

Elena Bellosta Diago

Alteraciones hipotalámicas en la enfermedad de Huntington

Departamento
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es
SANTOS LASAOSA, SONIA
LÓPEZ DEL VAL, LUIS JAVIER

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

Tesis Doctