo de la glucosa (Feigin et al., 2001; Jenkins et al., 2005; Kuwert et al., 1990) y la señal dependiente del nivel de oxigenación sanguínea (BOLD) (Espinoza et al., 2018; Poudel et al., 2014; Wolf et al., 2014), en la corteza frontoparietal y temporo-occipital de pacientes con EH.

5.2. Resultados longitudinales de la atrofia volumétrica y morfométrica cortical en pacientes con EH

Es importante mencionar que los análisis volumétricos representan una medida global o general de la integridad de la estructura analizada, mientras que, el grosor cortical mide el adelgazamiento del segmento de tejido que comunica a la materia gris-blanca y la superficie pial, por lo que, en general miden la materia gris con base en diferentes características del tejido. Por lo tanto, aunque las disminuciones en el volumen de materia gris tienen una relación directa con el adelgazamiento cortical, los cambios

volumétricos podrían deberse, en parte, a otros factores como cambios en el área superficial de materia gris, lo que impactaría de manera importante las mediciones volumétricas (Winkler et al., 2010). Por consiguiente, estos hallazgos sugieren que las medidas volumétricas representan una cuantificación general de la atrofia, a diferencia del grosor cortical, que puede identificar cambios más sutiles de atrofia en el manto cortical.

En este sentido, el análisis longitudinal de grosor cortical mostró una disminución generalizada en todo el cerebro de pacientes con EH, mostrando tamaños de efecto semejantes para todas las regiones corticales. Estos hallazgos sugieren que, aunque hay regiones de atrofia cortical que superan el umbral estadístico en los análisis transversales, la neurodegeneración cortical comienza desde las primeras etapas de la enfermedad y se mantiene a medida que la enfermedad progresa. En otras palabras, aunque hay regiones con mayor atrofia cortical en comparación con sujetos control sanos, toda la corteza presenta un adelgazamiento cortical progresivo, como se ha sugerido en estudios transversales que modelan, en grupos independientes, el adelgazamiento cortical a largo plazo en pacientes con EH sintomática en fase I, II y III/IV. En estos estudios, los pacientes en fase I presentan una atrofia cortical delimitada a la corteza occipital y parietal, mientras que, los pacientes en fases avanzadas III/IV mostraron una expansión de la atrofia abarcando casi la totalidad de la corteza cerebral (Nopoulos et al., 2010; Rosas et al., 2008; Tabrizi et al., 2009). Sin embargo, un reciente estudio longitudinal identificó atrofia en todos los lóbulos cerebrales, con una mayor pérdida volumétrica en el lóbulo parietal (Müller et al., 2019). En nuestro estudio, las principales reducciones volumétricas longitudinales se observaron en la corteza frontal superior (sistema motor), seguidas por el lóbulo parietal. Esta variabilidad en la dinámica espacial y temporal de la degeneración cortical entre ambas poblaciones clínicas podría estar condicionada por el tamaño de la muestra empleado en nuestro estudio, el cual fue más pequeño en comparación con los reportes antes mencionados.

Como se mencionó, los cambios volumétricos longitudinales se observaron en el lóbulo frontal, incluidas la corteza bilateral precentral, el giro frontal cuado-medial y el giro frontal superior que forman parte del sistema motor (Matsumoto et al., 2006; Rizzolatti, Luppino, & Matelli, 1998; Giacomo Rizzolatti & Luppino, 2001; Rosas et al.,

2008). De hecho, la atrofia de este sistema está respaldada por evidencia histológica *post mórtem* que muestran pérdida progresiva de neuronas piramidales en esta región en cerebros de pacientes con EH (Heinsen et al., 1994; Lange et al., 1976; Mann et al., 1993). Por lo tanto, dado que estas áreas afectadas están involucradas en la preparación, generación y ejecución de movimientos voluntarios, es comprensible su impacto clínico sobre el estatus motor y funcional de los pacientes (Minkova et al., 2018; Rosas et al., 2011). Algunos estudios han confirmado que la disminución en la densidad de materia gris de la cortezas motoras (corteza motora primaria, suplementaria y premotora), específicamente en el giro precentral, se correlaciona con la severidad del estatus motor en la EH (Coppen, Jacobs, van den Berg-Huysmans, van der Grond, & Roos, 2018; Galvez et al., 2018; Rosas et al., 2008). Incluso, un reciente estudio evaluó la atrofia cortical a largo plazo e identificó que las regiones frontales superiores mostraban una mayor atrofia cerebral, presentaban un aceleramiento en la tasa de atrofia posterior al debut clínico y, además, permitían predecir la progresión del deterioro de los síntomas motores en EH (Johnson et al., 2019).

Por otra parte, la existencia de atrofia cortical en otras áreas además de las relacionadas con el sistema motor, tanto en el análisis transversal como en el longitudinal, soporta la evidencia de la presencia de alteraciones no motoras en la EH. En este sentido, la atrofia de regiones occipitales se ha asociado con alteraciones de funciones cognitivas de índole visoespacial y visuoperceptual (Coppen et al., 2019; Coppen, Grond, et al., 2018). Además, la corteza frontal superior es un área de asociación que se conforma por áreas de transición como la corteza prefrontal, corteza motora secundaria y corteza premotora que están involucradas en la integración de información motora, límbica y cognitiva (Goldman-Rakic et al., 1996). Por ello, resulta coherente que la atrofia conjunta en estas regiones en la EH este asociada no solo con las alteraciones motoras de la enfermedad, sino también con otros dominios conductuales afectados. Con base en esta relación, se ha reportado que atrofia en cortezas frontales, parietales y temporales correlaciona con bajos puntajes obtenido en las pruebas cognitivas de la escala UHDRS (Rosas et al., 2005). De la misma forma, se ha reportado que alteraciones de las funciones ejecutivas tales como planificación y

resolución de problemas, selectividad de respuesta al estímulo y formación de conceptos se han asociado con atrofia en la ínsula (Peinemann et al., 2005) y la atención y la velocidad de procesamiento de la información se han asociaron con el adelgazamiento del grosor de las cortezas motoras (giro precentral) y sensoriales (giro poscentral) (Say et al., 2011). Algunos otros estudios han informado que los componentes ejecutivos de memoria de trabajo se han asociado con adelgazamiento cortical de la corteza parietal inferior y la corteza prefrontal rostral, mientras que regiones frontoparietales se asociaron con el bajo rendimiento en habilidades de aprendizaje verbal, mientras que el reconocimiento de emociones negativas se asoció con atrofia del precúneo (centro de codificación/recuperación de memoria) y de la corteza temporo-occipital (centros de análisis visual) incluyendo al giro lingual, cúneo, corteza occipital lateral y corteza temporal medial (Harrington et al., 2014; Novak et al., 2012). Además, estudios basado en DTI han reportado que la interrupción de los tractos cortico-estriatales podría explicar la presencia y gravedad de los perfiles de apatía que presentan los pacientes con EH en diferentes estadios de la enfermedad (De Paepe et al., 2019), lo cual, apoya la idea de que la atrofia cortical y su posterior desconexión estructural afecta la esfera psiquiátrica en la EH.

5.3. Resultados del análisis transversal y longitudinal de la atrofia volumétrica subcorticales en pacientes con EH

Como se esperaba en la comparación transversal, la atrofia volumétrica de las estructuras subcorticales se produjo principalmente en núcleos de los GB. En nuestro estudio, las estructuras más afectadas fueron el caudado, el putamen, el globo pálido y el núcleo accumbens, mientras que, las menos afectadas fueron la amígdala y el tálamo (sin cambios en hipocampo), lo cual coincide con previos reportes que indican una mayor atrofia volumétrica en núcleos de GB (Aylward, 2007; Aylward et al., 1997, 2011; Harris et al., 1996; Hobbs et al., 2010a, 2010b; Paulsen et al., 2008; Rosas et al., 2003; Tabrizi et al., 2009; van den Bogaard et al., 2011; Tang et al., 2018), con diversos grados de atrofia y/o pérdida neuronal, dependiendo de la etapa de la enfermedad (Faria et al., 2016; Hobbs et al., 2010; Rosas et al., 2003).

Los análisis longitudinales mostraron una progresión significativa de la atrofia volumétrica en el caudado, seguido del putamen y el tálamo de acuerdo con sus

respectivos tamaños de efecto. Estos resultados también concuerdan con previos estudios longitudinales (Aylward et al., 1997; Domínguez et al., 2013, 2016; Hobbs et al., 2010a, 2010b; Johnson et al., 2019; Müller et al., 2019; Rosas et al., 2011; Tabrizi et al., 2013; Vandenberghe et al., 2009) en los que se reporta que el gradiente de atrofia en pacientes con EH en fase clínica temprana afecta de forma importante al núcleo caudado y putamen, mientras que, el tálamo y el globo pálido muestran daño estructural variable, y otras estructuras como hipocampo y amígdala se preservan (Aylward et al., 1997; Hobbs et al., 2010a; Minkova et al., 2017; van den Bogaard et al., 2011). Del mismo modo, el grado de daño de los núcleos subcorticales concuerda con el grado de toxicidad que induce la mHTT sobre las MSN en los núcleos de los GB (Plotkin & Surmeier, 2015; Ross & Tabrizi, 2011). Asimismo, estos hallazgos longitudinales son apoyados por los resultados en los que se observa un mayor ensanchamiento ventricular y un marcado incremento del volumen total de LCR posterior a los 16 meses de evaluación. Esto indica que las regiones subcorticales se están viendo más afectadas que la corteza cerebral al existir un incremento mayor de LCR dentro de todo el sistema ventricular.

5.4. Resultados del análisis transversal y longitudinal de la atrofia morfométricos subcorticales en pacientes con EH

Los análisis morfométricos del núcleo caudado, putamen y tálamo mostraron una deformación significativa en ambos análisis. En el estudio transversal se identificó un patrón de atrofia similar para los tres núcleos subcorticales, en el cual, la degeneración siguió un patrón anteroposterior, lateral-medial y ventral-dorsal, como lo han demostrado previos informes histopatológicos (Vonsattel et al., 1985, 2008). De manera similar, los estudios de cohortes que analizan los cambios morfométricos en estructuras subcorticales han descrito que la atrofia más prominente en el núcleo caudado ocurre en las regiones paraventriculares mediales y en la parte posterior del núcleo (Roos et al., 1985; Vonsattel et al., 1985) de la misma forma que se observó en el presente trabajo. En el putamen, el patrón de atrofia se observó a lo largo del eje dorsoventral, mientras que en el tálamo, la atrofia se identificó en áreas ventromediales y ventrolaterales (Novak et al., 2015; Roos et al., 1985; Tang et al., 2018; van den Bogaard et al., 2011; Vonsattel et al., 1985).

Se ha descrito que las proyecciones corticales límbicas, cognitivas y motoras del lóbulo frontal proyectan hacia regiones específicas de los núcleos subcorticales, generando una segregación topográfica funcional (Alexander et al., 1986; Haber, 2016). Esta organización se mantiene dentro de los núcleos subcorticales, proyectándose de regreso a las regiones frontales de origen, formando así, circuitos paralelos cortico-subcorticales (Alexander et al., 1986; Middleton, 2000; Middleton & Strick, 2000). Por lo tanto, estos patrones de degeneración morfométrica deberían tener un impacto sustancial en la presentación clínica de los pacientes con EH. En el análisis morfométrico longitudinal identificamos la mayor atrofia en la cabeza del caudado (parte medial y lateral siguiendo un patrón de deformación anteroposterior) que ha sido relacionada con los dominios límbico y ejecutivo. Para el caso del putamen, se observó una mayor deformación en la cara anterior, lateral y medial y en la cara dorsal que se han relacionado topográficamente con los dominios límbico, ejecutivo y motor. El tálamo izquierdo mostró una extensa deformación a lo largo de toda la estructura, mientras que, la atrofia más prominente del tálamo derecho se identificó en la cara anterior y dorsal, las cuales están conectadas con la corteza motora frontal y la corteza temporal (Alexander et al., 1986; Haber, 2016; Kim & Hikosaka, 2015; Nambu, 2011; Tang et al., 2018).

Este patrón de atrofia subcortical coincide con el deterioro motor, ejecutivo y psiquiátrico descrito en pacientes con EH en fase temprana, ya que, en esta fase el deterioro motor y funcional es predominante, aunque, el estatus cognitivo global también muestra deterioro en comparación con sujetos controles, al igual que el desempeño en pruebas neuropsiquiátricas (Montoya et al., 2006; Novak et al., 2015; Paulsen et al., 2010; Tabrizi et al., 2009). Algunos otros estudios han reportado atrofia significativa en el estriado de pacientes con EH, donde el volumen del putamen se correlacionó significativamente con el desempeño en exámenes neurológicos de carácter motor y funcional, así como con el desempeño ejecutivo (atención) y motor (velocidad de golpeteo e integración visuomotora); mientras que el volumen del caudado se correlacionó con medidas de cognición, funciones ejecutivas, habilidades psicomotoras complejas, tareas de procesamiento visoespacial y con el desempeño en la integración

de la memoria de trabajo en una tarea de aprendizaje verbal (Bamford et al., 1995; Harrington et al., 2014). Estos hallazgos respaldan la idea de que una variedad de circuitos motores involucra principalmente al putamen, mientras que los circuitos cognitivos involucran principalmente al caudado.

Por otra parte, estos cambios morfométricos podrían tener también una implicación en la presencia de alteraciones neuropsiquiátricas. En este sentido, por ejemplo, la presencia de apatía en pacientes con EH se ha asociado con atrofia en amígdala, estriado ventral (Levy & Dubois, 2005) y tálamo, lo que sugiere que la apatía tiene una causa neural subyacente y podría explicar su alta incidencia en la enfermedad. Sin embargo, en estudios longitudinales no se ha encontrado asociación entre la atrofia de estas estructuras subcorticales y el aumento de la severidad de la apatía (Baake et al., 2018). Desafortunadamente en el presente trabajo no se incluyeron instrumentos para evaluar el perfil neuropsiquiátrico de los pacientes. Se empleó la escala CES-D para evaluar patrones depresivos, sin embargo, por la naturaleza de la prueba – solo evalúa la semana previa a la evaluación – y por el hecho de que evaluaciones longitudinales no permitirían ver la progresión del estatus depresivo, no se realizaron correlaciones con los puntajes obtenidos. Por lo que, estos resultados respaldan la descripción de la sintomatología clínica en pacientes con EH en fase clínica temprana y sugiere la forma en la que progresa el estatus clínico dada la atrofia subregionalizada de los núcleos subcorticales.

5.5. Correlaciones transversales y longitudinales entre del estatus motor y funcional y el volumen cortical y subcortical en pacientes con EH

La escala TFC evalúa las tareas diarias basadas en medidas psicométricas para calificar la progresión de la enfermedad (Huntington Study Group, 1996), mientras que, la UHDRS – TMS es una escala de calificación clínica que evalúa múltiples dominios de discapacidad motora (Reilmann & Schubert, 2017). En este sentido, los análisis transversales identificaron una correlación positiva y negativa entre el volumen bilateral de los núcleos subcorticales (exceptuando el tálamo) y el puntaje obtenido en las escalas TFC y UHDRS – TMS, respectivamente. Estos resultados concuerdan con previos estudios en los que se ha mostrado que la atrofia volumétrica subcortical correlaciona con un pobre desempeño en estas escalas clínicas (Ahveninen, Stout, Georgiou-

Karistianis, Lorenzetti, & Glikmann-Johnston, 2018; Aylward et al., 1997; Rosas et al., 2003, 2008; Tabrizi et al., 2013), sugiriendo la existencia de una relación en la que a menor integridad estructural (bilateral) en estas regiones, el estatus funcional y motor empeora.

En contraste, los análisis de correlación longitudinal identificaron que, únicamente la atrofia progresiva bilateral del núcleo caudado correlacionó significativamente con el declive progresivo motor y funcional. En este sentido, a pesar de que otros estudios transversales como los antes mencionados indican que la disminución volumétrica del caudado se correlaciona principalmente con el estatus cognitivo (Harrington et al., 2014; Harris et al., 1992; H. Kim et al., 2017; Rosas et al., 2005); otros estudios han informado que la atrofia del caudado también se correlaciona con el desempeño funcional evaluado con la escala TFC (Rosas et al., 2008; Tabrizi et al., 2013), al igual que se determinó en el presente estudio. Esto también sugiere una influencia de la integridad del caudado sobre la funcionalidad de la vida diaria en pacientes con EH.

Respecto a la correlación del deterioro del caudado con el declive progresivo motor, estudios transversales indican de manera indirecta una relación entre la degeneración del caudado y el estatus motor como el de Padowski et al., (2014), el cual mostró que la atrofia del caudado se correlacionaba con las mediciones neuroquímicas evaluadas por espectroscopía de IRM, y estas a su vez, se correlacionaron con el puntaje motor de la escala UHDRS. Igualmente, se ha mostrado que la degeneración del caudado no solo se correlaciona con el rendimiento total de la escala UHDRS – TMS, sino también con dominios específicos de la misma, incluidos el grado de corea y el deterioro de los movimientos oculares (Coppen et al., 2018; Galvez et al., 2018). De forma similar, algunas investigaciones longitudinales han demostrado que el declive progresivo del volumen del caudado se correlaciona con el desempeño motor evaluado con la escala UHDRS – TMS al inicio del estudio (Domínguez et al., 2013, 2016). Cabe señalar que, en contraste con estos estudios longitudinales, aquí calculamos la correlación longitudinal de la tasa de cambio del volumen del caudado y del puntaje obtenido con la escala UHDRS – TMS, evaluada durante el mismo período (16 meses), por lo que nuestras correlaciones longitudinales mantienen una correspondencia del cambio ocurrido a largo plazo en ambas mediciones.

Por otra parte, se ha descrito que en la EH se presenta una lateralización de la atrofia cortical, la cual es más evidente del lado izquierdo del cerebro. Se ha reportado que en la fase preclínica de la EH, la pérdida de materia gris cortical y estriatal es bilateral y que después en la fase clínica temprana se lateraliza al hemisferio izquierdo (Minkova et al., 2017, 2018; Mühlau et al., 2007; Rosas et al., 2001), pero en fases sintomáticas avanzadas progresa nuevamente a una atrofia bilateral (Lambrecq et al., 2013; Vonsattel et al., 2008). Aunque en nuestro estudio, la muestra de pacientes se encontraba en fase I y II de la enfermedad (fase manifiesta temprana) no se observó un patrón lateralizado de atrofia cortical evaluado por volumetría o grosor cortical. Sin embargo, en las correlaciones se identificó un mayor impacto de la atrofia cortical del hemisferio izquierdo sobre el estatus funcional y motor de los pacientes. A este respecto, se ha reportado una mayor susceptibilidad del hemisferio izquierdo al proceso neurodegenerativo, lo cual se ha vinculado a déficits motores lateralizados (Klöppel et al., 2015). Por ejemplo, se han reportado asociaciones entre déficits en la integración visomotora y la atrofia de la corteza somatosensorial izquierda (Say et al., 2011); y correlaciones entre un menor rendimiento en pruebas de control visuomotor y atrofia temporo-occipital, disminución en la actividad BOLD de la corteza fusiforme y mayor actividad en el cerebelo izquierdo (Wolf et al., 2014). Por lo tanto, se infiere que la lateralización de la atrofia cortical, si bien no fue observada en el presente estudio, sí mostró un mayor impacto sobre el estatus clínico de los pacientes con EH.

5.6. Correlación transversales y longitudinales del estatus cognitivo y el volumen cortical y subcortical en pacientes con EH

Las correlaciones transversales entre el estatus cognitivo y el volumen de estructuras subcorticales mostraron una relación positiva entre el desempeño cognitivo obtenido con la escala MoCA y el volumen de la amígdala bilateral. Inicialmente, en nuestro estudio se identificó atrofia amigdalina entre controles y pacientes con EH, al igual que se reportó en otros estudios con pacientes en fase pre y sintomática (Ahveninen et al., 2018; Dogan et al., 2013; Douaud et al., 2006; Kipps et al., 2007; van den Bogaard et al., 2011). Esto sugiere que la amígdala es una región susceptible a la neurodegeneración en esta patología, pero su atrofia se ha asociado principalmente con alteraciones psiquiátricas como depresión y ansiedad (Adolphs, 2000; Ahveninen et al.,

2018; Fine & Blair, 2000). Sin embargo, cabe notar que otros estudios han mostrado que el volumen de la amígdala muestra una correlación con un bajo rendimiento cognitivo en pruebas de habilidades visomotoras, con disminución en la velocidad de procesamiento, así como con déficits en reconocimiento de emociones en pacientes con EH pre y sintomáticos (Ahveninen et al., 2018; Kipps et al., 2007; Stout et al., 2011). Esto respalda parcialmente la relación de la atrofia amigdalina con funciones cognitivas en pacientes en fase sintomática como nuestros resultados lo sugieren.

A nivel cortical, en el análisis transversal se observó una correlación positiva entre el estatus cognitivo y el volumen cortical de áreas temporo-parietales y algunas regiones frontales, mostrando una relación mayor con la atrofia del hemisferio izquierdo. Previos reportes indican cierta dominancia de la correlación de puntajes de pruebas cognitivas con alteraciones funcionales del hemisferio izquierdo. Por ejemplo, se ha reportado una menor conectividad funcional entre el putamen derecho y la corteza frontal superior izquierda durante la ejecución de tareas de memoria de trabajo en pacientes con EH perimanifiesta (cerca del inicio clínico de la EH) (Wolf et al., 2008; Wolf, Vasic, Schönfeldt-Lecuona, Ecker, & Landwehrmeyer, 2009).

En general, debido a la granularidad de la prueba de MoCA, no se identificaron correlaciones delimitadas a una sola región cortical o a regiones corticales de un solo lóbulo cerebral. Debido a esto, abordajes posteriores que se pretenden realizar conllevarán al realizar análisis de correlación entre todos los dominios de la escala de MoCA y el volumen de materia gris cortical y subcortical para identificar asociaciones específicas entre el estatus cognitivo y patrones de degeneración cerebral.

Para el caso del abordaje longitudinal, el deterioro cognitivo se correlacionó con la atrofia progresiva en la corteza frontal superior (corteza prefrontal, área motora suplementaria y área premotora) y la corteza paracentral (corteza motora primaria y sensoriomotora). Lo anterior, coincide con estudios transversales que muestran cambios volumétricos y morfométricos de las regiones frontales y paracentrales superiores que correlacionaron con alteraciones cognitivas evaluadas con la escala UHDRS (Aylward et al., 1997; Harrington et al., 2014; Kassubek, Juengling, Ecker, & Landwehrmeyer, 2005; Rosas et al., 2005, 2008). Estos hallazgos morfométricos se relacionan con otros reportes en los que se encontró una correlación entre un bajo rendimiento cognitivo y

alteraciones de la conectividad estructural y funcional en regiones frontoparietales, estriado-frontales y cortico-corticales en pacientes con EH (Hasselbalch et al., 1992; Kuwert et al., 1990; Poudel et al., 2014; Rosas et al., 2010; Sax et al., 1996; Tanahashi et al., 1985). En particular, reportes de IRM funcional reportaron actividad BOLD reducida en regiones frontales superiores, tanto en estado de reposo (Domínguez et al., 2017; Poudel et al., 2014) como durante la realización de tareas cognitivas (Kim et al., 2004; Wolf, Vasic, Schönfeldt-Lecuona, Ecker, & Landwehrmeyer, 2009). Además, alteraciones de la conectividad funcional en estudios longitudinales mostraron que la red fronto-estriatal, en la que se incluye la corteza prefrontal, se correlacionó con déficits ejecutivos en pacientes con EH pre y sintomática (Domínguez et al., 2017; Wolf et al., 2011).

En conjunto, los hallazgos del presente trabajo sugieren que la atrofia progresiva de la corteza frontoparietal superior, junto con el caudado, representan las principales regiones que contribuyen al deterioro clínico longitudinal en nuestra muestra de pacientes con EH. En este sentido, estas áreas cerebrales podrían considerarse como posibles biomarcadores de IRM para predecir y hacer un seguimiento en la progresión de la enfermedad para futuros ensayos clínicos.

5.7. Conclusiones

- En el análisis transversal, el patrón de atrofia cortical se observó en regiones frontoparietales y temporo-occipitales, mientras que la atrofia subcortical se observó en todos los núcleos a excepción del hipocampo. En el análisis longitudinal, el patrón de atrofia cortical se observó en toda la corteza cerebral con mayores reducciones volumétricas en la corteza frontal y parietal superior, mientras que la atrofia subcortical se identificó en caudado, putamen y tálamo.
- En el análisis transversal se observó una correlación bilateral entre el volumen de los núcleos subcorticales (excepto el tálamo) con desempeño en las escalas TFC y UHDRS – TMS y entre el volumen de la amígdala con desempeño en la escala MoCA. Se observó una lateralización de las correlaciones entre las escalas clínicas y la atrofia cortical del hemisferio izquierdo. En el análisis longitudinal la atrofia progresiva del caudado mostró correlación con el desempeño en las escalas TFC y UHDRS – TMS y la corteza frontoparietal superior con el desempeño en la escala MoCA.

5.7.1. Conclusión general

Este estudio mostró nuevas evidencias sobre las diferencias transversales y longitudinales de la cuantificación volumétrica y morfométrica de la corteza cerebral y de los núcleos subcorticales en pacientes con EH en fase manifiesta temprana. Los resultados sugieren que la tasa de cambio de la atrofia volumétrica del núcleo caudado y la corteza frontal superior y paracentral pueden ser un resultado de neuroimagen por IRM adecuado para utilizarse en posteriores ensayos clínicos. Se sugiere que estas regiones podrían emplearse como marcadores de la progresión de la enfermedad y el declive clínico, dada su correlación con el estatus motor, funcional y cognitivo. Finalmente, es importante mencionar que la evaluación de la atrofia de materia gris es sensible a la técnica empleada para cuantificarla. Por lo tanto, se considera que la evaluación estructural se debe realizar utilizando análisis complementarios volumétricos y morfométricos que permitan generar conclusiones más concisas para comprender la fisiopatología de la EH. En general, estos hallazgos representan evidencia base para abordar futuros ensayos clínicos longitudinales y mejorar la comprensión de la progresión anatomopatológica en la EH.

5.8. Limitaciones del estudio

El presente estudio tiene algunas limitaciones que requieren ser consideradas para futuras evaluaciones clínicas y experimentales. La primera limitación del estudio fue el número de sujetos incluidos. Aunque nuestros hallazgos volumétricos están respaldados por previos estudios, los resultados morfométricos longitudinales no se han abordado antes. Por lo tanto, estos hallazgos deben replicarse con un mayor número de sujetos para confirmar los resultados y explorar los cambios en subregiones de los núcleos subcorticales, así como su correlación con el deterioro del estatus clínico (funcional, motor, cognitivo y psiquiátricos).

Una segunda limitación es que, en nuestro estudio longitudinal, solo realizamos dos evaluaciones (Base y Seguimiento). Por lo tanto, únicamente tenemos una cuantificación limitada de la progresión longitudinal de la atrofia cerebral. Se sugiere que se evalúe la atrofia de materia gris en diferentes intervalos temporales y por un periodo más prolongado. Aunque algunos estudios ya se han centrado en realizarlo de esta

manera, es necesario que se describa la atrofia macroestructural usando técnicas complementarias.

Una tercera limitación son las pruebas clínicas empleadas en este estudio. Si bien se usaron evaluaciones clínicas estandarizadas y validadas en pacientes con EH, estas pruebas solo proporcionaron información limitada que impide una evaluación más detallada del deterioro clínico en la EH. Por ello, es necesario utilizar baterías clínicas más extensas que evalúen otros dominios clínico-conductuales para mejorar la comprensión de la relación entre el estatus clínico y la atrofia cerebral.

5.9. Perspectivas del trabajo

Con base en los resultados obtenidos y en las limitaciones planteadas, las perspectivas del presente trabajo son:

- Realizar los análisis volumétricos y morfométricos en corteza cerebral y núcleos subcorticales en una cohorte de pacientes con EH más grande abordando la comparación transversal y longitudinal.
- Utilizar la batería de pruebas neuropsicológicas *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB: <https://www.cambridgecognition.com/cantab>), para poder explorar la presencia de alteraciones en otros dominios conductuales en pacientes con EH.
- Evaluar el perfil neuropsiquiátrico en pacientes con EH, en especial estudiar los cambios que ocurran en la triada de estas alteraciones: irritabilidad, depresión y apatía; sin embargo, también sería de importancia evaluar la prevalencia y progresión de otras alteraciones psiquiátricas que se presentan con menor frecuencia como ansiedad.
- Realizar análisis multimodales que permitan evaluar de forma conjunta la conectividad estructural (DTI) y funcional en la cohorte de pacientes con EH abordando la comparación transversal y longitudinal.
- Para el caso de estudio longitudinal, estudiar los cambios progresivos a diferentes puntos temporales de evaluación (1, 2 y 3 años).

6. Referencias

- Adolphs, R. (2000). Impaired Emotional Declarative Memory Following Unilateral Amygdala Damage. *Learning & Memory*, 7(3), 180–186. <https://doi.org/10.1101/lm.7.3.180>
- Ahveninen, L. M., Stout, J. C., Georgiou-Karistianis, N., Lorenzetti, V., & Glikmann-Johnston, Y. (2018). Reduced amygdala volumes are related to motor and cognitive signs in Huntington's disease: The IMAGE-HD study. *NeuroImage: Clinical*, 18, 881–887. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.03.027>
- Albin, L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1995). *The functional anatomy of disorders of the basal ganglia*. 18(2), 63–64. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(95\)80020-3](https://doi.org/10.1016/0166-2236(95)80020-3)
- Albin, R. L., Reiner, A., Anderson, K. D., Dure IV, L. S., Handelin, B., Balfour, R., Whetsell Jr, W. O., Penney, J. B., & Young, A. B. (1992). Preferential loss of striato-external pallidal projection neurons in presymptomatic Huntington's disease. *Annals of Neurology*, 31(4), 425–430. <https://doi.org/10.1002/ana.410310412>
- Albin, R. L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences*, 12(10), 366–375. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(89\)90074-X](https://doi.org/10.1016/0166-2236(89)90074-X)
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). *Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex*. 9, 357–381. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.09.030186.002041>
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage*, 11(6), 805–821. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>
- Avants, B. B., Tustison, N. J., Wu, J., Cook, P. A., & Gee, J. C. (2011). An Open Source Multivariate Framework for n-Tissue Segmentation with Evaluation on Public Data. *Neuroinformatics*, 9(4), 381–400. <https://doi.org/10.1007/s12021-011-9109-y>
- Aylward, E. H. (2007). Change in MRI striatal volumes as a biomarker in preclinical Huntington's disease. *Brain Research Bulletin*, 72(2–3), 152–158. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2006.10.028>
- Aylward, E. H. (2014). Magnetic resonance imaging striatal volumes: A biomarker for clinical trials in Huntington's disease: MRI STRIATAL VOLUMES. *Movement Disorders*, 29(11), 1429–1433. <https://doi.org/10.1002/mds.26013>
- Aylward, E. H., Codori, A.-M., Barta, P. E., Pearlson, G. D., Harris, G. J., & Brandt, J. (1996). Basal Ganglia Volume and Proximity to Onset in Presymptomatic Huntington Disease. *Archives of Neurology*, 53(12), 1293–1296. <https://doi.org/10.1001/archneur.1996.00550120105023>
- Aylward, E. H., Codori, A.-M., Rosenblatt, A., Sherr, M., Brandt, J., Stine, O. C., Barta, P. E., Pearlson, G. D., & Ross, C. A. (2000). Rate of caudate atrophy in presymptomatic and symptomatic stages of Huntington's disease. *Movement Disorders*, 15(3), 9.
- Aylward, E. H., Li, Q., Stine, O. C., Ranen, N., Sherr, M., Barta, P. E., Bylsma, F. W., Pearlson, G. D., & Ross, C. A. (1997). Longitudinal change in basal ganglia volume in patients with Huntington's disease. *Neurology*, 48(2), 394–399. <https://doi.org/10.1212/WNL.48.2.394>
- Aylward, E. H., Nopoulos, P. C., Ross, C. A., Langbehn, D. R., Pierson, R. K., Mills, J. A., Johnson, H. J., Magnotta, V. A., Juhl, A. R., Paulsen, J. S., & the PREDICT-HD Investigators and Coordinators of the Huntington Study Group. (2011). Longitudinal change in regional brain volumes in prodromal Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(4), 405–410. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.208264>
- Baake, V., Coppen, E. M., van Duijn, E., Dumas, E. M., van den Bogaard, S. J. A., Scahill, R. I., Johnson, H., Leavitt, B., Durr, A., Tabrizi, S. J., Craufurd, D., & Roos, R. A. C. (2018). Apathy and atrophy of subcortical brain structures in Huntington's disease: A two-year follow-up study. *NeuroImage: Clinical*, 19, 66–70. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.03.033>
- Bachoud-Lévi, A.-C., Ferreira, J., Massart, R., Youssov, K., Rosser, A., Busse, M., Craufurd, D., Reilmann, R., De Michele, G., Rae, D., Squitieri, F., Seppi, K., Perrine, C., Scherer-Gagou, C., Audrey, O., Verny, C., & Burgunder, J.-M. (2019). International Guidelines for the Treatment

- of Huntington's Disease. *Frontiers in Neurology*, 10, 710. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00710>
- Ball, T., Rahm, B., Eickhoff, S. B., Schulze-Bonhage, A., Speck, O., & Mutschler, I. (2007). Response Properties of Human Amygdala Subregions: Evidence Based on Functional MRI Combined with Probabilistic Anatomical Maps. *PLOS ONE*, 2(3), e307. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000307>
- Bamford, K. A., Caine, E. D., Kido, D. K., Cox, C., & Shoulson, I. (1995). A prospective evaluation of cognitive decline in early Huntington's disease: Functional and radiographic correlates. *Neurology*, 45(10), 1867–1873. <https://doi.org/10.1212/wnl.45.10.1867>
- Bates, G. P., Dorsey, R., Gusella, J. F., Hayden, M. R., Kay, C., Leavitt, B. R., Nance, M., Ross, C. A., Scahill, R. I., Wetzel, R., Wild, E. J., & Tabrizi, S. J. (2015). Huntington disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(1), 15005. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.5>
- Behrens, T. E. J., Johansen-Berg, H., Woolrich, M. W., Smith, S. M., Wheeler-Kingshott, C. A. M., Boulby, P. A., Barker, G. J., Sillery, E. L., Sheehan, K., Ciccarelli, O., Thompson, A. J., Brady, J. M., & Matthews, P. M. (2003). Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nature Neuroscience*, 6(7), 750–757. <https://doi.org/10.1038/nn1075>
- Beste, C., Konrad, C., Saft, C., Ukas, T., Andrich, J., Pfliegerer, B., Hausmann, M., & Falkenstein, M. (2009). Alterations in voluntary movement execution in Huntington's disease are related to the dominant motor system: Evidence from event-related potentials. *Experimental Neurology*, 216(1), 148–157. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.11.018>
- Bezdicek, O., Majerova, V., Novak, M., Nikolai, T., Ruzicka, E., & Roth, J. (2013). Validity of the Montreal Cognitive Assessment in the Detection of Cognitive Dysfunction in Huntington's Disease. *Applied Neuropsychology: Adult*, 20(1), 33–40. <https://doi.org/10.1080/09084282.2012.670158>
- Biomarkers Definitions Working Group. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 69(3), 89–95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
- Bora, E., Velakoulis, D., & Walterfang, M. (2016). Social cognition in Huntington's disease: A meta-analysis. *Behavioural Brain Research* *SreeTestContent1*, 297, 131–140. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.10.001>
- Bunner, K. D., & Rebec, G. V. (2016). Corticostriatal Dysfunction in Huntington's Disease: The Basics. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 317–317. PubMed. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00317>
- Calabresi, P., Picconi, B., Tozzi, A., Ghiglieri, V., & Di Filippo, M. (2014). Direct and indirect pathways of basal ganglia: A critical reappraisal. *Nature Neuroscience*, 17(8), 1022–1030. <https://doi.org/10.1038/nn.3743>
- Calder, A. J., Keane, J., Young, A. W., Lawrence, A. D., Mason, S., & Barker, R. A. (2010). The relation between anger and different forms of disgust: Implications for emotion recognition impairments in Huntington's disease. *Neuropsychologia*, 48(9), 2719–2729. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.05.019>
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed). L. Erlbaum Associates.
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, 112(1), 155–159. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.112.1.155>
- Coppen, E. M., Grond, J. van der, Hafkemeijer, A., Barkey Wolf, J. J. H., & Roos, R. A. C. (2018). Structural and functional changes of the visual cortex in early Huntington's disease. *Human Brain Mapping*, 39(12), 4776–4786. <https://doi.org/10.1002/hbm.24322>
- Coppen, E. M., Jacobs, M., van den Berg-Huysmans, A. A., van der Grond, J., & Roos, R. A. C. (2018). Grey matter volume loss is associated with specific clinical motor signs in Huntington's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 46, 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.11.001>

- Coppen, E. M., Jacobs, M., van der Zwaan, K. F., Middelkoop, H. A. M., & Roos, R. A. C. (2019). Visual Object Perception in Premanifest and Early Manifest Huntington's Disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 34(8), 1320–1328. <https://doi.org/10.1093/arclin/acz002>
- Craufurd, D., & Snowden, J. (2002). Neuropsychological and neuropsychiatric aspects of Huntington's Disease. In *Huntington's disease* (3rd ed, pp. 63–94). Oxford University Press.
- Cudkovicz, M., & Kowall, N. W. (1990). Degeneration of pyramidal projection neurons in Huntington's disease cortex. *Annals of Neurology*, 27(2), 200–204. <https://doi.org/10.1002/ana.410270217>
- Cummings, J. L., & Cunningham, K. (1992). Obsessive-compulsive disorder in Huntington's disease. *Biological Psychiatry*, 31(3), 263–270. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(92\)90049-6](https://doi.org/10.1016/0006-3223(92)90049-6)
- Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). *Cortical Surface-Based Analysis*. 9(2), 179–94. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0395>
- Davies, S. W., Turmaine, M., Cozens, B. A., DiFiglia, M., Sharp, A. H., Ross, C. A., Scherzinger, E., Wanker, E. E., Mangiarini, L., & Bates, G. P. (1997). Formation of Neuronal Intranuclear Inclusions Underlies the Neurological Dysfunction in Mice Transgenic for the HD Mutation. *Cell*, 90(3), 537–548. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80513-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80513-9)
- de la Monte, S. M., Vonsattel, J.-P., & Richardson, E. P. (1988). Morphometric Demonstration of Atrophic Changes in the Cerebral Cortex, White Matter, and Neostriatum in Huntington's Disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 47(5), 516–525. <https://doi.org/10.1097/00005072-198809000-00003>
- De Paepe, A. E., Sierpowska, J., Garcia-Gorro, C., Martinez-Horta, S., Perez-Perez, J., Kulisevsky, J., Rodriguez-Dechicha, N., Vaquer, I., Subira, S., Calopa, M., Muñoz, E., Santacruz, P., Ruiz-Idiago, J., Mareca, C., de Diego-Balaguer, R., & Camara, E. (2019). White matter cortico-striatal tracts predict apathy subtypes in Huntington's disease. *NeuroImage: Clinical*, 24, 101965. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101965>
- De Rooij, K. E., Dorsman, J. C., Smoor, M. A., Den Dunnen, J. T., & Van Ommen, G.-J. B. (1996). Subcellular Localization of the Huntington's Disease Gene Product in Cell Lines by Immunofluorescence and Biochemical Subcellular Fractionation. *Human Molecular Genetics*, 5(8), 1093–1099. <https://doi.org/10.1093/hmg/5.8.1093>
- Deng, Y. P., Albin, R. L., Penney, J. B., Young, A. B., Anderson, K. D., & Reiner, A. (2004). Differential loss of striatal projection systems in Huntington's disease: A quantitative immunohistochemical study. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 27(3), 143–164. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2004.02.005>
- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., Hyman, B. T., Albert, M. S., & Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, 31(3), 968–980. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>
- Deyts, C., Galan-Rodriguez, B., Martin, E., Bouveyron, N., Roze, E., Charvin, D., Caboche, J., & Bétuing, S. (2009). Dopamine D2 Receptor Stimulation Potentiates PolyQ-Huntingtin-Induced Mouse Striatal Neuron Dysfunctions via Rho/ROCK-II Activation. *PLoS ONE*, 4(12), e8287. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008287>
- Díaz-Hernández, M., Valera, A. G., Morán, M. A., Gómez-Ramos, P., Alvarez-Castelao, B., Castaño, J. G., Hernández, F., & Lucas, J. J. (2006). Inhibition of 26S proteasome activity by huntingtin filaments but not inclusion bodies isolated from mouse and human brain. *Journal of Neurochemistry*, 98(5), 1585–1596. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03968.x>
- DiFiglia, M., Sapp, E., Chase, K. O., Davies, S. W., Bates, G. P., Vonsattel, J. P., & Aronin, N. (1997). Aggregation of Huntingtin in Neuronal Intranuclear Inclusions and Dystrophic Neurites in Brain. *Science*, 277(5334), 1990–1993. <https://doi.org/10.1126/science.277.5334.1990>
- DiProspero, N. A., Chen, E.-Y., Charles, V., Plomann, M., Kordower, J. H., & Tagle, D. A. (2004). Early changes in Huntington's disease patient brains involve alterations in cytoskeletal and synaptic elements. *Journal of Neurocytology*, 33(5), 517–533. <https://doi.org/10.1007/s11068-004-0514-8>

- Djousse, L., Knowlton, B., Cupples, L. A., Marder, K., Shoulson, I., & Myers, R. H. (2002). Weight loss in early stage of Huntington's disease. *Neurology*, 59(9), 1325–1330. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000031791.10922.cf>
- Dogan, I., Eickhoff, S. B., Schulz, J. B., Shah, N. J., Laird, A. R., Fox, P. T., & Reetz, K. (2013). Consistent Neurodegeneration and Its Association with Clinical Progression in Huntington's Disease: A Coordinate-Based Meta-Analysis. *Neurodegenerative Diseases*, 12(1), 23–35. <https://doi.org/10.1159/000339528>
- Domínguez D, J. F., Egan, G. F., Gray, M. A., Poudel, G. R., Churchyard, A., Chua, P., Stout, J. C., & Georgiou-Karistianis, N. (2013). Multi-Modal Neuroimaging in Premanifest and Early Huntington's Disease: 18 Month Longitudinal Data from the IMAGE-HD Study. *PLoS ONE*, 8(9), e74131. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074131>
- Domínguez D, J. F., Poudel, G., Stout, J. C., Gray, M., Chua, P., Borowsky, B., Egan, G. F., & Georgiou-Karistianis, N. (2017). Longitudinal changes in the fronto-striatal network are associated with executive dysfunction and behavioral dysregulation in Huntington's disease: 30 months IMAGE-HD data. *Cortex*, 92, 139–149. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.04.001>
- Domínguez D, J. F., Stout, J. C., Poudel, G., Churchyard, A., Chua, P., Egan, G. F., & Georgiou-Karistianis, N. (2016). Multimodal imaging biomarkers in premanifest and early Huntington's disease: 30-month IMAGE-HD data. *British Journal of Psychiatry*, 208(6), 571–578. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.156588>
- Dong, Z., Andrews, T., Xie, C., & Yokoo, T. (2015). Advances in MRI Techniques and Applications. *BioMed Research International*, 2015, 139043–139043. PubMed. <https://doi.org/10.1155/2015/139043>
- Douaud, G., Gaura, V., Ribeiro, M.-J., Lethimonnier, F., Maroy, R., Verny, C., Krystkowiak, P., Damier, P., Bachoud-Levi, A.-C., Hantraye, P., & Remy, P. (2006). Distribution of grey matter atrophy in Huntington's disease patients: A combined ROI-based and voxel-based morphometric study. *NeuroImage*, 32(4), 1562–1575. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.05.057>
- Duff, K., Paulsen, J. S., Beglinger, L. J., Langbehn, D. R., & Stout, J. C. (2007). Psychiatric Symptoms in Huntington's Disease before Diagnosis: The Predict-HD Study. *Biological Psychiatry*, 62(12), 1341–1346. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.11.034>
- Duff, K., Paulsen, J. S., Beglinger, L. J., Langbehn, D. R., Wang, C., Stout, J. C., Ross, C. A., Aylward, E., Carlozzi, N. E., Queller, S., & Group, P.-H. I. of the H. (2010). "Frontal" Behaviors Before the Diagnosis of Huntington's Disease and Their Relationship to Markers of Disease Progression: Evidence of Early Lack of Awareness. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 22(2), 196–207. <https://doi.org/10.1176/jnp.2010.22.2.196>
- Eskildsen, S. F., Coupé, P., Fonov, V., Manjón, J. V., Leung, K. K., Guizard, N., Wassef, S. N., Østergaard, L. R., & Collins, D. L. (2012). BEaST: Brain extraction based on nonlocal segmentation technique. *NeuroImage*, 59(3), 2362–2373. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.012>
- Espinoza, F. A., Turner, J. A., Vergara, V. M., Miller, R. L., Mennigen, E., Liu, J., Misiura, M. B., Ciarochi, J., Johnson, H. J., Long, J. D., Bockholt, H. J., Magnotta, V. A., Paulsen, J. S., & Calhoun, V. D. (2018). Whole-Brain Connectivity in a Large Study of Huntington's Disease Gene Mutation Carriers and Healthy Controls. *Brain Connectivity*, 8(3), 166–178. <https://doi.org/10.1089/brain.2017.0538>
- Faria, A. V., Ratnanather, J. T., Tward, D. J., Lee, D. S., van den Noort, F., Wu, D., Brown, T., Johnson, H., Paulsen, J. S., Ross, C. A., Younes, L., & Miller, M. I. (2016). Linking white matter and deep gray matter alterations in premanifest Huntington disease. *NeuroImage: Clinical*, 11, 450–460. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.02.014>
- Feigin, A., Leenders, K. L., Moeller, J. R., Missimer, J., Kuenig, G., Spetsieris, P., Antonini, A., & Eidelberg, D. (2001). *Metabolic Network Abnormalities in Early Huntington's Disease: An [18F]FDG PET Study*. 42(11), 1591–1595.
- Ferrante, R., Kowall, N., & Richardson, E. (1991). Proliferative and degenerative changes in striatal spiny neurons in Huntington's disease: A combined study using the section-Golgi method and

- calbindin D28k immunocytochemistry. *The Journal of Neuroscience*, 11(12), 3877. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.11-12-03877.1991>
- Fine, C., & Blair, R. J. R. (2000). The cognitive and emotional effects of amygdala damage. *Neurocase*, 6(6), 435–450. <https://doi.org/10.1080/13554790008402715>
- Fischl, B. (2004). Automatically Parcellating the Human Cerebral Cortex. *Cerebral Cortex*, 14(1), 11–22. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhg087>
- Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the Thickness of the Human Cerebral Cortex from Magnetic Resonance Images. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(20), 11050–11055. <https://doi.org/10.1073/pnas.200033797>
- Fischl, B., Liu, A., & Dale, A. M. (2001). Automated manifold surgery: Constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20(1), 70–80. <https://doi.org/10.1109/42.906426>
- Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., van der Kouwe, A., Killiany, R., Kennedy, D., Klaveness, S., Montillo, A., Makris, N., Rosen, B., & Dale, A. M. (2002). Whole Brain Segmentation. *Neuron*, 33(3), 341–355. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00569-X](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00569-X)
- Fischl, B., Sereno, M. I., & Dale, A. M. (1999). *Cortical Surface-Based Analysis*. 9(2), 195–207. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0396>
- Fischl, B., Sereno, M. I., Tootell, R. B. H., & Dale, A. M. (1999). *High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface*. 8(4), 272–84. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1999\)8:4<272::AID-HBM10>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1999)8:4<272::AID-HBM10>3.0.CO;2-4)
- Fukutani, Y., Kobayashi, K., Nakamura, I., Watanabe, K., Isaki, K., & Cairns, N. J. (1995). Neurons, intracellular and extracellular neurofibrillary tangles in subdivisions of the hippocampal cortex in normal ageing and Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 200(1), 57–60. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(95\)12083-G](https://doi.org/10.1016/0304-3940(95)12083-G)
- Fusco, F. R., Zuccato, C., Tartari, M., Martorana, A., De March, Z., Giampa, C., Cattaneo, E., & Bernardi, G. (2003). Co-localization of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and wild-type huntingtin in normal and quinolinic acid-lesioned rat brain. *European Journal of Neuroscience*, 18(5), 1093–1102. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02844.x>
- Galvez, V., Ramírez-García, G., Hernandez-Castillo, C. R., Bayliss, L., Díaz, R., Lopez-Titla, M. M., Campos-Romo, A., & Fernandez-Ruiz, J. (2018). Extrastriatal degeneration correlates with deficits in the motor domain subscales of the UHDRS. *Journal of the Neurological Sciences*, 385, 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.11.040>
- Gamer, M., Zurowski, B., & Büchel, C. (2010). Different amygdala subregions mediate valence-related and attentional effects of oxytocin in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(20), 9400. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000985107>
- Gauthier, L. R., Charrin, B. C., Borrell-Pagès, M., Dompierre, J. P., Rangone, H., Cordelières, F. P., De Mey, J., MacDonald, M. E., Leßmann, V., Humbert, S., & Saudou, F. (2004). Huntingtin Controls Neurotrophic Support and Survival of Neurons by Enhancing BDNF Vesicular Transport along Microtubules. *Cell*, 118(1), 127–138. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.06.018>
- Gervais, F. G., Singaraja, R., Xanthoudakis, S., Gutekunst, C.-A., Leavitt, B. R., Metzler, M., Hackam, A. S., Tam, J., Vaillancourt, J. P., Houtzager, V., Rasper, D. M., Roy, S., Hayden, M. R., & Nicholson, D. W. (2002). Recruitment and activation of caspase-8 by the Huntingtin-interacting protein Hip-1 and a novel partner Hip1. *Nature Cell Biology*, 4(2), 95–105. <https://doi.org/10.1038/ncb735>
- Gibbons, R. D., Hedeker, D. R., & Davis, J. M. (1993). *Estimation of Effect Size From a Series of Experiments Involving Paired Comparisons*. 18(3), 271–279. <https://doi.org/10.3102/10769986018003271>
- Gluhm, S., Goldstein, J., Brown, D., Van Liew, C., Gilbert, P. E., & Corey-Bloom, J. (2013). Usefulness of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in Huntington's disease: MoCA in Huntington's Disease. *Movement Disorders*, 28(12), 1744–1747. <https://doi.org/10.1002/mds.25578>

- Goffredo, D., Rigamonti, D., Tartari, M., De Micheli, A., Verderio, C., Matteoli, M., Zuccato, C., & Cattaneo, E. (2002). Calcium-dependent Cleavage of Endogenous Wild-type Huntingtin in Primary Cortical Neurons. *Journal of Biological Chemistry*, 277(42), 39594–39598. <https://doi.org/10.1074/jbc.C200353200>
- Goldman-Rakic, P. S., Cools, A. R., & Srivastava, K. (1996). The Prefrontal Landscape: Implications of Functional Architecture for Understanding Human Mentation and the Central Executive [and Discussion]. *Philosophical Transactions: Biological Sciences*, 351(1346), 1445–1453. JSTOR.
- Graveland, G., Williams, R., & DiFiglia, M. (1985). Evidence for degenerative and regenerative changes in neostriatal spiny neurons in Huntington's disease. *Science*, 227(4688), 770. <https://doi.org/10.1126/science.3155875>
- Gutekunst, C.-A., Li, S.-H., Yi, H., Ferrante, R. J., Li, X.-J., & Hersch, S. M. (1998). The Cellular and Subcellular Localization of Huntingtin-Associated Protein 1 (HAP1): Comparison with Huntingtin in Rat and Human. *The Journal of Neuroscience*, 18(19), 7674. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-19-07674.1998>
- Gutekunst, C.-A., Li, S.-H., Yi, H., Mulroy, J. S., Kuemmerle, S., Jones, R., Rye, D., Ferrante, R. J., Hersch, S. M., & Li, X.-J. (1999). Nuclear and Neuropil Aggregates in Huntington's Disease: Relationship to Neuropathology. *The Journal of Neuroscience*, 19(7), 2522–2534. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-07-02522.1999>
- Haber, S. N. (2016). Corticostriatal circuitry. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 18(1), 15.
- Halliday, G. M., McRitchie, D. A., Macdonald, V., Double, K. L., Trent, R. J., & McCusker, E. (1998). Regional Specificity of Brain Atrophy in Huntington's Disease. *Experimental Neurology*, 154(2), 663–672. <https://doi.org/10.1006/exnr.1998.6919>
- Harrington, D. L., Liu, D., Smith, M. M., Mills, J. A., Long, J. D., Aylward, E. H., Paulsen, J. S., & PREDICT-HD Investigators Coordinators of the Huntington Study Group. (2014). Neuroanatomical correlates of cognitive functioning in prodromal Huntington disease. *Brain and Behavior*, 4(1), 29–40. <https://doi.org/10.1002/brb3.185>
- Harris, G. J., Aylward, E. H., Peyser, C. E., Pearlson, G. D., Brandt, J., Roberts-Twillie, J. V., Barta, P. E., & Folstein, S. E. (1996). Single Photon Emission Computed Tomographic Blood Flow and Magnetic Resonance Volume Imaging of Basal Ganglia in Huntington's Disease. *Archives of Neurology*, 53(4), 316–324. <https://doi.org/10.1001/archneur.1996.00550040044013>
- Harris, G. J., Pearlson, G. D., Peyser, C. E., Aylward, E. H., Roberts, J., Barta, P. E., Chase, G. A., & Folstein, S. E. (1992). Putamen volume reduction on magnetic resonance imaging exceeds caudate changes in mild Huntington's disease. *Annals of Neurology*, 31(1), 69–75. <https://doi.org/10.1002/ana.410310113>
- Hasselbalch, S. G., Oberg, G., Sorensen, S. A., Andersen, A. R., Waldemar, G., Schmidt, J. F., Fenger, K., & Paulson, O. B. (1992). Reduced regional cerebral blood flow in Huntington's disease studied by SPECT. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 55(11), 1018–1023. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.11.1018>
- Hedreen, J. C., Peyser, C. E., Folstein, S. E., & Ross, C. A. (1991). Neuronal loss in layers V and VI of cerebral cortex in Huntington's disease. *Neuroscience Letters*, 133(2), 257–261. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(91\)90583-F](https://doi.org/10.1016/0304-3940(91)90583-F)
- Heinsen, H., Strik, M., Bauer, M., Luther, K., Ulmar, G., Gangnus, D., Jungkunz, G., Eisenmengers, W., & Götz, M. (1994). Cortical and striatal neurone number in Huntington's disease. *Acta Neuropathologica*, 88(4), 320–333. <https://doi.org/10.1007/BF00310376>
- Henley, S. M. D., Wild, E. J., Hobbs, N. Z., Frost, C., MacManus, D. G., Barker, R. A., Fox, N. C., & Tabrizi, S. J. (2009). Whole-brain atrophy as a measure of progression in premanifest and early Huntington's disease. *Movement Disorders*, 24(6), 932–936. <https://doi.org/10.1002/mds.22485>
- Hersch, S. M., Rosas, H. D., & Ferrante, R. J. (2004). Neuropathology and Pathophysiology of Huntington's Disease. In *Movement Disorders* (3rd ed.). McGraw-Hill.
- Hobbs, N. Z., Barnes, J., Frost, C., Henley, S. M. D., Wild, E. J., Macdonald, K., Barker, R. A., Scahill, R. I., Fox, N. C., & Tabrizi, S. J. (2010). Onset and Progression of Pathologic Atrophy in

- Huntington Disease: A Longitudinal MR Imaging Study. *American Journal of Neuroradiology*, 31(6), 1036–1041. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2018>
- Hobbs, N. Z., Henley, S. M. D., Ridgway, G. R., Wild, E. J., Barker, R. A., Scahill, R. I., Barnes, J., Fox, N. C., & Tabrizi, S. J. (2010). The progression of regional atrophy in premanifest and early Huntington's disease: A longitudinal voxel-based morphometry study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(7), 756–763. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.190702>
- Hobbs, Nicola Z., Cole, J. H., Farmer, R. E., Rees, E. M., Crawford, H. E., Malone, I. B., Roos, R. A. C., Sprengelmeyer, R., Durr, A., Landwehrmeyer, B., Scahill, R. I., Tabrizi, S. J., & Frost, C. (2013). Evaluation of multi-modal, multi-site neuroimaging measures in Huntington's disease: Baseline results from the PADDINGTON study. *NeuroImage: Clinical*, 2, 204–211. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2012.12.001>
- Hoffner, G., Island, M.-L., & Djian, P. (2005). Purification of neuronal inclusions of patients with Huntington's disease reveals a broad range of N-terminal fragments of expanded huntingtin and insoluble polymers. *Journal of Neurochemistry*, 95(1), 125–136. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03348.x>
- Hogarth, P., Kayson, E., Kiebertz, K., Marder, K., Oakes, D., Rosas, D., Shoulson, I., Wexler, N. S., Young, A. B., Zhao, H., the United States-Venezuela Huntington's Disease Collaborative Research Group, & the Huntington Study Group. (2005). Interrater agreement in the assessment of motor manifestations of Huntington's disease. *Movement Disorders*, 20(3), 293–297. <https://doi.org/10.1002/mds.20332>
- Holtbernd, F., Tang, C. C., Feigin, A., Dhawan, V., Ghilardi, M. F., Paulsen, J. S., Guttman, M., & Eidelberg, D. (2016). Longitudinal Changes in the Motor Learning-Related Brain Activation Response in Presymptomatic Huntington's Disease. *PLOS ONE*, 11(5), e0154742. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154742>
- Huntington, G. (1872). *On chorea*. 26, 320–321.
- Huntington Study Group. (1996). *Unified Huntington's disease rating scale: Reliability and consistency*. 11, 136–142. <https://doi.org/10.1002/mds.870110204>
- Huntington's Disease Collaborative Research Group. (1993). A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*, 72(6), 971–983. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90585-E](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90585-E)
- Jackson, M., Gentleman, S., Lennox, G., Ward, L., Gray, T., Randall, K., Morrell, K., & Lowe, J. (1995). The cortical neuritic pathology of Huntington's disease. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 21(1), 18–26. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.1995.tb01024.x>
- Jenkins, B. G., Andreassen, O. A., Dedeoglu, A., Leavitt, B., Hayden, M., Borchelt, D., Ross, C. A., Ferrante, R. J., & Beal, M. F. (2005). Effects of CAG repeat length, HTT protein length and protein context on cerebral metabolism measured using magnetic resonance spectroscopy in transgenic mouse models of Huntington's disease. *Journal of Neurochemistry*, 95(2), 553–562. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03411.x>
- Johnson, E. B., Ziegler, G., Penny, W., Rees, G., Tabrizi, S. J., Scahill, R. I., & Gregory, S. (2019). *Dynamics of cortical degeneration over a decade in Huntington's Disease* (Preprint No. 537977). Neuroscience. <https://doi.org/10.1101/537977>
- Johri, A., Chandra, A., & Flint Beal, M. (2013). PGC-1 α , mitochondrial dysfunction, and Huntington's disease. *Neurodegeneration*, 2, 37–46. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.04.016>
- Jones, A. L. (1999). The localization and interactions of huntingtin. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 354(1386), 1021–1027. <https://doi.org/10.1098/rstb.1999.0454>
- Juenemann, K., Weisse, C., Reichmann, D., Kaether, C., Calkhoven, C. F., & Schilling, G. (2011). Modulation of Mutant Huntingtin N-Terminal Cleavage and Its Effect on Aggregation and Cell Death. *Neurotoxicity Research*, 20(2), 120–133. <https://doi.org/10.1007/s12640-010-9227-6>
- Kassubek, J., Juengling, F. D., Ecker, D., & Landwehrmeyer, G. B. (2005). Thalamic Atrophy in Huntington's Disease Co-varies with Cognitive Performance: A Morphometric MRI Analysis. *Cerebral Cortex*, 15(6), 846–853. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh185>

- Kim, H. F., & Hikosaka, O. (2015). Parallel basal ganglia circuits for voluntary and automatic behaviour to reach rewards. *Brain*, *138*(7), 1776–1800. <https://doi.org/10.1093/brain/awv134>
- Kim, H., Kim, J., Possin, K. L., Winer, J., Geschwind, M. D., Xu, D., & Hess, C. P. (2017). Surface-based morphometry reveals caudate subnuclear structural damage in patients with premotor Huntington disease. *Brain Imaging and Behavior*, *11*(5), 1365–1372. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9616-4>
- Kim, J.-S., Reading, S. A. J., Brashers-Krug, T., Calhoun, V. D., Ross, C. A., & Pearlson, G. D. (2004). Functional MRI study of a serial reaction time task in Huntington's disease. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *131*(1), 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.03.002>
- Kim, M., Lee, H.-S., LaForet, G., McIntyre, C., Martin, E. J., Chang, P., Kim, T. W., Williams, M., Reddy, P. H., Tagle, D., Boyce, F. M., Won, L., Heller, A., Aronin, N., & DiFiglia, M. (1999). Mutant Huntingtin Expression in Clonal Striatal Cells: Dissociation of Inclusion Formation and Neuronal Survival by Caspase Inhibition. *The Journal of Neuroscience*, *19*(3), 964–973. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-03-00964.1999>
- Kipps, C. M., Duggins, A. J., McCusker, E. A., & Calder, A. J. (2007). Disgust and Happiness Recognition Correlate with Anteroventral Insula and Amygdala Volume Respectively in Preclinical Huntington's Disease. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *19*(7), 1206–1217. <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.7.1206>
- Kirkwood, S. C., Siemers, E., Viken, R., Hodes, M. E., Conneally, P. M., Christian, J. C., & Foroud, T. (2002a). Longitudinal personality changes among presymptomatic Huntington disease gene carriers. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *15*(3), 192–197.
- Kirkwood, S. C., Siemers, E., Viken, R. J., Hodes, M. E., Conneally, P. M., Christian, J. C., & Foroud, T. (2002b). Evaluation of psychological symptoms among presymptomatic HD gene carriers as measured by selected MMPI scales. *Journal of Psychiatric Research*, *36*(6), 377–382. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(02\)00054-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(02)00054-7)
- Klöppel, S., Gregory, S., Scheller, E., Minkova, L., Razi, A., Durr, A., Roos, R. A. C., Leavitt, B. R., Papoutsi, M., Landwehrmeyer, G. B., Reilmann, R., Borowsky, B., Johnson, H., Mills, J. A., Owen, G., Stout, J., Scahill, R. I., Long, J. D., Rees, G., & Tabrizi, S. J. (2015). Compensation in Preclinical Huntington's Disease: Evidence From the Track-On HD Study. *EBioMedicine*, *2*(10), 1420–1429. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.08.002>
- Kuwert, T., Lange, H. W., Langen, K.-J., Herzog, H., Aulich, A., & Feinendegen, L. E. (1990). CORTICAL AND SUBCORTICAL GLUCOSE CONSUMPTION MEASURED BY PET IN PATIENTS WITH HUNTINGTON'S DISEASE. *Brain*, *113*(5), 1405–1423. <https://doi.org/10.1093/brain/113.5.1405>
- Lakra, P., Aditi, K., & Agrawal, N. (2019). Peripheral Expression of Mutant Huntingtin is a Critical Determinant of Weight Loss and Metabolic Disturbances in Huntington's Disease. *Scientific Reports*, *9*(1), 10127. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46470-8>
- Lambrecq, V., Langbour, N., Guehl, D., Bioulac, B., Burbaud, P., & Rotge, J.-Y. (2013). Evolution of brain gray matter loss in Huntington's disease: A meta-analysis. *European Journal of Neurology*, *20*(2), 315–321. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03854.x>
- Lanciego, J. L., Luquin, N., & Obeso, J. A. (2012). Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *2*(12), a009621–a009621. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009621>
- Lange, H., Thörner, G., Hopf, A., & Schröder, K. F. (1976). Morphometric studies of the neuropathological changes in choreatic diseases. *Journal of the Neurological Sciences*, *28*(4), 401–425. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(76\)90114-3](https://doi.org/10.1016/0022-510X(76)90114-3)
- Lanska, D. J., Lanska, M. J., Lavine, L., & Schoenberg, B. S. (1988). Conditions Associated With Huntington's Disease at Death: A Case-Control Study. *Archives of Neurology*, *45*(8), 878–880. <https://doi.org/10.1001/archneur.1988.00520320068017>
- Lara, M. A., & Navarrete, L. (2012). *Detección de depresión en mujeres embarazadas mexicanas con la CES-D*. *35*(1), 57–62.
- Le Gras, S., Keime, C., Anthony, A., Lotz, C., De Longprez, L., Brouillet, E., Cassel, J.-C., Bouillier, A.-L., & Merienne, K. (2017). Altered enhancer transcription underlies Huntington's disease

- striatal transcriptional signature. *Scientific Reports*, 7, 42875–42875. PubMed. <https://doi.org/10.1038/srep42875>
- Lenglet, C., Abosch, A., Yacoub, E., De Martino, F., Sapiro, G., & Harel, N. (2012). Comprehensive in vivo Mapping of the Human Basal Ganglia and Thalamic Connectome in Individuals Using 7T MRI. *PLOS ONE*, 7(1), e29153. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029153>
- Levy, R., & Dubois, B. (2005). Apathy and the Functional Anatomy of the Prefrontal Cortex–Basal Ganglia Circuits. *Cerebral Cortex*, 16(7), 916–928. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj043>
- Li, S.-H., Cheng, A. L., Zhou, H., Lam, S., Rao, M., Li, H., & Li, X.-J. (2002). Interaction of Huntington Disease Protein with Transcriptional Activator Sp1. *Molecular and Cellular Biology*, 22(5), 1277–1287. <https://doi.org/10.1128/MCB.22.5.1277-1287.2002>
- Li, S.-H., Schilling, G., Young, W. S., Li, X.-., Margolis, R. L., Stine, O. C., Wagster, M. V., Abbott, M. H., Franz, M. L., Ranen, N. G., Folstein, S. E., Hedreen, J. C., & Ross, C. A. (1993). Huntington's disease gene (IT15) is widely expressed in human and rat tissues. *Neuron*, 11(5), 985–993. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(93\)90127-D](https://doi.org/10.1016/0896-6273(93)90127-D)
- Macdonald, V., Halliday, G. M., Trent, R. J., & McCusker, E. A. (1997). Significant loss of pyramidal neurons in the angular gyrus of patients with Huntington's disease. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 23(6), 492–495. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.1997.tb01326.x>
- Maltby, J., Dale, M., Underwood, M., Simpson, J., & the REGISTRY investigators of the European Huntington's Disease Network. (2017). Irritability in Huntington's Disease: Factor Analysis of Snaith's Irritability Scale. *Movement Disorders Clinical Practice*, 4(3), 342–348. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12424>
- Manjón, J. V., & Coupé, P. (2016). volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System. *Frontiers in Neuroinformatics*, 10(30), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fninf.2016.00030>
- Manjón, J. V., Coupé, P., Martí-Bonmatí, L., Collins, D. L., & Robles, M. (2010). Adaptive non-local means denoising of MR images with spatially varying noise levels: Spatially Adaptive Nonlocal Denoising. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 31(1), 192–203. <https://doi.org/10.1002/jmri.22003>
- Mann, D. M. A., Oliver, R., & Snowden, J. S. (1993). The topographic distribution of brain atrophy in Huntington's disease and progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathologica*, 85(5). <https://doi.org/10.1007/BF00230496>
- Martin, D. D. O., Ladha, S., Ehrnhoefer, D. E., & Hayden, M. R. (2015). Autophagy in Huntington disease and huntingtin in autophagy. *Trends in Neurosciences*, 38(1), 26–35. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.09.003>
- Martindale, D., Hackam, A., Wieczorek, A., Ellerby, L., Wellington, C., McCutcheon, K., Singaraja, R., Kazemi-Esfarjani, P., Devon, R., Kim, S. U., Bredesen, D. E., Tufaro, F., & Hayden, M. R. (1998). Length of huntingtin and its polyglutamine tract influences localization and frequency of intracellular aggregates. *Nature Genetics*, 18(2), 150–154. <https://doi.org/10.1038/ng0298-150>
- Matsui, J. T., Vaidya, J. G., Johnson, H. J., Magnotta, V. A., Long, J. D., Mills, J. A., Lowe, M. J., Sakaie, K. E., Rao, S. M., Smith, M. M., & Paulsen, J. S. (2014). Diffusion weighted imaging of prefrontal cortex in prodromal huntington's disease: DWI of PFC in Prodromal HD. *Human Brain Mapping*, 35(4), 1562–1573. <https://doi.org/10.1002/hbm.22273>
- Matsumoto, R., Nair, D. R., LaPresto, E., Bingaman, W., Shibasaki, H., & Lüders, H. O. (2006). Functional connectivity in human cortical motor system: A cortico-cortical evoked potential study. *Brain*, 130(1), 181–197. <https://doi.org/10.1093/brain/awl257>
- McColgan, P., Gregory, S., Seunarine, K. K., Razi, A., Papoutsis, M., Johnson, E., Durr, A., Roos, R. A. C., Leavitt, B. R., Holmans, P., Scahill, R. I., Clark, C. A., Rees, G., Tabrizi, S. J., Coleman, A., Decolongo, J., Fan, M., Petkau, T., Jauffret, C., ... Crawford, D. (2018). Brain Regions Showing White Matter Loss in Huntington's Disease Are Enriched for Synaptic and Metabolic Genes. *Biological Psychiatry*, 83(5), 456–465. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.10.019>
- Melkani, G. C. (2016). Huntington's Disease-Induced Cardiac Disorders Affect Multiple Cellular Pathways. *Reactive Oxygen Species (Apex, N.C.)*, 2(5), 325–338. <https://doi.org/10.20455/ros.2016.859>

- Middleton, F. (2000). Basal ganglia and cerebellar loops: Motor and cognitive circuits. *Brain Research Reviews*, 31(2–3), 236–250. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(99\)00040-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(99)00040-5)
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (2000). Basal ganglia and cerebellar loops: Motor and cognitive circuits. *Brain Research Reviews*, 31(2), 236–250. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(99\)00040-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(99)00040-5)
- Minkova, L., Gregory, S., Scahill, R. I., Abdulkadir, A., Kaller, C. P., Peter, J., Long, J. D., Stout, J. C., Reilmann, R., Roos, R. A., Durr, A., Leavitt, B. R., Tabrizi, S. J., & Klöppel, S. (2018). Cross-sectional and longitudinal voxel-based grey matter asymmetries in Huntington's disease. *NeuroImage: Clinical*, 17, 312–324. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.10.023>
- Minkova, L., Habich, A., Peter, J., Kaller, C. P., Eickhoff, S. B., & Klöppel, S. (2017). Gray matter asymmetries in aging and neurodegeneration: A review and meta-analysis. *Human Brain Mapping*, 38(12), 5890–5904. <https://doi.org/10.1002/hbm.23772>
- Montoya, A., Pelletier, M., Menear, M., Duplessis, E., Richer, F., & Lepage, M. (2006). Episodic memory impairment in Huntington's disease: A meta-analysis. *Neuropsychologia*, 44(10), 1984–1994. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.015>
- Morley, J. F., Brignull, H. R., Weyers, J. J., & Morimoto, R. I. (2002). The threshold for polyglutamine-expansion protein aggregation and cellular toxicity is dynamic and influenced by aging in *Caenorhabditis elegans*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(16), 10417. <https://doi.org/10.1073/pnas.152161099>
- Morris, J. S., Buchel, C., & Dolan, R. J. (2001). Parallel Neural Responses in Amygdala Subregions and Sensory Cortex during Implicit Fear Conditioning. *NeuroImage*, 13(6), 1044–1052. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0721>
- Mühlau, M., Gaser, C., Wohlschläger, A. M., Weindl, A., Städtler, M., Valet, M., Zimmer, C., Kassubek, J., & Peinemann, A. (2007). Striatal gray matter loss in Huntington's disease is leftward biased. *Movement Disorders*, 22(8), 1169–1173. <https://doi.org/10.1002/mds.21137>
- Müller, H.-P., Huppertz, H.-J., Dreyhaupt, J., Ludolph, A. C., Tabrizi, S. J., Roos, R. A. C., Durr, A., Landwehrmeyer, G. B., & Kassubek, J. (2019). Combined cerebral atrophy score in Huntington's disease based on atlas-based MRI volumetry: Sample size calculations for clinical trials. *Parkinsonism & Related Disorders*, 63, 179–184. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.02.004>
- Nambu, A. (2011). Somatotopic Organization of the Primate Basal Ganglia. *Frontiers in Neuroanatomy*, 5. <https://doi.org/10.3389/fnana.2011.00026>
- Nambu, A., Tokuno, H., Hamada, I., Kita, H., Imanishi, M., Akazawa, T., Ikeuchi, Y., & Hasegawa, N. (2000). Excitatory Cortical Inputs to Pallidal Neurons Via the Subthalamic Nucleus in the Monkey. *Journal of Neurophysiology*, 84(1), 289–300. <https://doi.org/10.1152/jn.2000.84.1.289>
- Nasir, J., Floresco, S. B., O'Kusky, J. R., Diewert, V. M., Richman, J. M., Zeisler, J., Borowski, A., Marth, J. D., Phillips, A. G., & Hayden, M. R. (1995). Targeted disruption of the Huntington's disease gene results in embryonic lethality and behavioral and morphological changes in heterozygotes. *Cell*, 81(5), 811–823. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90542-1](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90542-1)
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bäckström, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment: MOCA: A BRIEF SCREENING TOOL FOR MCI. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Nelson, A. B., & Kreitzer, A. C. (2014). Reassessing Models of Basal Ganglia Function and Dysfunction. *Annual Review of Neuroscience*, 37(1), 117–135. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-013916>
- Nithianantharajah, J., & Hannan, A. J. (2013). Dysregulation of synaptic proteins, dendritic spine abnormalities and pathological plasticity of synapses as experience-dependent mediators of cognitive and psychiatric symptoms in Huntington's disease. *Dendritic Spine Plasticity in Brain Disorders*, 251, 66–74. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.05.043>
- Nopoulos, P. C., Aylward, E. H., Ross, C. A., Johnson, H. J., Magnotta, V. A., Juhl, A. R., Pierson, R. K., Mills, J., Langbehn, D. R., & Paulsen, J. S. (2010). Cerebral cortex structure in prodromal

- Huntington disease. *Neurobiology of Disease*, 40(3), 544–554. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2010.07.014>
- Novak, M. J. U., Seunarine, K. K., Gibbard, C. R., McColgan, P., Draganski, B., Friston, K., Clark, C. A., & Tabrizi, S. J. (2015). Basal ganglia-cortical structural connectivity in Huntington's disease: Basal Ganglia-Cortical Connections in HD. *Human Brain Mapping*, 36(5), 1728–1740. <https://doi.org/10.1002/hbm.22733>
- Novak, M. J. U., Warren, J. D., Henley, S. M. D., Draganski, B., Frackowiak, R. S., & Tabrizi, S. J. (2012). Altered brain mechanisms of emotion processing in pre-manifest Huntington's disease. *Brain*, 135(4), 1165–1179. <https://doi.org/10.1093/brain/aws024>
- Ortega, Z., & Lucas, J. J. (2014). Ubiquitin-proteasome system involvement in Huntington's disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2014.00077>
- Padowski, J. M., Weaver, K. E., Richards, T. L., Laurino, M. Y., Samii, A., Aylward, E. H., & Conley, K. E. (2014). Neurochemical correlates of caudate atrophy in Huntington's disease: Neurochemical Correlates of Caudate Atrophy. *Movement Disorders*, 29(3), 327–335. <https://doi.org/10.1002/mds.25801>
- Papoutsis, M., Labuschagne, I., Tabrizi, S. J., & Stout, J. C. (2014). The cognitive burden in Huntington's disease: Pathology, phenotype, and mechanisms of compensation: The Cognitive Burden in Hd. *Movement Disorders*, 29(5), 673–683. <https://doi.org/10.1002/mds.25864>
- Patenaude, B., Smith, S. M., Kennedy, D. N., & Jenkinson, M. (2011). A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *NeuroImage*, 56(3), 907–922. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.046>
- Paulsen, J. S. (2011). Cognitive Impairment in Huntington Disease: Diagnosis and Treatment. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 11(5), 474–483. <https://doi.org/10.1007/s11910-011-0215-x>
- Paulsen, J. S., Hayden, M., Stout, J. C., Langbehn, D. R., Aylward, E., Ross, C. A., Guttman, M., Nance, M., Kiebertz, K., Oakes, D., Shoulson, I., Kayson, E., Johnson, S., Penziner, E., & Predict-HD Investigators of the Huntington Study Group. (2006). Preparing for Preventive Clinical Trials: The Predict-HD Study. *Archives of Neurology*, 63(6), 883–890. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.6.883>
- Paulsen, J. S., Langbehn, D. R., Stout, J. C., Aylward, E., Ross, C. A., Nance, M., Guttman, M., Johnson, S., MacDonald, M., Beglinger, L. J., Duff, K., Kayson, E., Biglan, K., Shoulson, I., Oakes, D., Hayden, M., & The Predict-HD Investigators and Coordinators of the Huntington Study Group. (2008). Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: The Predict-HD study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(8), 874–880. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.128728>
- Paulsen, J. S., Nehl, C., Hoth, K. F., Kanz, J. E., Benjamin, M., Conybeare, R., McDowell, B., & Turner, B. (2005). Depression and Stages of Huntington's Disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 17(4), 496–502. <https://doi.org/10.1176/jnp.17.4.496>
- Paulsen, J. S., Ready, R. E., Hamilton, J. M., Mega, M. S., & Cummings, J. L. (2001). *Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease*. 71(3), 310–314. <https://doi.org/doi:10.1136/jnnp.71.3.310>
- Paulsen, J. S., Wang, C., Duff, K., Barker, R., Nance, M., Beglinger, L., Moser, D., Williams, J. K., Simpson, S., Langbehn, D., van Kammen, D. P., & the PREDICT-HD Investigators of the Huntington Study Group. (2010). Challenges assessing clinical endpoints in early Huntington disease: Clinical Endpoints in Early Huntington Disease. *Movement Disorders*, 25(15), 2595–2603. <https://doi.org/10.1002/mds.23337>
- Peinemann, A., Schuller, S., Pohl, C., Jahn, T., Weindl, A., & Kassubek, J. (2005). Executive dysfunction in early stages of Huntington's disease is associated with striatal and insular atrophy: A neuropsychological and voxel-based morphometric study. *Journal of the Neurological Sciences*, 239(1), 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.07.007>
- Penney, J. B., Vonsattel, J.-P., Macdonald, M. E., Gusella, J. F., & Myers, R. H. (1997). CAG repeat number governs the development rate of pathology in Huntington's disease. *Annals of Neurology*, 41(5), 689–692. <https://doi.org/10.1002/ana.410410521>

- Plotkin, J. L., & Surmeier, D. J. (2015). Corticostriatal synaptic adaptations in Huntington's disease. *Current Opinion in Neurobiology*, 33, 53–62. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.01.020>
- Poudel, G. R., Stout, J. C., Domínguez D, J. F., Salmon, L., Churchyard, A., Chua, P., Georgiou-Karistianis, N., & Egan, G. F. (2014). White matter connectivity reflects clinical and cognitive status in Huntington's disease. *Neurobiology of Disease*, 65, 180–187. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.01.013>
- Radloff, L. S. (1977). The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement*, 1(3), 385–401. <https://doi.org/10.1177/014662167700100306>
- Reetz, K., Costa, A. S., Mirzazade, S., Lehmann, A., Juzek, A., Rakowicz, M., Boguslawska, R., Schöls, L., Linnemann, C., Mariotti, C., Grisoli, M., Dürr, A., van de Warrenburg, B. P., Timmann, D., Pandolfo, M., Bauer, P., Jacobi, H., Hauser, T.-K., Klockgether, T., ... the Ataxia Study Group Investigators. (2013). Genotype-specific patterns of atrophy progression are more sensitive than clinical decline in SCA1, SCA3 and SCA6. *Brain*, 136(3), 905–917. <https://doi.org/10.1093/brain/aws369>
- Reilmann, R., & Schubert, R. (2017). Chapter 18—Motor outcome measures in Huntington disease clinical trials. In A. S. Feigin & K. E. Anderson (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 144, pp. 209–225). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801893-4.00018-3>
- Reuter, M., & Fischl, B. (2011). Avoiding asymmetry-induced bias in longitudinal image processing. *NeuroImage*, 57(1), 19–21. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.076>
- Reuter, M., Rosas, H. D., & Fischl, B. (2010). Highly accurate inverse consistent registration: A robust approach. *NeuroImage*, 53(4), 1181–1196. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.020>
- Reuter, M., Schmansky, N. J., Rosas, H. D., & Fischl, B. (2012). Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *NeuroImage*, 61(4), 1402–1418. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.084>
- Richfield, E. K., & Herkenham, M. (1994). Selective vulnerability in Huntington's disease: Preferential loss of cannabinoid receptors in lateral globus pallidus. *Annals of Neurology*, 36(4), 577–584. <https://doi.org/10.1002/ana.410360406>
- Rigamonti, D., Bauer, J. H., De-Fraja, C., Conti, L., Sipione, S., Sciorati, C., Clementi, E., Hackam, A., Hayden, M. R., Li, Y., Cooper, J. K., Ross, C. A., Govoni, S., Vincenz, C., & Cattaneo, E. (2000). Wild-Type Huntingtin Protects from Apoptosis Upstream of Caspase-3. *The Journal of Neuroscience*, 20(10), 3705–3713. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-10-03705.2000>
- Rigamonti, D., Sipione, S., Goffredo, D., Zuccato, C., Fossale, E., & Cattaneo, E. (2001). Huntingtin's Neuroprotective Activity Occurs via Inhibition of Procaspase-9 Processing. *Journal of Biological Chemistry*, 276(18), 14545–14548. <https://doi.org/10.1074/jbc.C100044200>
- Risacher, S. L., Shen, L., West, J. D., Kim, S., McDonald, B. C., Beckett, L. A., Harvey, D. J., Jack, C. R., Weiner, M. W., & Saykin, A. J. (2010). Longitudinal MRI atrophy biomarkers: Relationship to conversion in the ADNI cohort. *Neurobiology of Aging*, 31(8), 1401–1418. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.029>
- Rizzolatti, G., Luppino, G., & Matelli, M. (1998). The organization of the cortical motor system: New concepts. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 106(4), 283–296. [https://doi.org/10.1016/S0013-4694\(98\)00022-4](https://doi.org/10.1016/S0013-4694(98)00022-4)
- Rizzolatti, Giacomo, & Luppino, G. (2001). The Cortical Motor System. *Neuron*, 31(6), 889–901. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00423-8](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00423-8)
- Rodriguez-Blazquez, C., Forjaz, M. J., & Martinez-Martin, P. (2017). Rating Scales in Movement Disorders. In C. Falup-Pecurariu, J. Ferreira, P. Martinez-Martin, & K. R. Chaudhuri (Eds.), *Movement Disorders Curricula* (pp. 65–75). Springer Vienna. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1628-9_8
- Roos, R. A., Pruyt, J. F., de Vries, J., & Bots, G. T. (1985). Neuronal distribution in the putamen in Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 48(5), 422–425. <https://doi.org/10.1136/jnnp.48.5.422>
- Rosas, H. D., Goodman, J., Chen, Y. I., Jenkins, B. G., Kennedy, D. N., Makris, N., Patti, M., Seidman, L. J., Beal, M. F., & Koroshetz, W. J. (2001). Striatal volume loss in HD as measured by MRI

- and the influence of CAG repeat. *Neurology*, 57(6), 1025. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.6.1025>
- Rosas, H. D., Hevelone, N. D., Zaleta, A. K., Greve, D. N., Salat, D. H., & Fischl, B. (2005). Regional cortical thinning in preclinical Huntington disease and its relationship to cognition. *Neurology*, 65(5), 745–747. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000174432.87383.87>
- Rosas, H. D., Koroshetz, W. J., Chen, Y. I., Skeuse, C., Vangel, M., Cudkovicz, M. E., Caplan, K., Marek, K., Seidman, L. J., Makris, N., Jenkins, B. G., & Goldstein, J. M. (2003). *Evidence for more widespread cerebral pathology in early HD*. 60(10), 1615–1620. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000065888.88988.6E>
- Rosas, H. D., Lee, S. Y., Bender, A. C., Zaleta, A. K., Vangel, M., Yu, P., Fischl, B., Pappu, V., Onorato, C., Cha, J.-H., Salat, D. H., & Hersch, S. M. (2010). Altered white matter microstructure in the corpus callosum in Huntington's disease: Implications for cortical "disconnection." *NeuroImage*, 49(4), 2995–3004. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.015>
- Rosas, H. D., Liu, A. K., Hersch, S., Glessner, M., Ferrante, R. J., & Salat, D. H. (2002). *CME Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease*. 58, 695–701.
- Rosas, H. D., Reuter, M., Doros, G., Lee, S. Y., Triggs, T., Malarick, K., Fischl, B., Salat, D. H., & Hersch, S. M. (2011). A tale of two factors: What determines the rate of progression in Huntington's disease? A longitudinal MRI study. *Movement Disorders*, 26(9), 1691–1697. <https://doi.org/10.1002/mds.23762>
- Rosas, H. D., Salat, D. H., Lee, S. Y., Zaleta, A. K., Pappu, V., Fischl, B., Greve, D., Hevelone, N., & Hersch, S. M. (2008). Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: Complexity and heterogeneity. *Brain*, 131(4), 1057–1068. <https://doi.org/10.1093/brain/awn025>
- Rosenblatt, A., Liang, K.-Y., Zhou, H., Abbott, M. H., Gourley, L. M., Margolis, R. L., Brandt, J., & Ross, C. A. (2006). The association of CAG repeat length with clinical progression in Huntington disease. *Neurology*, 66(7), 1016–1020. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000204230.16619.d9>
- Ross, C. A., Aylward, E. H., Wild, E. J., Langbehn, D. R., Long, J. D., Warner, J. H., Scahill, R. I., Leavitt, B. R., Stout, J. C., Paulsen, J. S., Reilmann, R., Unschuld, P. G., Wexler, A., Margolis, R. L., & Tabrizi, S. J. (2014). Huntington disease: Natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nature Reviews Neurology*, 10(4), 204–216. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.24>
- Ross, C. A., & Tabrizi, S. J. (2011a). Huntington's disease: From molecular pathogenesis to clinical treatment. *The Lancet Neurology*, 10(1), 83–98. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70245-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70245-3)
- Ross, C. A., & Tabrizi, S. J. (2011b). Huntington's disease: From molecular pathogenesis to clinical treatment. *The Lancet Neurology*, 10(1), 83–98. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70245-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70245-3)
- Rowe, K. C., Paulsen, J. S., Langbehn, D. R., Duff, K., Beglinger, L. J., Wang, C., O'Rourke, J. J. F., Stout, J. C., Moser, D. J., & PREDICT-HD Investigators of the Huntington Study Group. (2010). Self-paced timing detects and tracks change in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology*, 24(4), 435–442. <https://doi.org/10.1037/a0018905>
- Rubinsztein, D. C., Leggo, J., Coles, R., Almqvist, E., Biancalana, V., Cassiman, J.-J., Chotai, K., Craufurd, D., Curtis, A., Curtis, D., Davidson, M. J., Differ, A.-M., Dode, C., Dodge, A., Frontali, M., Ranen, N. G., Stine, C., Sherr, M., Abbott, M. H., ... Hayden, M. R. (1996). Phenotypic Characterization of Individuals with 30-40 CAG Repeats in the Huntington Disease (HD) Gene Reveals HD Cases with 36 Repeats and Apparently Normal Elderly Individuals with 36-39 Repeats. *Am. J. Hum. Genet.*, 7.
- Sandman, C. A., Head, K., Muftuler, L. T., Su, L., Buss, C., & Davis, E. Poggi. (2014). Shape of the basal ganglia in preadolescent children is associated with cognitive performance. *NeuroImage*, 99, 93–102. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.05.020>
- Sapp, E., Ge, P., Aizawa, H., Bird, E., Penney, J., Young, A. B., Vonsattel, J.-P., & DiFiglia, M. (1995). Evidence for a preferential loss of enkephalin immunoreactivity in the external globus pallidus

- in low grade Huntington's disease using high resolution image analysis. *Neuroscience*, 64(2), 397–404. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)00427-7](https://doi.org/10.1016/0306-4522(94)00427-7)
- Sapp, E., Schwarz, C., Chase, K., Bhide, P. G., Young, A. B., Penney, J., Vonsattel, J. P., Aronin, N., & DiFiglia, M. (1997a). *Huntingtin localization in brains of normal and Huntington's disease patients*. 42, 604–12.
- Sapp, E., Schwarz, C., Chase, K., Bhide, P. G., Young, A. B., Penney, J., Vonsattel, J. P., Aronin, N., & DiFiglia, M. (1997b). Huntingtin localization in brains of normal and Huntington's disease patients. *Annals of Neurology*, 42(4), 604–612. <https://doi.org/10.1002/ana.410420411>
- Sari, Y. (2011). Huntington's Disease: From Mutant Huntingtin Protein to Neurotrophic Factor Therapy. *International Journal of Biomedical Science : IJBS*, 7(2), 89–100. PubMed.
- Sax, D. S., Powsner, R., Kim, A., Tilak, S., Bhatia, R., Cupples, L. A., & Myers, R. H. (1996). Evidence of cortical metabolic dysfunction in early Huntington's disease by single-photon-emission computed tomography. *Movement Disorders*, 11(6), 671–677. <https://doi.org/10.1002/mds.870110612>
- Say, M. J., Jones, R., Scahill, R. I., Dumas, E. M., Coleman, A., Santos, R. C. D., Justo, D., Campbell, J. C., Queller, S., & Shores, E. A. (2011). Visuomotor integration deficits precede clinical onset in Huntington's disease. *Neuropsychologia*, 49(2), 264–270. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.11.016>
- Segonne, F., Pacheco, J., & Fischl, B. (2007). Geometrically Accurate Topology-Correction of Cortical Surfaces Using Nonseparating Loops. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 26(4), 518–529. <https://doi.org/10.1109/TMI.2006.887364>
- Shoulson, I., Kurlan, R., & Rubin, A. (1989). Assessment of functional capacity in neurodegenerative movement disorders: Huntington's disease as a prototype. In *Quantification of Neurological Deficit* (pp. 271–283). Butterworths.
- Shoulson, I., & Fahn, S. (1979). Huntington disease. *Neurology*, 29(1), 1. <https://doi.org/10.1212/WNL.29.1.1>
- Sieradzan, K. A., & Mann, D. M. A. (2001). The selective vulnerability of nerve cells in Huntington's disease. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 27(1), 1–21. <https://doi.org/10.1046/j.0305-1846.2001.00299.x>
- Small, S. A., Nava, A. S., Perera, G. M., Delapaz, R., & Stern, Y. (2000). Evaluating the function of hippocampal subregions with high-resolution MRI in Alzheimer's disease and aging. *Microscopy Research and Technique*, 51(1), 101–108. [https://doi.org/10.1002/1097-0029\(20001001\)51:1<101::AID-JEMT11>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1097-0029(20001001)51:1<101::AID-JEMT11>3.0.CO;2-H)
- Smith, M. M., Mills, J. A., Epping, E. A., Westervelt, H. J., & Paulsen, J. S. (2012). Depressive symptom severity is related to poorer cognitive performance in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology*, 26(5), 664–669. <https://doi.org/10.1037/a0029218>
- Smith, S. M., De Stefano, N., Jenkinson, M., & Matthews, P. M. (2001). Normalized Accurate Measurement of Longitudinal Brain Change: *Journal of Computer Assisted Tomography*, 25(3), 466–475. <https://doi.org/10.1097/00004728-200105000-00022>
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Johansen-Berg, H., Bannister, P. R., De Luca, M., Drobnjak, I., Flitney, D. E., Niazy, R. K., Saunders, J., Vickers, J., Zhang, Y., De Stefano, N., Brady, J. M., & Matthews, P. M. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*, 23, S208–S219. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.051>
- Smith, S. M., Zhang, Y., Jenkinson, M., Chen, J., Matthews, P. M., Federico, A., & De Stefano, N. (2002). Accurate, Robust, and Automated Longitudinal and Cross-Sectional Brain Change Analysis. *NeuroImage*, 17(1), 479–489. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1040>
- Snell, R. G., MacMillan, J. C., Cheadle, J. P., Fenton, I., Lazarou, L. P., Davies, P., MacDonald, M. E., Gusella, J. F., Harper, P. S., & Shaw, D. J. (1993). *Relationship between trinucleotide repeat expansion and phenotypic variation in Huntington's disease*. 4, 393–397. <https://doi.org/10.1038/ng0893-393>
- Snowden, J. S. (2017). The Neuropsychology of Huntington's Disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 32(7), 876–887. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx086>

- Steffan, J. S., Kazantsev, A., Spasic-Boskovic, O., Greenwald, M., Zhu, Y.-Z., Gohler, H., Wanker, E. E., Bates, G. P., Housman, D. E., & Thompson, L. M. (2000). The Huntington's disease protein interacts with p53 and CREB-binding protein and represses transcription. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *97*(12), 6763–6768. <https://doi.org/10.1073/pnas.100110097>
- Stout, J. C., Paulsen, J. S., Queller, S., Solomon, A. C., Whitlock, K. B., Campbell, J. C., Carlozzi, N., Duff, K., Beglinger, L. J., Langbehn, D. R., Johnson, S. A., Biglan, K. M., Aylward, E. H., & The PREDICT-HD Investigators and Coordinators of the Huntington Study Group. (2011). Neurocognitive signs in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology*, *25*(1), 1–14. <https://doi.org/10.1037/a0020937>
- Strange, P. G. (1993). Dopamine receptors in the basal ganglia: Relevance to parkinson's disease. *Movement Disorders*, *8*(3), 263–270. <https://doi.org/10.1002/mds.870080303>
- Strong, T. V., Tagle, D. A., Valdes, J. M., Elmer, L. W., Boehm, K., Swaroop, M., Kaatz, K. W., Collins, F. S., & Albin, R. L. (1993). Widespread expression of the human and rat Huntington's disease gene in brain and nonneural tissues. *5*, 259–265. <https://doi.org/doi:10.1038/ng1193-259>
- Symms, M., Jäger, H. R., Schmierer, K., & Yousry, T. A. (2004). A review of structural magnetic resonance neuroimaging. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *75*(9), 1235. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.032714>
- Tabrizi, S. J., Langbehn, D. R., Leavitt, B. R., Roos, R. A., Durr, A., Craufurd, D., Kennard, C., Hicks, S. L., Fox, N. C., Scahill, R. I., Borowsky, B., Tobin, A. J., Rosas, H. D., Johnson, H., Reilmann, R., Landwehrmeyer, B., & Stout, J. C. (2009). Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: Cross-sectional analysis of baseline data. *The Lancet Neurology*, *8*(9), 791–801. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70170-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70170-X)
- Tabrizi, S. J., Reilmann, R., Roos, R. A., Durr, A., Leavitt, B., Owen, G., Jones, R., Johnson, H., Craufurd, D., Hicks, S. L., Kennard, C., Landwehrmeyer, B., Stout, J. C., Borowsky, B., Scahill, R. I., Frost, C., & Langbehn, D. R. (2012). Potential endpoints for clinical trials in premanifest and early Huntington's disease in the TRACK-HD study: Analysis of 24 month observational data. *The Lancet Neurology*, *11*(1), 42–53. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70263-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70263-0)
- Tabrizi, S. J., Scahill, R. I., Durr, A., Roos, R. A., Leavitt, B. R., Jones, R., Landwehrmeyer, G. B., Fox, N. C., Johnson, H., Hicks, S. L., Kennard, C., Craufurd, D., Frost, C., Langbehn, D. R., Reilmann, R., & Stout, J. C. (2011). Biological and clinical changes in premanifest and early stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: The 12-month longitudinal analysis. *The Lancet Neurology*, *10*(1), 31–42. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70276-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70276-3)
- Tabrizi, S. J., Scahill, R. I., Owen, G., Durr, A., Leavitt, B. R., Roos, R. A., Borowsky, B., Landwehrmeyer, B., Frost, C., Johnson, H., Craufurd, D., Reilmann, R., Stout, J. C., & Langbehn, D. R. (2013). Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: Analysis of 36-month observational data. *The Lancet Neurology*, *12*(7), 637–649. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70088-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70088-7)
- Tanahashi, N., Meyer, J. S., Ishikawa, Y., Kandula, P., Mortel, K. F., Rogers, R. L., Gandhi, S., & Walker, M. (1985). Cerebral Blood Flow and Cognitive Testing Correlate in Huntington's Disease. *Archives of Neurology*, *42*(12), 1169–1175. <https://doi.org/10.1001/archneur.1985.04060110051015>
- Tang, X., Ross, C. A., Johnson, H., Paulsen, J. S., Younes, L., Albin, R. L., Ratnanather, J. T., & Miller, M. I. (2018). Regional subcortical shape analysis in premanifest Huntington's disease. *Human Brain Mapping*, *40*(5), 1419–1433. <https://doi.org/10.1002/hbm.24456>
- Tecuapetla, F., Jin, X., Lima, S. Q., & Costa, R. M. (2016). Complementary Contributions of Striatal Projection Pathways to Action Initiation and Execution. *Cell*, *166*(3), 703–715. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.06.032>
- Thibaut, T. A., Anderson, R. T., & Smith, D. M. (2018). A common mechanism of proteasome impairment by neurodegenerative disease-associated oligomers. *Nature Communications*, *9*(1), 1097. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03509-0>

- Thompson, J. C., Harris, J., Sollom, A. C., Stopford, C. L., Howard, E., Snowden, J. S., & Craufurd, D. (2012). Longitudinal Evaluation of Neuropsychiatric Symptoms in Huntington's Disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 24(1), 53–60. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.11030057>
- Thu, D. C. V., Oorschot, D. E., Tippett, L. J., Nana, A. L., Hogg, V. M., Synek, B. J., Luthi-Carter, R., Waldvogel, H. J., & Faull, R. L. M. (2010). Cell loss in the motor and cingulate cortex correlates with symptomatology in Huntington's disease. *Brain*, 133(4), 1094–1110. <https://doi.org/10.1093/brain/awq047>
- Torchiano, M. (2017). *Efficient Effect Size Computation*. The Comprehensive R Archive Network. <http://github.com/mtorchiano/effsize/>
- Unschuld, P. G., Liu, X., Shanahan, M., Margolis, R. L., Bassett, S. S., Brandt, J., Schretlen, D. J., Redgrave, G. W., Hua, J., Hock, C., Reading, S. A., van Zijl, P. C. M., Pekar, J. J., & Ross, C. A. (2013). Prefrontal executive function associated coupling relates to Huntington's disease stage. *Cortex*, 49(10), 2661–2673. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.05.015>
- van den Bogaard, S. J. A., Dumas, E. M., Ferrarini, L., Milles, J., van Buchem, M. A., van der Grond, J., & Roos, R. A. C. (2011). Shape analysis of subcortical nuclei in Huntington's disease, global versus local atrophy—Results from the TRACK-HD study. *Journal of the Neurological Sciences*, 307(1–2), 60–68. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.05.015>
- van Duijn, E., Craufurd, D., Hubers, A. A. M., Giltay, E. J., Bonelli, R., Rickards, H., Anderson, K. E., van Walsem, M. R., van der Mast, R. C., Orth, M., Landwehrmeyer, G. B., & the European Huntington's Disease Network Behavioural Phenotype Working Group. (2014). Neuropsychiatric symptoms in a European Huntington's disease cohort (REGISTRY). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 85(12), 1411–1418. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307343>
- Vandenberghe, W., Demaerel, P., Dom, R., & Maes, F. (2009). Diffusion-weighted versus volumetric imaging of the striatum in early symptomatic Huntington disease. *Journal of Neurology*, 256(1), 109–114. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0086-0>
- Velier, J., Kim, M., Schwarz, C., Kim, T. W., Sapp, E., Chase, K., Aronin, N., & DiFiglia, M. (1998). Wild-Type and Mutant Huntingtins Function in Vesicle Trafficking in the Secretory and Endocytic Pathways. *Experimental Neurology*, 152(1), 34–40. <https://doi.org/10.1006/exnr.1998.6832>
- Vidal, R., Caballero, B., Couve, A., & Hetz, C. (2011). Converging Pathways in the Occurrence of Endoplasmic Reticulum (ER) Stress in Huntingtons Disease. *Current Molecular Medicine*, 11(1), 1–12. <https://doi.org/10.2174/156652411794474419>
- Voevodskaya, O., Simmons, A., Nordenskjöld, R., Kullberg, J., Ahlström, H., Lind, L., Wahlund, L.-O., Larsson, E.-M., Westman, E., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2014). The effects of intracranial volume adjustment approaches on multiple regional MRI volumes in healthy aging and Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(264), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00264>
- Vonsattel, J. P. G., & DiFiglia, M. (1998). Huntington Disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 57(5), 369–384. <https://doi.org/10.1097/00005072-199805000-00001>
- Vonsattel, J. P. G., Keller, C., & Pilar Amaya, M. del. (2008). Neuropathology of Huntington's Disease. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 89, pp. 599–618). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(07\)01256-0](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(07)01256-0)
- Vonsattel, J. P. G., Myers, R. H., Stevens, T. J., Ferrante, R. J., Bird, E. D., & Richardson, E. P. (1985). *Neuropathological Classification of Huntington's Disease*. 44(6), 559–577. <https://doi.org/10.1097/00005072-198511000-00003>
- Vrenken, H., Vos, E. K., van der Flier, W. M., Sluimer, I. C., Cover, K. S., Knol, D. L., & Barkhof, F. (2014). Validation of the automated method VIENA: An accurate, precise, and robust measure of ventricular enlargement: Validation of Ventricular Enlargement Measure. *Human Brain Mapping*, 35(4), 1101–1110. <https://doi.org/10.1002/hbm.22237>

- Watkins, L. H. A., Rogers, R. D., Lawrence, A. D., Sahakian, B. J., Rosser, A. E., & Robbins, T. W. (2000). Impaired planning but intact decision making in early Huntington's disease: Implications for specific fronto-striatal pathology. *Neuropsychologia*, 38(8), 1112–1125. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(00\)00028-2](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(00)00028-2)
- Wheeler, V. C., Persichetti, F., McNeil, S. M., Mysore, J. S., Mysore, S. S., MacDonald, M. E., Myers, R. H., Gusella, J. F., Wexler, N. S., & The US Venezuela Collaborative Research Group. (2007). Factors associated with HD CAG repeat instability in Huntington disease. *Journal of Medical Genetics*, 44(11), 695–701. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.050930>
- Wild, E. J., & Tabrizi, S. J. (2014). *Premanifest and Early Huntington's Disease* (Vol. 1). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780199929146.003.0005>
- Winkler, A. M., Kochunov, P., Blangero, J., Almasy, L., Zilles, K., Fox, P. T., Duggirala, R., & Glahn, D. C. (2010). Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies. *NeuroImage*, 53(3), 1135–1146. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.028>
- Wolf, R. C., Sambataro, F., Vasic, N., Depping, M. S., Thomann, P. A., Landwehrmeyer, G. B., Süßmuth, S. D., & Orth, M. (2014). Abnormal resting-state connectivity of motor and cognitive networks in early manifest Huntington's disease. *Psychological Medicine*, 44(15), 3341–3356. <https://doi.org/10.1017/S0033291714000579>
- Wolf, R. C., Sambataro, F., Vasic, N., Schönfeldt-Lecuona, C., Ecker, D., & Landwehrmeyer, B. (2008). Altered frontostriatal coupling in pre-manifest Huntington's disease: Effects of increasing cognitive load. *European Journal of Neurology*, 15(11), 1180–1190. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02253.x>
- Wolf, R. C., Sambataro, F., Vasic, N., Wolf, N. D., Thomann, P. A., Landwehrmeyer, G. B., & Orth, M. (2011). Longitudinal functional magnetic resonance imaging of cognition in preclinical Huntington's disease. *Experimental Neurology*, 231(2), 214–222. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.06.011>
- Wolf, R. C., Vasic, N., Schönfeldt-Lecuona, C., Ecker, D., & Landwehrmeyer, G. B. (2009). Cortical dysfunction in patients with Huntington's disease during working memory performance. *Human Brain Mapping*, 30(1), 327–339. <https://doi.org/10.1002/hbm.20502>
- World Medical Association. (2013). *World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. Bulletin of the World Health Organization*. 310(20), 2191–2194. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
- Younes, L., Ratnanather, J. T., Brown, T., Aylward, E., Nopoulos, P., Johnson, H., Magnotta, V. A., Paulsen, J. S., Margolis, R. L., Albin, R. L., Miller, M. I., Ross, C. A., & PREDICT-HD Investigators and Coordinators of the Huntington Study Group. (2014). Regionally selective atrophy of subcortical structures in prodromal HD as revealed by statistical shape analysis. *Human Brain Mapping*, 35(3), 792–809. <https://doi.org/10.1002/hbm.22214>
- Young, A. B., Penney, J. B., Starosta-Rubinstein, S., Markel, D. S., Berent, S., Giordani, B., Ehrenkaufer, R., Jewett, D., & Hichwa, R. (1986). PET scan investigations of Huntington's disease: Cerebral metabolic correlates of neurological features and functional decline. *Annals of Neurology*, 20(3), 296–303. <https://doi.org/10.1002/ana.410200305>
- Zeitlin, S., Liu, J.-P., Chapman, D. L., Papaioannou, V. E., & Efstratiadis, A. (1995). *Increased apoptosis and early embryonic lethality in mice nullizygous for the Huntington's disease gene homologue*. 11, 155–163. <https://doi.org/10.1038/ng1095-155>
- Zuccato, C., & Cattaneo, E. (2014). Huntington's Disease. In G. R. Lewin & B. D. Carter (Eds.), *Neurotrophic Factors* (Vol. 220, pp. 357–409). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-45106-5_14
- Zuccato, C., Ciammola, A., Rigamonti, D., Leavitt, B. R., Goffredo, D., Conti, L., MacDonald, M. E., Friedlander, R. M., Silani, V., Hayden, M. R., Timmusk, T., Sipione, S., & Cattaneo, E. (2001). Loss of Huntingtin-Mediated BDNF Gene Transcription in Huntington's Disease. *Science, New Series*, 293(5529), 493–498.

7. ANEXOS

7.1. Anexo 1. Cuestionario para la exploración de las características demográficas

Información demográfica, clínica y de estilo de vida.

ID: _____

Sexo: _____

Fecha de nacimiento: _____

Lugar de nacimiento: _____

Lugar actual de residencia: _____ Tiempo en la actual residencia: _____

Escolaridad: _____

Ocupación actual: _____ Tiempo en la actual ocupación: _____

Estado civil: _____

Número de hijos: _____

Edad a la que tuvo su primer hijo: _____

¿Sufre de algún padecimiento?: Sí ___ No ___

Tipo de padecimiento: _____ Edad de inicio: _____ Evolución: _____

Medicamentos que toma (incluyendo anticonceptivos orales)

1. _____ Dosis _____

2. _____ Dosis _____

3. _____ Dosis _____

4. _____ Dosis _____

¿Ingiere bebidas alcohólicas? Sí ___ No ___ ¿A qué edad inició? _____

¿Con qué frecuencia toma al mes? _____

¿Ha fumado alguna vez? Sí ___ No ___ ¿Qué fuma?: _____

¿Con qué frecuencia fuma a la semana?: _____

¿A qué edad empezó a fumar?: _____

¿Realiza algún deporte o actividad física?: Sí ___ No ___

¿Con qué frecuencia realiza estas actividades?: _____

¿Actividades que realiza en sus tiempos libres? (lectura, cine, teatro, etcétera):

Toda la información obtenida en este formato es confidencial y únicamente será manejada por el aplicador, lo fines son exclusivamente para investigación.

7.3. Anexo 3. Evaluación motora: Unified Huntington's Disease Rate Scale – Total Motor Score

HUNTINGTON STUDY GROUP
UNIFIED HUNTINGTON'S DISEASE RATING SCALE
 SEE MANUAL FOR DETAILED INSTRUCTIONS

FORM 2100
PAGE 1 of 6

STUDY# NA if not applicable

All items must be completed. Use U if Information is Unavailable. Use N if Information is Not Applicable.

<p>1. SSN/SIN NUMBER (last 6 numbers only) <input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/></p> <p>2. NAME/DOB CODE (1st 3 letters of last name, 1st initial, year of birth) <input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/></p> <p>3. DATE OF BIRTH (MM/DD/YY) <input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/></p>	<p>4. SITE <input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/></p> <p>5. EVALUATION DATE (MM/DD/YY) <input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/></p>
---	---

MOTOR ASSESSMENT

<p>6. OCULAR PURSUIT 0 = complete (normal) 1 = jerky movement 2 = interrupted pursuits/full range 3 = incomplete range 4 = cannot pursue</p> <p>7. SACCADE INITIATION 0 = normal 1 = increased latency only 2 = suppressable blinks or head movements to initiate 3 = unsuppressable head movements 4 = cannot initiate saccades</p> <p>8. SACCADE VELOCITY 0 = normal 1 = mild slowing 2 = moderate slowing 3 = severely slow, full range 4 = incomplete range</p> <p>9. DYSARTHRIA 0 = normal 1 = unclear, no need to repeat 2 = must repeat to be understood 3 = mostly incomprehensible 4 = mute</p> <p>10. TONGUE PROTRUSION 0 = can hold tongue fully protruded for 10 seconds 1 = cannot keep fully protruded for 10 seconds 2 = cannot keep fully protruded for 5 seconds 3 = cannot fully protrude tongue 4 = cannot protrude tongue beyond lips</p>	<p>11. FINGER TAPS 0 = normal (>= 15/5 sec.) 1 = mild slowing and or reduction in amplitude (11-14/5 sec.) 2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement (7-10/5 sec.) 3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movements (3-6/5 sec.) 4 = Can barely perform the task (0-2/5 sec.)</p> <p>12. PRONATE/SUPINATE-HANDS 0 = normal 1 = mild slowing and/or irregular 2 = moderate slowing and irregular 3 = severe slowing and irregular 4 = cannot perform</p> <p>13. LURIA 0 = ≥ 4 in 10 seconds, no cue 1 = < 4 in 10 seconds, no cue 2 = ≥ 4 in 10 seconds with cues 3 = < 4 in 10 seconds with cues 4 = cannot perform</p> <p>14. RIGIDITY- ARMS 0 = absent 1 = slight or present only with activation 2 = mild to moderate 3 = severe, full range of motion 4 = severe with limited range</p> <p>15. BRADYKINESIA- BODY 0 = normal 1 = minimally slow (? normal) 2 = mildly but clearly slow 3 = moderately slow, some hesitation 4 = markedly slow, long delays in initiation</p>
--	---

Copyright © 1994 The University of Rochester. All Rights Reserved

NDOB CODE _____

FORM 2100
PAGE 2 of 6

16. MAXIMAL DYSTONIA

- 0 = absent
- 1 = slight/intermittent
- 2 = mild/common or moderate/intermittent
- 3 = moderate/common
- 4 = marked/prolonged

	TRUNK	RUE	LUE	RLE	LLE
16a.	<input type="checkbox"/>	16b. <input type="checkbox"/>	16c. <input type="checkbox"/>	16d. <input type="checkbox"/>	16e. <input type="checkbox"/>

17. MAXIMAL CHOREA

- 0 = absent
- 1 = slight/intermittent
- 2 = mild/common or moderate/intermittent
- 3 = moderate/common
- 4 = marked/prolonged

		FACE	BOL	TRUNK
		17a. <input type="checkbox"/>	17b. <input type="checkbox"/>	17c. <input type="checkbox"/>
	RUE	LUE	RLE	LLE
17d.	<input type="checkbox"/>	17e. <input type="checkbox"/>	17f. <input type="checkbox"/>	17g. <input type="checkbox"/>

18. GAIT

- 0 = normal gait, narrow base
- 1 = wide base and/or slow
- 2 = wide base and walks with difficulty
- 3 = walks only with assistance
- 4 = cannot attempt

18.

19. TANDEM WALKING

- 0 = normal for 10 steps
- 1 = 1 to 3 deviations from straight line
- 2 = > 3 deviations
- 3 = cannot complete
- 4 = cannot attempt

19.

20. RETROPULSION PULL TEST

- 0 = normal
- 1 = recovers spontaneously
- 2 = would fall if not caught
- 3 = tends to fall spontaneously
- 4 = cannot stand

20.

21. WEIGHT (kg)

21.

22. DIAGNOSIS

- 0 = normal
- 1 = minor soft signs
- 2 = probable HD
- 3 = unquestionable HD

22.

23. Motor Examiner

23.
Staff Code

7.4. Anexo 4. Historia clínica: Huntington Study Group Medical History

HUNTINGTON STUDY GROUP MEDICAL HISTORY		FORM 1100 PAGE 1 of 3
STUDY# <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> NA if not applicable		
All items must be completed. Use U if Information Is Unavailable. Use N if Information Is Not Applicable.		
<p>1. SSN/SIN NUMBER (last 6 numbers only) <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>2. NAME/DOB CODE <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> (1st 3 letters of last name, 1st Initial, year of birth)</p> <p>3. DATE OF BIRTH (MM/DD/YY) <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/></p>	<p>4. SITE <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>5. EXAMINER (Staff code) <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>6. EVALUATION DATE (MM/DD/YY) <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/></p>	
DEMOGRAPHICS		
<p>7. Gender (1 =Male, 2 =Female) <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>8. Race <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> 1 = White 4 = Asian 2 = Black 5 = American Indian 3 = Hispanic 6 = Other _____</p> <p>9. Years of education <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>10. Handedness (1 = Right, 2 = Left, 3 = Mixed) <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>11. Height (cm) <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>12. Current or previous usual type of occupation: <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> 1 = Professional and technical workers 2 = Managers, administrators, clerical workers, sales workers 3 = Craftsmen and foremen 4 = Service workers, farmers, farm managers, domestic workers 5 = Laborers, farm laborers, and farm foremen 6 = Not in labor force</p>	<p>18. History of alcohol abuse <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> 1 = never abused alcohol 2 = ex-alcohol abuser 3 = currently abuses alcohol</p> <p>19. History of drug abuse <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> 1 = never abused drugs 2 = ex-drug abuser 3 = currently abuses drugs</p> <p>20. History of smoking tobacco <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> 1 = never smoked 2 = ex-smoker 3 = currently smokes</p> <p>21. If female, naturally or surgically sterile <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> 1 = YES, 2 = NO</p>	
PAST MEDICAL HISTORY (items 13-17) 1 = YES, 2 = NO		
<p>13. Birth trauma or serious neonatal illness <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>14. Childhood (birth to 12 years) serious illness <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>15. Adolescent (13-17 years) serious illness <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>16. Adult (18+ years) serious illness <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>17. Major surgery requiring anesthesia <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/></p>	<p>COMORBID CONDITIONS (Items 22-33) 1 = YES, 2 = NO If 1 = YES, describe condition on the line provided</p> <p>22. Pulmonary _____ <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>23. Cardiovascular (including HTN) _____ <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>24. Renal _____ <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/></p> <p>25. Hepatic _____ <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/></p>	

NDOB CODE _____

FORM 1100
PAGE 2 of 3

26. Gastrointestinal _____ 26. <input type="checkbox"/>	HD HISTORY	Month	Year
27. Endocrine (including diabetes) _____ 27. <input type="checkbox"/>	39. Symptoms first noted by patient 39.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
28. Ophthalmologic _____ 28. <input type="checkbox"/>	40. Symptoms first noted by family 40.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
29. Dermatologic _____ 29. <input type="checkbox"/>	41. Rater's estimate of symptom onset 41.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
30. Neurologic (other than HD) _____ 30. <input type="checkbox"/>	42. HD diagnosed 42.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
31. Urologic _____ 31. <input type="checkbox"/>	FOR QUESTIONS 43-45 USE THE FOLLOWING KEY		
32. Gynecologic _____ 32. <input type="checkbox"/>	1 = Motor (eg. clumsiness, involuntary movements, poor balance)		
33. Other _____ 33. <input type="checkbox"/>	2 = Cognitive (eg. memory, judgement, concentration)		
	3 = Psychiatric (eg. personality change, irritability, mood swings, depression, decreased motivation)		
	4 = Oculomotor		
	5 = Other (eg. weight loss, insomnia)		
	6 = Mixed		
	43. Initial major symptom by patient		43. <input type="checkbox"/>
	44. Initial major symptom by family		44. <input type="checkbox"/>
	45. Rater's judgement of initial major symptom		45. <input type="checkbox"/>
	Psychiatric History (items 34-36)		
	1 = YES, 2 = No		
34a. Depression 34a. <input type="checkbox"/>	TESTING (items 46-53) (If done, note date)		
34b. OCD 34b. <input type="checkbox"/>	0 = Not done		
34c. Psychosis 34c. <input type="checkbox"/>	1 = Done; normal		
35. Suicidal ideation 35. <input type="checkbox"/>	2 = Done; abnormal		
36. Suicide attempts 36. <input type="checkbox"/>	46. MRI 46.	Month	Year
	47. CT 47.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	48. EEG 48.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	49. PET 49.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	50. SPECT 50.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	51. Evoked Potential 51.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	52. Neuropsychological testing 52.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	53. Genetic Linkage Analysis 53.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	FAMILY HISTORY (U if Unknown)		
37. Parent affected 1 = Mother, 2 = Father 37. <input type="checkbox"/>			
38. Age at onset of symptoms in parent (yrs) 38. <input type="text"/>			

NDOB CODE _____

FORM 1100
PAGE 3 of 3

54. Comments (enter 1 if commenting, N if no comment)

54.

SIGN OFF

Signature/Date

55.

--	--	--

Staff code

Data entry date /staff code _____

7.5. Anexo 5. Escala de capacidad funcional total: *Unified Huntington's Disease Rate Scale – Total Functional Capacity*

Escala de Capacidad Funcional Total	Escala de Independencia	
<p>Ocupación Incapaz=0 Solo trabajo marginal=1 Capacidad reducida para su trabajo habitual=2 Normal=3</p> <p>Finanzas Incapaz=0 Gran asistencia=1 Ligera asistencia=2 Normal=3</p> <p>Tareas domésticas Incapaz=0 Alteradas=1 Normal=2</p> <p>Actividades de la vida diaria Cuidado total=0 Solo tareas gruesas=1 Alteración mínima=2 Normal=3</p> <p>Nivel de cuidado Atención de enfermería a tiempo completo=0 Cuidado crónico en el hogar=1 Hogar=2</p>	100	Completamente independiente.
	90	Sin cuidado especial si las tareas difíciles son abolidas.
	80	Dificultades en el trabajo y en algunas tareas domésticas; puede necesitar ayuda en las finanzas.
	70	Mantenimiento del cuidado para el baño; limitación de las tareas domésticas (cocinar, usar cubiertos); no puede conducir; incapaz de manejar sus finanzas.
	60	Necesita asistencia menor en el vestir, aseo, baño; se le debe cortar la comida.
	50	Precisa supervisión las 24 horas; requiere asistencia en el baño, en la comida y en el aseo.
	40	Necesita cuidado crónico; alimentación limitada; dieta líquida.
	30	El paciente participa mínimamente en su alimentación, baño y aseo.
	20	No habla, debe ser alimentado.
	10	Sonda para alimentación; cuidado total en cama.

Escala Shoulson & Fahn

Capacidad Funcional Total (TFC Score)	Etapa
11-13	I
7-10	II
3-6	III
1-2	IV
0	V

**7.6. Anexo 6. Escala de Depresión: Center for Epidemiological Studies –
depression (CES-D)**

Con relación a la última semana, diga con qué frecuencia le ocurrió lo siguiente:
*ningún día (0), uno a tres días (1), de cuatro a seis días (2) o todos los días (3).

- 1.- ¿Le molestaron muchas cosas que en general no le molestaban? 0 1 2 3
- 2.- ¿No se sintió con ganas de comer o no tuvo apetito? 0 1 2 3
- 3.- ¿Sintió que no podía dejar de estar triste? 0 1 2 3
- 4.- ¿Se sintió tan buena gente como los demás? 0 1 2 3
- 5.- ¿Tuvo dificultad para mantener su mente en lo que estaba haciendo? 0 1 2 3
- 6.- ¿Se sintió deprimido? 0 1 2 3
- 7.- ¿Le costó mucho trabajo hacer cualquier cosa? 0 1 2 3
- 8.- ¿Sintió que las cosas podían mejorar? 0 1 2 3
- 9.- ¿Pensó que su vida había sido un fracaso? 0 1 2 3
- 10.- ¿Sintió miedo? 0 1 2 3
- 11.- ¿No durmió bien? 0 1 2 3
- 12.- ¿Estuvo contento/a? 0 1 2 3
- 13.- ¿Platicó menos de lo normal? 0 1 2 3
- 14.- ¿Se sintió solo/a? 0 1 2 3
- 15.- ¿Sintió que la gente no era amable? 0 1 2 3
- 16.- ¿Disfrutó de la vida? 0 1 2 3
- 17.- ¿Pasó ratos llorando? 0 1 2 3
- 18.- ¿Se sintió triste? 0 1 2 3
- 19.- ¿Sintió que no le caía bien a la gente? 0 1 2 3
- 20.- ¿No tuvo ganas de hacer nada? 0 1 2 3

7.7. Anexo 7. Consentimiento informado



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUÁREZ

Título del protocolo: **Conectividad funcional cerebral en pacientes con evolución clínica temprana de la enfermedad de Huntington, utilizando imagenología por resonancia magnética**

Responsables del protocolo:
Dr. Aurelio Campos Romo
Psic. Víctor Hugo Gálvez Zúñiga

Fecha: _____
Unidad Periférica de Neurociencias, UNAM
56 06 38 22 ext.1096

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no de manera voluntaria, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como Consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar dudas respecto a lo que se realizará en el estudio. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

Procedimientos que realizarse

Se realizará una evaluación clínica contemplando el estado cognitivo, afectivo y motor. A su vez, se le pedirá realizar, en una pantalla sensible al tacto, una tarea relacionada a toma de decisiones. Finalmente, se llevará a cabo el estudio no invasivo de resonancia magnética, en el cual se le pedirá que permanezca en el interior de la máquina por un promedio de 30 min.

Justificación del estudio

La incorporación de nuevas tecnologías de análisis de imágenes obtenidas con resonancia magnética funcional permitirá un estudio más completo de la degeneración cerebral. La caracterización global del patrón neurodegenerativo aportará información para futuros proyectos, como el investigar qué tienen de particular las regiones afectadas que las hace susceptibles a ser dañadas específicamente por la mutación de este gen.

Objetivo del estudio

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene el objetivo de identificar las redes neuronales afectadas al inicio de la enfermedad.

Beneficios del estudio

La exploración cognitiva, afectiva y conductual es totalmente gratuita al igual que el estudio de imagen por resonancia, del cual se le hará entrega de un disco con todas las imágenes que podrá utilizar para fines propios. Todo lo anterior, nos permitirá profundizar en el entendimiento del estado de la conectividad en las redes neuronales que se afectan en estadios tempranos de la enfermedad de Huntington, lo cual podrá predecir con mayor precisión la progresión de la neurodegeneración y apoyar al diseño de posibles tratamientos que conduzcan a frenar el avance de la enfermedad.

Mi participación es libre y voluntaria y tengo toda la libertad de no continuar en el estudio si así lo considero, lo cual no afectará en absoluto mi atención en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "MVS".

Nombre y firme del participante: _____ Teléfono: _____
Nombre y firma de la persona que obtiene el consentimiento informado: _____

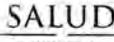
7.8. Anexo 8. Carta de aceptación del protocolo por parte del comité científico del INNN

	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez	
 2014, Año del escritor Octavio Paz		
<p>México, D. F. a 08 de Septiembre de 2014 OFICIO N° DIC/418/14</p>		
<p>DR. AURELIO CAMPOS ROMO UNIDAD PERIFÉRICA DE NEUROCIENCIAS P R E S E N T E</p>		
<p>La presente es para informarle que su protocolo de investigación No. 41/14 intitulado: “CONECTIVIDAD FUNCIONAL CEREBRAL EN PACIENTES CON EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON, UTILIZANDO IMAGENOLÓGÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL”, ha sido APROBADO por el Comité Científico. No obstante, el desarrollo del protocolo queda sujeto a la aprobación por el Comité de Ética en Investigación.</p>		
<p>ATENTAMENTE</p> 		
<p>DRA. MA. LUCINDA AGUIRRE CRUZ DIRECTORA DE INVESTIGACIÓN</p> 		
<p>C.c.p. Dr. Daniel San Juan Orta.- Jefe del Depto. de Investigación Clínica</p>		
<hr/> <p>Insurgentes Sur 3877 Col. La Fama 14269 México, D.F. Tel: 5606 3822 www.innn.salud.gob.mx</p>		

7.9. Anexo 9. Carta de aceptación del protocolo por parte del comité de ética en Investigación del INNN



**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIURGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ**






"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón"

Comité de Ética en Investigación

Dra. Teresa Corona
Presidenta Ex Officio

Dr. Ricardo Colin Piana
Presidente

Dra. Helgi Jung Cook
Vicepresidente

M.en C. Adriana Ochoa
Secretaria

Miembros Honorarios:

Dr. Antonio Torres Ruiz
Dr. Fernando Zermeño Pohls
Dra. Ma. Elisa Alonso Vilatela

Vocales:

Titular
Dra. Erika Rivera Durón
Suplente
Dra. Nancy Monroy Jaramillo

Titular
Dr. Daniel San Juan Orta
Suplente
M. en C. Iván Pérez Neri

Titular
Dra. Mariana Espinoza Nadurille
Suplente
Dr. Adolfo Leyva Rendón

Titular
Dra. Zoila Trujillo de los Santos
Suplente
M.E. Guadalupe Nava Galán

Titular
Mtra. Alejandra Sánchez Guzmán
Suplente
Lic. Claudia García Pastrana

Titular
Dra. Yaneth Rodríguez Agudelo
Suplente
M. en C. Mireya Chávez Oliveros

Titular
Dr. Juan Barges Coll
Suplente
Dr. Daniel Craih Melendez

Consejo Consultivo:

Dr. Tirso Zúñiga Santamaría
M. en C. T.S. Francisco Calzada Lemus
Rosario Corona Cao Romero

México, D.F., 12 de Marzo del 2015.

DR. AURELIO CAMPOS ROMO
UNIDAD PERIFÉRICA DE NUROCIENCIAS
INNyN MVS.
PRESENTE.

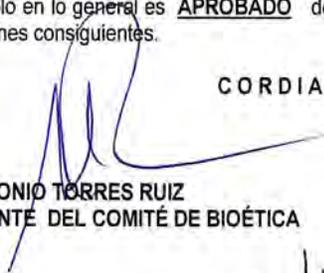
Estimado Dr. Campos Romo:

Se recibió el oficio N° DIC/419/14 firmado por la Dra. Ma. Lucinda Aguirre Cruz Directora de Investigación quien nos hace saber que el Comité Científico aprobó Protocolo de Investigación N° 41/14 titulado: "CONECTIVIDAD FUNCIONAL CEREBRAL EN PACIENTES CON EVOLUCIÓN CLÍNICA TEMPRANA DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON, UTILIZANDO IMAGENOLÓGÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL" y se requiere la aprobación del Comité de Ética en Investigación para proceder en consecuencia.

Este Comité considera que tanto el Valor Social, la Validez Científica, la Relación Riesgo-Beneficio y la Selección Equitativa de la Muestra reúnen los requisitos mínimos indispensables y tal sólo se le señala que en el Consentimiento Informado se recomienda el uso de un lenguaje fácilmente entendible por quienes participarán en la investigación como sujetos de la misma; deben aparecer nombre y firma de dos testigos y obtener el Consentimiento Informado de los voluntarios sanos del grupo control.

El protocolo en lo general es **APROBADO** desde la perspectiva de la Ética en Investigación para los fines consiguientes.

CORDIALMENTE



DR. ANTONIO TORRES RUIZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE BIOÉTICA



DR. RICARDO COLIN PIANA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

M. en C. ADRIANA OCHOA MORALES
SECRETARIA

c.p. Dra. Ma. Lucinda Aguirre Cruz.- Directora de Investigación
c.p. Dr. Amin Cervantes Arriaga.- Titular de la Unidad de Apoyo al Predictamen
c.p. Dr. Daniel San Juan Orta.- Jefe del Depto. de Investigación Clínica
c.p. Archivo ATR/mitch

OFICIO N° CB/028/15
ASUNTO: PROTOCOLO 41/14

Insurgentes Sur # 3877 Col. La Fama C.P. 14269 México, D.F. Tel. (55)56063822 ext. 5027
www.innn.salud.gob.mx

7.10. Anexo 10. Productos científicos de esta investigación

Journal of the Neurological Sciences 385 (2018) 22–29



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of the Neurological Sciences

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jns

Extrastriatal degeneration correlates with deficits in the motor domain subscales of the UHDRS



Victor Galvez^{a,b,h}, Gabriel Ramírez-García^b, Carlos R. Hernandez-Castillo^c, Leo Bayliss^d, Rosalinda Díaz^e, María Margarita Lopez-Titla^f, Aurelio Campos-Romo^b, Juan Fernandez-Ruiz^{a,e,g,*}

^a Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana, Mexico

^b Unidad Periférica de Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "MVS", Mexico

^c CONACYT - Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana, Mexico

^d Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez", Mexico

^e Laboratorio de Neuropsicología, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico

^f Imágenes Cerebrales, Servicios Clínicos, Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz", Mexico

^g Facultad de Psicología, Universidad Veracruzana, Mexico

^h Universidad Panamericana, Escuela de Psicología, Laboratorio de Neurociencias cognitivas y desarrollo, Mexico

ARTICLE INFO

Keywords:

Huntington's disease
Voxel-based morphometry
UHDRS
MRI
Basal ganglia

ABSTRACT

Introduction: Striatal degeneration has significant behavioral effects in patients with Huntington's disease (HD). However, there is scant evidence of the possible contribution of extrastriatal regions to the motor alterations assessed within the different domains of the Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS).

Objective: Analyze if extrastriatal grey matter decrease in patients with HD correlates with motor performance assessed with the UHDRS and its different domains.

Method: Twenty-two molecular diagnosed patients with incipient HD, and twenty-two control participants matched for sex and age participated in this study. Voxel-based morphometry (VBM) analyses were done to identify grey matter decrease in the HD patients, and its relationship with the motor deterioration measured with the UHDRS motor scale. To further explore this relationship, a principal component analysis (PCA) was done on the UHDRS domains scores. Then the average of each component was used as a covariate in a VBM analysis. Finally, individual sub-scores from each domain were also tested for correlations with the VBM results.

Results: In addition to the striatal degeneration, the VBM analysis showed significant negative correlations between the global UHDRS scores and the cerebellum, insula and precuneus atrophy. The UHDRS PCA showed component-related negative correlations suggesting a specific impact of individual degenerations. Further analyses with the individual sub-scores showed more specific correlations, including: chorea, with right caudate and left posterior cingulate gyrus; ocular pursuit, with left precentral gyrus, left superior temporal gyrus, cerebellum culmen and right temporal lobe. Saccadic movements with left postcentral gyrus and left middle occipital gyrus.

Conclusion: In the early stages of HD, it is possible to find correlations between behavioral alterations as measured with the UHDRS motor domains, and extrastriatal regions, including specific areas of the cerebellum, and insular, parietal and frontal cortices. These areas could contribute to the HD related impairments along with the classical deficits associated with the striatal degeneration.

1. Introduction

Atrophy in the bilateral striatum in early Huntington's Disease (HD) has been identified using Voxel-based morphometry (VBM) [23]. Neurodegeneration in the caudate, as measured with VBM, in HD has been correlated negatively with motor, cognitive and psychiatric symptoms [5,11,13]. However, the caudate nucleus is not the only

structure of the basal ganglia that has been correlated with behavioral measures of HD severity. For instance, globus pallidus and thalamus degeneration have been correlated negatively with scores from the Total Functional Capacity scale (TFC), which measures involve occupation, finances, activities of daily living and care level [5]. Aside from the basal ganglia, other structures have also been implicated in HD, including the possible effect of cerebellar atrophy on motor and

* Corresponding author at: Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM, Coyoacán 04510, Mexico.
E-mail address: jfr@unam.mx (J. Fernandez-Ruiz).

<https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.11.040>

Received 19 October 2016; Received in revised form 29 June 2017; Accepted 30 November 2017

Available online 01 December 2017

0022-510X/ © 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

Received: 18 March 2019 | Revised: 18 October 2019 | Accepted: 29 October 2019

DOI: 10.1111/ejn.14617

RESEARCH REPORT

EJN European Journal of Neuroscience FENS WILEY

Longitudinal atrophy characterization of cortical and subcortical gray matter in Huntington's disease patients

Gabriel Ramirez-Garcia¹  | Víctor Galvez²  | Rosalinda Diaz³ | Leo Bayliss⁴  |
 Juan Fernandez-Ruiz^{3,5,6}  | Aurelio Campos-Romo¹ 

¹Unidad Periférica de Neurociencias, Facultad de Medicina, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "MVS", Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

²Laboratorio de Neurociencias Cognitivas y Desarrollo, Escuela de Psicología, Universidad Panamericana, Ciudad de México, México

³Laboratorio de Neuropsicología, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

⁴Departamento de Neurología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "MVS", Ciudad de México, México

⁵Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana, Ciudad de México, México

⁶Facultad de Psicología, Universidad Veracruzana, Ciudad de México, México

Correspondence

Aurelio Campos-Romo, Unidad Periférica de Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "MVS", Insurgentes Sur, 3877, La Fama, C.P.14269; Tlalpan Ciudad de México, México.
 Email: aureliocamposromo@unam.mx

Funding information

Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica - Universidad Nacional Autónoma de México, Grant/Award Number: IN220019; Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, Grant/Award Number: 220871, 369794, 660496 and A1-S-10669; Programa de Apoyo a los Estudios de Posgrado - Universidad Nacional Autónoma de México, Grant/Award Number: 65

Abstract

Huntington's disease (HD) is an inherited neurodegenerative disease with clinical manifestations that involve motor, cognitive and psychiatric deficits. Cross-sectional magnetic resonance imaging (MRI) studies have described the main cortical and subcortical macrostructural atrophy of HD. However, longitudinal studies characterizing progressive atrophy are lacking. This study aimed to describe the cortical and subcortical gray matter atrophy using complementary volumetric and surface-based MRI analyses in a cohort of seventeen early HD patients in a cross-sectional and longitudinal analysis and to correlate the longitudinal volumetric atrophy with the functional decline using several clinical measures. A group of seventeen healthy individuals was included as controls. After obtaining structural MRIs, volumetric analyses were performed in 36 cortical and 7 subcortical regions of interest per hemisphere and surface-based analyses were performed in the whole cortex, caudate, putamen and thalamus. Cross-sectional cortical surface-based and volumetric analyses showed significant decreases in frontoparietal and temporo-occipital cortices, while subcortical volumetric analysis showed significant decreases in all subcortical structures except the hippocampus. The longitudinal surface-based analysis showed widespread cortical thinning with volumetric decreases in the superior frontal lobe, while a subcortical volumetric decrease occurred in the caudate, putamen and thalamus with shape deformation on the anterior, medial and dorsal side. Functional capacity and

Abbreviations: BG, basal ganglia; CES-D, Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; FDR, false discovery rate; GLM, general linear model; GM, gray matter; HD, Huntington's disease; ICV, intracranial volume; MoCA, Montreal Cognitive Assessment test; MRI, magnetic resonance imaging; ROI, region of interest; TFC, Total Functional Capacity; UHDRS, Unified Huntington's Disease Rating Scale; UHDRS-TMS, UHDRS-total motor score.

Edited by Paul Bolam.

The peer review history for this article is available at <https://publons.com/publon/10.1111/ejn.14617>

Artículo en proceso

MoCA's Visuospatial/Executive subdomain deficits are a good predictor of brain structural alterations related to constructive-visuospatial alterations in HD patients

Gabriel Ramirez-Garcia^{a*}, Víctor Galvez^{a,b,c*}, Amanda Chirino^e, Carlos R. Hernandez-Castillo^{c,d}, Rosalinda Diaz^g, Maria de Lourdes Martinez-Gudiño^f, Aurelio Campos-Romo^a, Juan Fernandez-Ruiz^{*c,g,h}.

^a Unidad Periférica de Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "MVS", Ciudad de Mexico, Mexico

^b Escuela de Psicología, Laboratorio de Neurociencias Cognitivas y Desarrollo, Universidad Panamericana, Ciudad de Mexico, Mexico

^c Instituto de Neurootología, Universidad Veracruzana, Veracruz, Mexico

^d CONACYT - Instituto de Neurootología, Universidad Veracruzana, Veracruz, Mexico

^e Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de Mexico, Mexico

^f Imágenes Cerebrales, Servicios Clínicos, Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz", Ciudad de Mexico, Mexico

^g Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de Mexico, México.

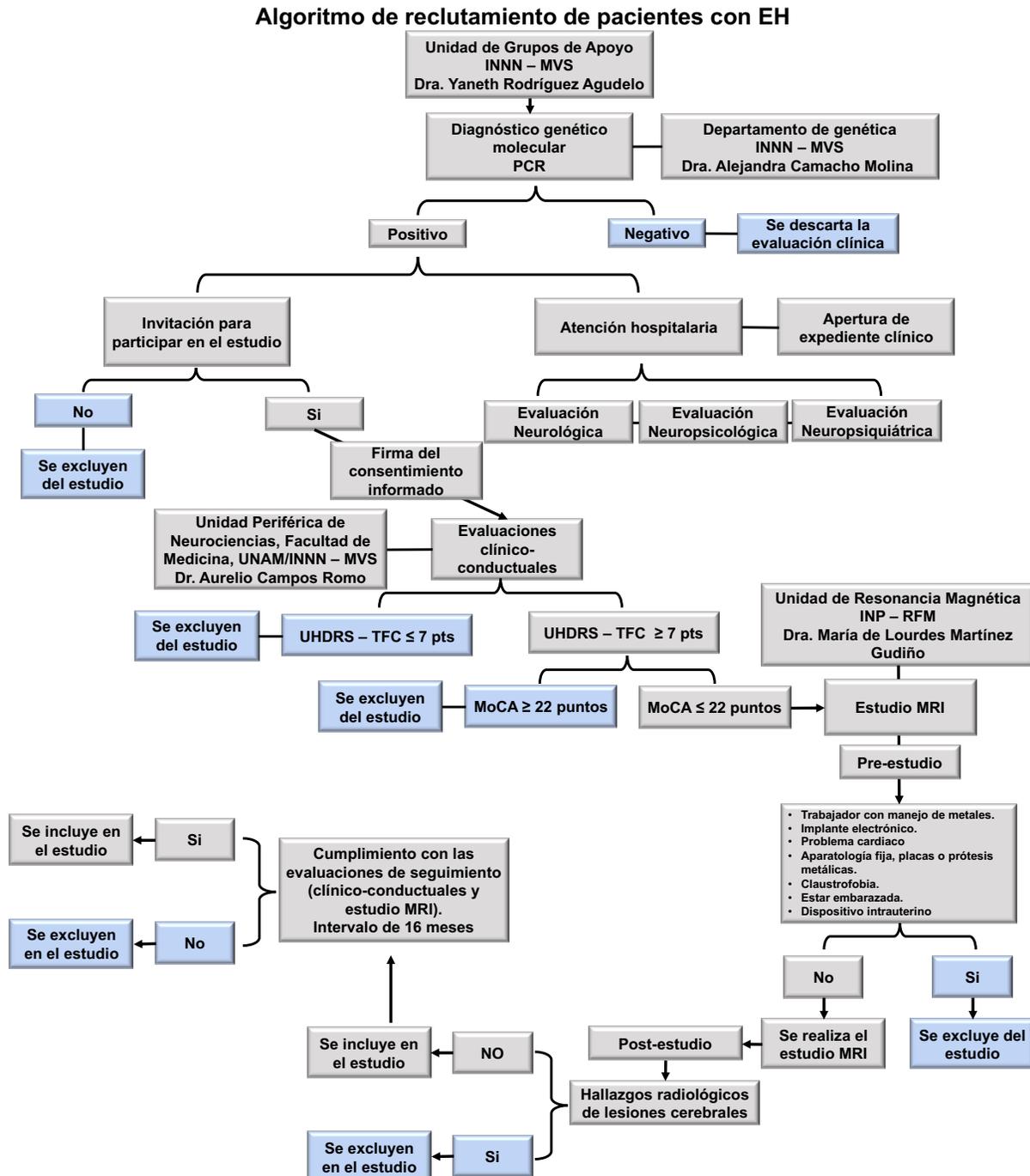
^h Facultad de Psicología, Universidad Veracruzana, Veracruz, Mexico.

● Both authors contributed equally to this manuscript

*Corresponding Author: Juan Fernandez-Ruiz, PhD. E-mail address: jfr@unam.mx; telephone: +52 (55) 56232393; FAX +52 (55) 56232395

7.11. Anexo 11. Algoritmo de reclutamiento de pacientes con EH

El siguiente esquema muestra los pasos a seguir para el reclutamiento de pacientes con EH que se canalizan al INNN – MVS para el diagnóstico genético molecular. Asimismo, se muestra los puntos del estudio en donde fueron descartando pacientes para conformar la muestra final de este estudio.



7.12. Anexo 12. Principio físico de la IRM, generación de la imagen anatómica y análisis estructurales

7.12.1. Principio físico de la IRM

Cuando se habla de la IRM, se habla del fenómeno físico del magnetismo, el cual tiene su origen en el movimiento de las partículas cargadas eléctricamente. Dichas partículas pueden absorber energía de radiofrecuencia al ser colocados bajo un potente campo electromagnético. Para el caso particular de la IRM el campo o momento magnético de interés es el que poseen los núcleos atómicos. La descripción de la mecánica cuántica del núcleo atómico descrita por Dirac en 1930 introduce el término de momento angular de giro o *spin*, el cual es el concepto fundamental de la IRM. El *spin* se refiere al momento magnético resultante de una corriente circular creada por una partícula giratoria cargada eléctricamente, en la cual, la carga reside en la superficie exterior de la misma. No obstante, para poder entender de manera más precisa como es que se genera una imagen de IRM a partir de la excitación de los *spins* mediante estimulación magnética, es necesario considerar las propiedades atómicas de la materia.

Primero es importante saber que la materia está compuesta por agrupamientos de partículas elementales conocidas como átomos, los cuales, a su vez poseen un núcleo conformado por protones y neutrones y un conjunto de electrones girando alrededor de él. Los neutrones tienen carga eléctrica nula, mientras que los protones y los electrones poseen carga positiva y negativa, respectivamente. Las propiedades intrínsecas de estas partículas atómicas son la masa, la carga eléctrica y un momento angular llamado *spin* o giro, como ya se mencionó. Clásicamente estas partículas atómicas giran alrededor de un eje central conformando de esta forma el *spin* o giro, por ello, es conveniente considerar al *spin* como el movimiento de rotación del núcleo sobre su propio eje. Además, es importante mencionar que, si estas partículas atómicas se combinan en números iguales dentro de un núcleo, los protones y neutrones se equilibrarán y por lo tanto darán lugar a un núcleo de giro igual a cero. Sin embargo, los núcleos desequilibrados, es decir, aquellos con un número impar de protones o neutrones son los que poseen un *spin* nuclear. En el análisis de IRM, el protón de mayor interés debido a sus características y abundancia es el del átomo de hidrógeno (H) y principalmente aquel que está asociado a moléculas de agua (Figura A.1).

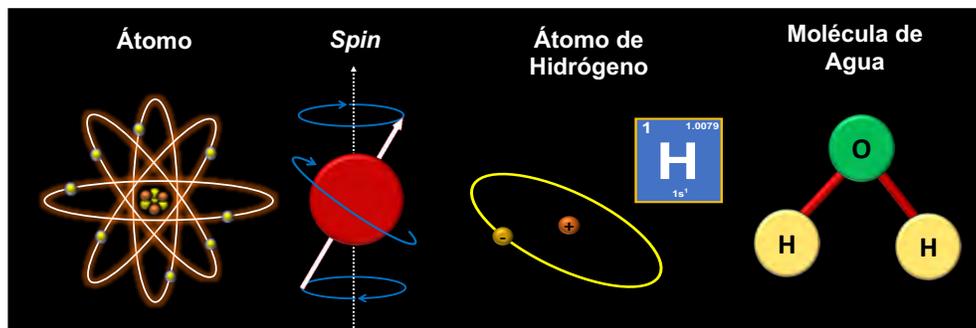


Figura A.1. Ejemplificación del átomo de hidrógeno y su *spin* nuclear.

El átomo de H está constituido sólo por un protón (impar) y por lo tanto crean un pequeño campo magnético interno de magnitud $\frac{1}{2}$, el cual se conoce como momento magnético nuclear. El momento magnético nuclear es un vector ya que además de magnitud posee dirección y sentido. En ausencia de campos magnéticos externos, los *spins* de un conjunto de átomos de H están orientados a diferentes direcciones, por lo que, la sumatoria final del momento magnético será igual a cero. Esto se debe a que por cada *spin* que apunte a una dirección determinada, habrá un segundo *spin* orientado en dirección contraria al primero, cancelando la contribución

total, dando como resultado un momento magnético neutro o igual a cero. Cuando los *spins* se someten a un potente campo electromagnético externo (B_0) tienden a tomar dos orientaciones principales, paralela o antiparalela, referidas de esta manera en relación con la dirección del campo magnético externo aplicado (Figura A.2).

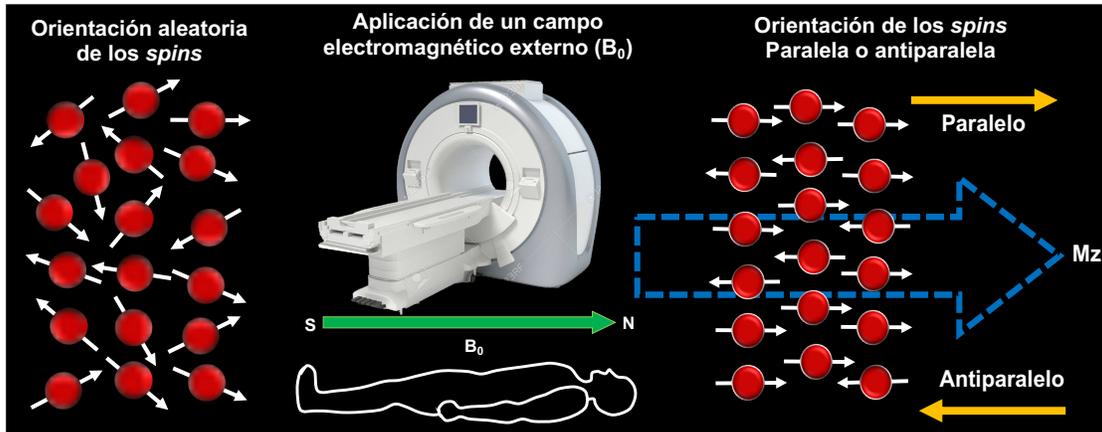


Figura A.2. Orientación aleatoria de los spins y orientación paralela y antiparalela de los spins al ser sometidos a un campo electromagnético externo.

Dado que el *spin* necesita menos energía para mantenerse en la posición paralela que en la posición antiparalela, habrá un exceso de núcleos en la posición de baja energía (paralela), y el momento magnético resultante no llegará a cancelarse con los *spins* que se alinean en la dirección contraria. Por lo tanto, una ligera diferencia de energía existirá entre las dos orientaciones. Un sistema de muchos *spins* puede ser caracterizado por su estado energético dado por la distribución entre ambas orientaciones.

Una vez que los spins han sido sometidos a B_0 , a continuación, se aplican pulsos de radiofrecuencia (RF) para modificar el vector de magnetización. Sin embargo, es importante mencionar que los pulsos de RF deben ser a una determinada frecuencia. La frecuencia depende de las características del *spin* del átomo en cuestión y la fuerza del campo magnético aplicado. La frecuencia de excitación se obtiene con la siguiente fórmula:

$$\omega = \gamma B$$

donde γ es la tasa giromagnética, una constante fundamental para cada tipo de núcleo atómico (42.58 MHz/T para el ^1H), y B la intensidad del campo electromagnético. Esta fórmula se conoce como la ecuación de Larmor. Ahora bien, cuando los *spins* de los átomos de H captan el pulso electromagnético, absorben la energía de RF pasando de un estado de relajación a un estado de excitación o de resonancia. Cuando el pulso de RF se retira, los *spins* pasan del estado excitado a un estado de relajación posicionándose en la forma inicial inducida por el campo electromagnético externo. Dentro de este proceso de relajación se llevan a cabo dos eventos de manera simultánea, la relajación longitudinal y la relajación transversal. Con base en estos tiempos de relajación y a las propiedades del tejido es que se puede codificar y generar una imagen de IRM.

7.12.2. Generación de imágenes anatómicas de IRM

Mientras que el pulso de RF se aplica a través de bobinas transmisoras, las señales de IRM a menudo se miden usando bobinas receptoras. Es importante tener en cuenta que la señal de IRM después de un solo pulso de RF no dura mucho tiempo (generalmente solo unos pocos segundos). En general, la desintegración de la señal de IRM se conoce como relajación y debido a que diferentes tejidos tienen diferentes propiedades de relajación, estos pueden ser explotados para producir el contraste de la imagen (es decir, diferencias de intensidad de señal entre los tejidos) y contraste funcional (es decir, diferencias de intensidad de señal en los mismos tejidos, pero variable en el tiempo).

La relajación longitudinal se presenta cuando el vector de magnetización sobre el eje Z se recupera, es decir, al recibir el pulso de RF el vector de magnetización sobre el eje Z cae al eje XY, el tiempo que tarde el vector en volver a su posición original será el tiempo de relajación longitudinal el cual está asociado con una constante de tiempo T1, que depende directamente de las propiedades magnéticas del medio en el que se encuentran los núcleos atómicos (Figura A.3). En otras palabras, los *spins* que se encuentran en distintos tipos de tejido presentan distintos tiempos para retornar a su posición original. Por lo tanto, la medición del tiempo T1 en un espacio dado permite identificar el tipo de tejido que lo constituye. En particular, en el cerebro se pueden identificar tres tiempos T1, correspondientes en forma creciente, a materia blanca, materia gris y el LCR (Figura A.3).

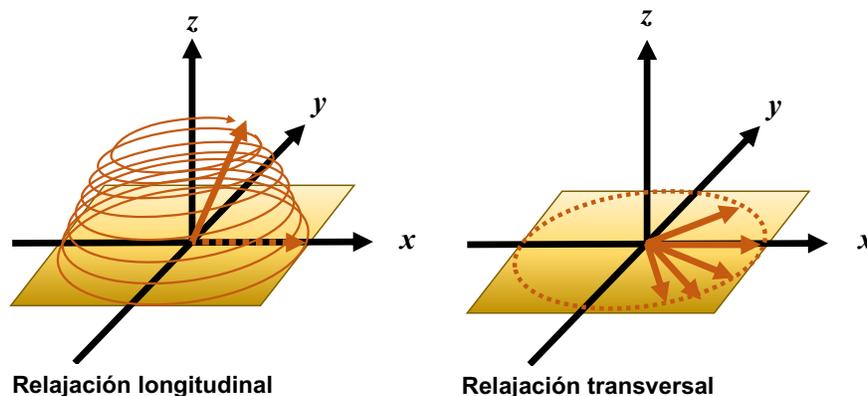


Figura A.3. Representación de la relajación longitudinal y transversal del vector de magnetización.

Por otro lado, se sabe que en presencia del campo electromagnético externo los *spins* presentan un movimiento de precesión generando un vector de magnetización sobre el eje XY. Cabe mencionar que este movimiento se genera a la misma frecuencia que la frecuencia de Larmor de los átomos de H. Este movimiento de precesión es el que da lugar a la magnetización transversal en el plano perpendicular al campo magnético, es decir, sobre el eje XY (Figura A.3). Como sucede con el momento magnético longitudinal, el momento magnético transversal es nulo ya que la rotación de los *spins* se encuentra fuera de fase, es decir la rotación se genera de forma diferente para cada uno de los *spins*, y por ende la suma vectorial es igual a cero. Pero cuando se aplica el pulso de RF, el momento magnético transversal de los *spins* entra en fase produciendo un momento magnético neto en el plano transversal XY. Posteriormente cuando el pulso de RF es retirado los *spins* van perdiendo paulatinamente la fase-coherencia obtenida al recibir el pulso de RF, y por ende el momento magnético transversal se pierde. A este fenómeno se le conoce como relajación transversal o T2, el cual cabe mencionar que también depende del medio en el que se encuentran los núcleos (Figura A.4). Es importante mencionar que la falta de homogeneidad en el campo magnético puede afectar el tiempo de relajación trasversal. Esta falta

de homogeneidad del campo magnético local da pie a las evaluaciones funcionales de la RM. Cabe aclarar que ambos

Una vez cuantificado los tiempos de relajación longitudinal y transversal de todos los núcleos atómicos, mediante la IRM se puede entonces crear un mapa de constantes de tiempo T1 y T2, el cual, al transformarlo en una imagen en el que los valores están representados por una escala de grises, nos permite generar una imagen anatómica del cerebro.

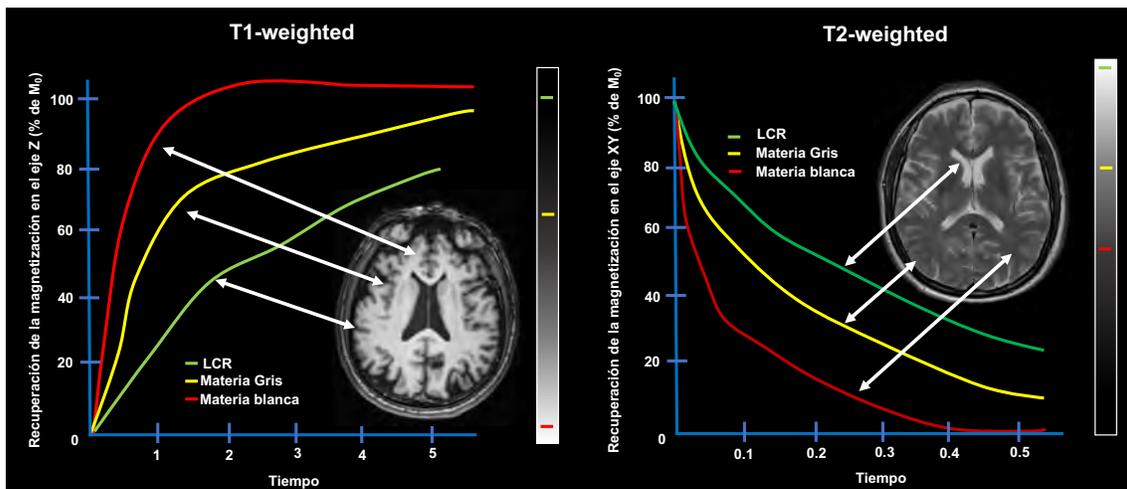


Figura A.4. Representación de los tiempos de relajación longitudinal y transversal de materia blanca, materia gris y LCR, que dan lugar a la imagen T1 y T2.

Los sistemas de IRM no son capaces de registrar la señal producida por cada uno de los *spins* de cada núcleo atómico del tejido que se está analizando. En realidad, la señal que se registra corresponde a un volumen específico del tejido en cuestión y su valor representa la suma vectorial de los *spins* contenidos en las dimensiones de ese espacio volumétrico. La unidad de volumen que constituye a toda la imagen se denomina vóxel (*volumetric pixel*). Por lo tanto, el vóxel es una unidad tridimensional que incorpora las señales obtenidas en IRM. A medida que la máquina de IRM escanea cada dimensión del cerebro (X, Y y Z), milímetro a milímetro, se forman estos vóxeles, los cuales contienen las señales creadas por las interacciones protones-campo electromagnético. Las dimensiones del vóxel dependen del tipo de tejido, de la secuencia de adquisición utilizada y de las propias características de la imagen que se quiere generar.

Entonces, la imagen cerebral está construida de numerosos vóxeles, cada uno de los cuales lleva mediciones indirectas sobre la densidad, la forma o el tamaño de las neuronas, o materia blanca. Por ende, la señal que se registra en IRM se basa en el vector de magnetización resultante dentro de cada vóxel y este, a su vez está relacionado con la densidad de núcleos atómicos dentro del vóxel y por lo tanto con las propiedades del tejido que se está analizando (Figura A.5). No obstante, un vóxel en sí mismo no tiene mucho sentido, es solo un pequeño cubo. Dependiendo si ese vóxel contiene un protón perteneciente a la materia gris, la materia blanca o LCR es que cobra un valor biológico. Por ejemplo, los protones del tejido neuronal tienen tiempos de relajación ligeramente diferente al de las células del sistema nervioso neuronal no gliales. El resonador identifica esta discrepancia y la codifica como una señal que se codifica en imágenes en blanco y negro (monocromáticas).

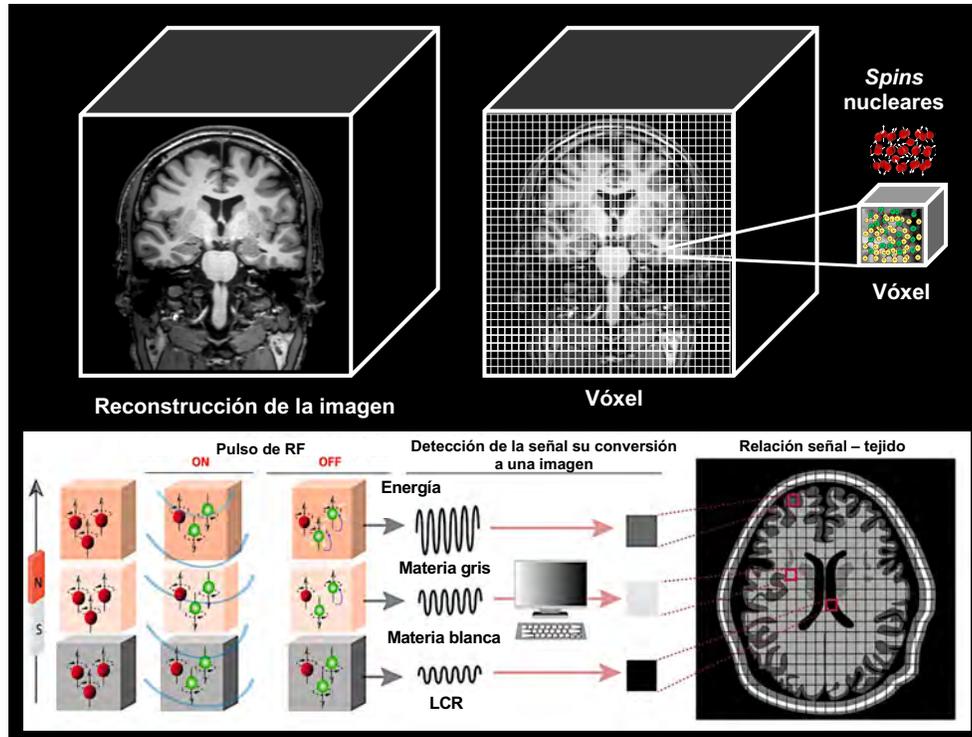


Figura A.5. Generación de la imagen estructural, el vóxel como unidad volumétrica que contiene los núcleos atómicos y la relación de la señal de magnetización y el tipo de tejido cerebral (Parte de la figura fue tomada y modificada de Torre, 2017).

Debido a que la imagen cerebral está construida por numerosos vóxeles los cuales contienen en su interior la señal producida por un tipo específico de tejido. Es posible estudiar los cambios estructurales que suscitan en personas sanas o en pacientes que sufren de alguna enfermedad neurológica o de algún trastorno psiquiátrico. El pequeño y poderoso vóxel lleva a los investigadores desde una inspección visual hasta mediciones del cerebro a mayor detalle que resultan ser computacionalmente más potentes. Esto permite a los investigadores poder evaluar preguntas de investigación con una interpretación más cuidadosa sobre la estructura del cerebro.

7.12.3. Análisis estructurales en imágenes de IRM

Dadas las características de las imágenes anatómicas de IRM es posible realizar análisis para cuantificar el volumen o el grosor cortical en regiones específicas del cerebro. A continuación de forma muy breve se describirán las principales cuantificaciones estructurales que se realizan en imágenes anatómicas, las cuales fueron utilizadas en el presente trabajo.

7.11.3.1. Volumetría

El análisis cuantitativo automatizado de imágenes cerebrales basado en MRI tiene un enorme potencial para ayudar en el diagnóstico y seguimiento de muchas enfermedades neurológicas. Específicamente, la volumetría estructural de IRM se está utilizando cada vez más para comprender la naturaleza y la evolución de estas enfermedades.

Cuando se quiere analizar el volumen de una imagen cerebral lo que se realiza es la segmentación de la imagen de manera automática o manual con el objetivo de dividir las regiones anatómicas de interés. La segmentación puede realizarse en regiones específicas de la corteza

cerebral, de regiones subcorticales o en los ventrículos cerebrales, etc. Además, es posible realizar la segmentación en subregiones de la misma región de interés, por ejemplo, el hipocampo puede ser segmentado en el subículo, CA 1-3 y el giro dentado-CA4.

Posterior a la segmentación de la imagen lo que se realiza es la generación de una máscara binaria que incluya solamente los vóxeles de la ROI. Finalmente se calcula el volumen cerebral mediante la multiplicación del número de vóxeles por el tamaño del vóxel (Figura A.6). Por ejemplo, si definimos una ROI que contiene 350 vóxeles y el tamaño de nuestro vóxel es de 1.5 mm^3 , el volumen de nuestra ROI será:

$$\text{Volumen}_{ROI} = 350 \text{ vóxeles} * 1.5 = 525 \text{ mm}^3$$

De esta forma es posible cuantificar el volumen de una región cerebral específica y poder evaluar si existe una reducción o incremento en el volumen de dicha región en análisis transversales o longitudinales.

Las ventajas del análisis volumétrico son:

- Representa un análisis enfocado a evaluar ROIs
- Se basan en una metodología relativamente simple.
- Aportan un significado biológico y anatómico.
- Es un análisis clínicamente bien establecido.
- Puede realizarse análisis a nivel subregional.

Las desventajas del análisis volumétrico son:

- Se emplean segmentaciones manuales que resultan ser exhaustivas pero que son la metodología estándar más adecuada.
- Requiere conocimiento anatómico a gran detalle para reducir sesgos.
- Presenta variabilidad entre protocolos utilizados.
- Presenta variabilidad extra e intra evaluadores.

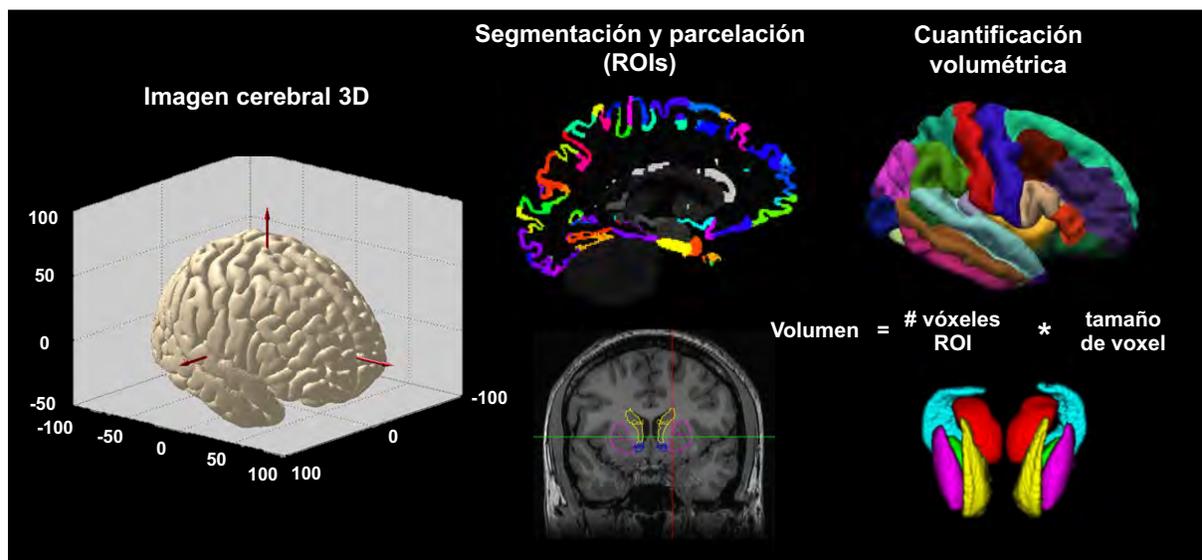


Figura A.6. Imagen cerebral 3D, segmentación cortical y subcortical y cuantificación volumétrica de las regiones de interés (ROIs) (Parte de la figura fue tomada y modificada de Peng et al., 2014).

7.11.3.2. Grosor cortical

La corteza cerebral humana es una lámina de neuronas altamente plegada cuyo grosor varía entre 1 y 4.5 mm, con un promedio general de aproximadamente 2.5 mm. Las variaciones regionales en el grosor cortical pueden ser bastante grandes. Curiosamente, la distribución del grosor por capa no es uniforme, ni la variación en el grosor de las capas corticales es proporcional a la variación en el grosor cortical total. El grosor de la corteza es de gran interés tanto en el desarrollo normal como en una amplia variedad de trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos. El adelgazamiento cortical es con frecuencia regionalmente específico y, por lo tanto, el progreso de la atrofia puede revelar mucho sobre la evolución y los factores causales de una enfermedad. Además, los estudios longitudinales de atrofia cortical son potencialmente de gran utilidad para evaluar la eficacia de una amplia variedad de tratamientos.

Para poder determinar el grosor cortical se realiza todo un procesamiento de la imagen anatómica en la cual se corrigen la falta de homogeneidad de intensidad, normalizaciones espaciales a la platilla anatómica, extracción cerebral y segmentaciones entre hemisferios y entre la corteza y la materia blanca y núcleos subcorticales. Posteriormente se realiza la teselación de toda la corteza para poder modelar la morfología cortical generando vértices para cada una de las superficies cerebrales; materia blanca y superficie pial. Una vez que se han delimitado la materia blanca y la superficie pial se realiza la medición del grosor cortical vértice a vértice respetando la topología cerebral (Figura A.7). Una vez que se determina la distancia vértice a vértice de toda la corteza cerebral se pueden evaluar cambios en el grosor cortical debidos a un proceso neurodegenerativo psiquiátrico de manera transversal o longitudinal.

Las ventajas del análisis de grosor cortical son:

- Se realiza mediante un proceso automatizado, continuo y que permite reconstruir toda la corteza cerebral.
- El procesamiento de reconstrucción y la medición del grosor cortical respeta la topografía de la corteza cerebral.
- En un análisis directo al evaluar la corteza cerebral, proporciona un significado biológico.
- La cuantificación se realiza en mm (baja escala de medición).
- El registro de superficie puede incrementar la sensibilidad del análisis.

Las desventajas del análisis de grosor cortical son:

- El post-procesamiento es muy pesado por lo que requiere de un buen sistema computacional para acelerar el análisis.
- El post-procesamiento es tardado, ya que puede durar de 4 a 25 horas dependiente de la potencia computacional con la que se disponga.
- Depende de la clasificación que se está empleando para poder diferenciar regiones corticales.
- A menudo las correcciones manuales son necesarias para poder mejorar el análisis tanto de la segmentación cerebral, como de la delimitación de la superficie pial y de la materia blanca.
- Esta limitado a analizar la neocorteza.

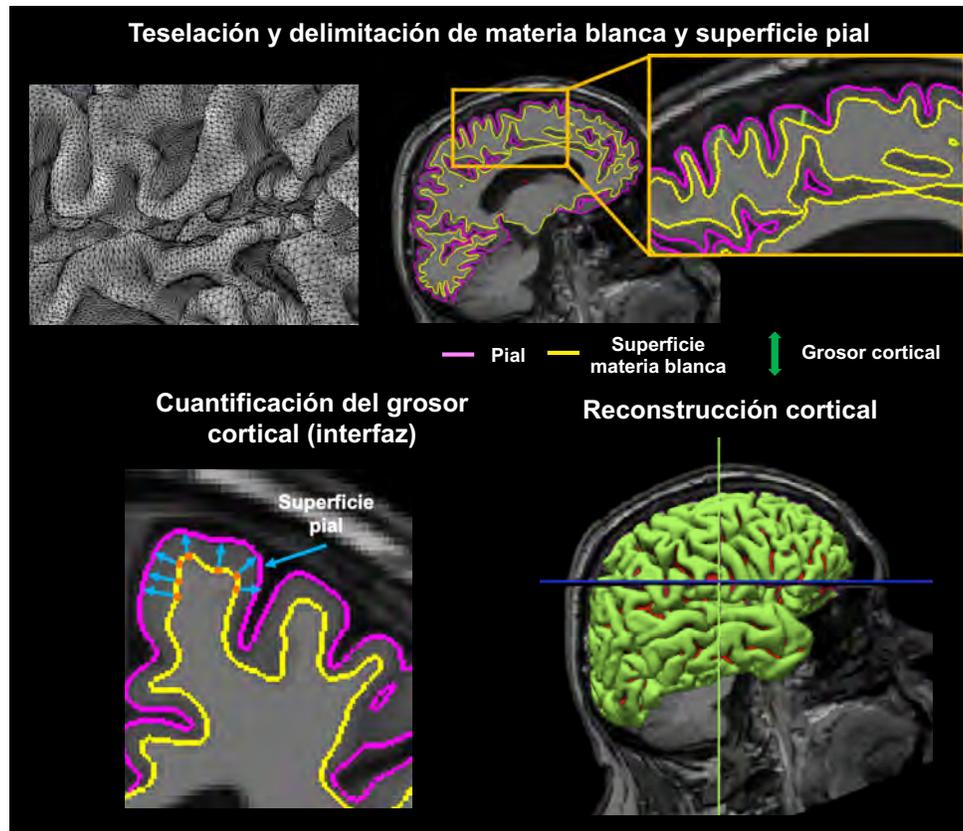


Figura A.7. Delineación de la superficie pial y de la materia blanca, determinación del grosor cortical vértice a vértice y reconstrucción de la corteza cerebral.

7.11.3.3. Modelamiento morfométrico subcortical

Los análisis volumétricos permiten identificar cambios globales que ocurren en núcleos subcorticales de interés. No obstante, para poder determinar cambios locales o regionales que ocurren en los núcleos subcorticales es necesario modelar la forma o morfología de dicha región con el objetivo de identificar subregiones en las cuales se esté presentando la pérdida neuronal o atrofia estructural. Este tipo de evaluaciones ayudan a establecer de forma más precisa las alteraciones dentro de los circuitos cortico-subcorticales ya que al determinar las subregiones afectadas se puede inferir que circuitos se pueden ver deteriorados.

Para modelar la morfología de los núcleos subcorticales es necesario segmentar dichos núcleos en la imagen anatómica. Una vez que se ha segmentado las ROIs, cada una de las regiones se parametriza en vértices para generar la malla de la superficie del núcleo subcortical para después renderizarlo. Una vez que se ha creado la malla se evalúa el desplazamiento vectorial vértice a vértice que ocurre en nuestra ROI respecto a la plantilla estándar (Figura A.8). Una vez que se han reconstruido los núcleos subcorticales es posible comparar de manera transversal o longitudinal los cambios locales que ocurren en dichas regiones.

Las ventajas del modelamiento morfométrico subcortical son:

- Permite realizar una evaluación de las subregiones del núcleo subcortical de interés.
- Presenta una correspondencia morfométrica intrínseca al utilizar una plantilla estándar.

Las desventajas del modelamiento morfométrico subcortical son:

- Necesita de una buena segmentación de los núcleos subcorticales para evitar sesgo.
- Análisis volumétrico secundario limitado al límite de las estructuras analizadas.

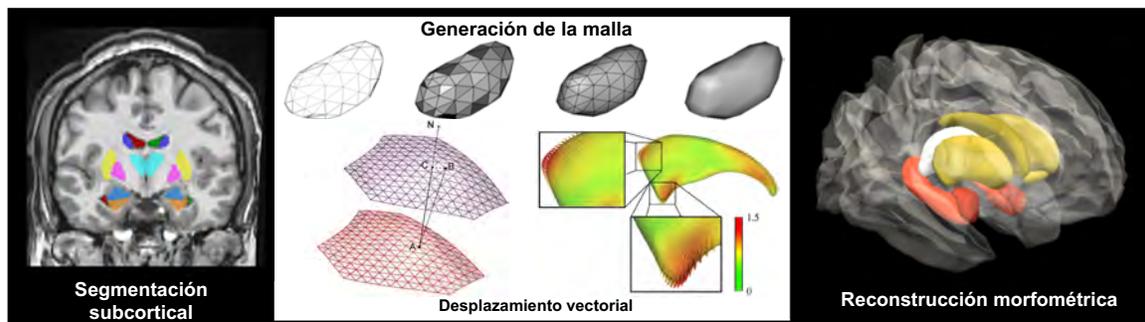


Figura A.8. Segmentación subcortical, generación de la malla (mesh), evaluación del desplazamiento vectorial y reconstrucción morfométrica de los núcleos subcorticales (Parte de la figura fue tomada y modificada de Li et al., 2012; Levitt et al., 2009)

7.11.3.4. Referencias extras

- Armony, J., L., Trejo-Martínez, D., Hernández, D. (2012). Resonancia Magnética Funcional (RMf): Principios y aplicaciones en Neuropsicología y Neurociencias Cognitivas. *Revista Neuropsicología Latinoamericana*. 4(2),36-50. <http://dx.doi.org/10.5579/rnl.2012.010>
- Currie S., Hoggard N., Craven I., J., Hadjivassiliou M., Wilkinson I., D. (2013). Understanding MRI: basic MR physics for physicians. *Postgrad Med J*. 89(1050):209-223. <http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2012-131342>
- Fischl, B., Dale, A., M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 97(20):11050-11055. <https://doi.org/10.1073/pnas.200033797>
- Manjón, J., V., Coupé, P. (2016). volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System. *Frontiers in neuroinformatics*, 10: 30. <https://doi.org/10.3389/fninf.2016.00030>
- Pooley R., A. (2005). Fundamental Physics of MR Imaging. *RadioGraphics*. 25(4), 1087-1099. <https://doi.org/10.1148/rg.254055027>
- Peng, S. J., Harnod, T., Tsai, J. Z., Ker, M. D., Chiou, J. C., Chiueh, H., Wu, C. Y., & Hsin, Y. L. (2014). Evaluation of subcortical grey matter abnormalities in patients with MRI-negative cortical epilepsy determined through structural and tensor magnetic resonance imaging. *BMC neurology*, 14, 104. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-104>
- Li, S., Wang, Y., Xu, P., Pu, F., Li, D., Fan, Y., Gong, G., Luo, Y. (2012). Surface Morphology of Amygdala Is Associated with Trait Anxiety. *PLOS ONE* 7(10): e47817. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047817>.
- Levitt, J. J., Styner, M., Niethammer, M., Bouix, S., Koo, M. S., Voglmaier, M. M., Dickey, C. C., Niznikiewicz, M. A., Kikinis, R., McCarley, R. W., & Shenton, M. E. (2009). Shape abnormalities of caudate nucleus in schizotypal personality disorder. *Schizophrenia research*, 110(1-3), 127–139. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.11.012>.
- Torre., Gabrielle, A. (2017). The Brain's Building Blocks: Of Protons and Voxels. *Knowing Neurons*. Recuperado de <https://knowingneurons.com/2017/09/27/mri-voxels/>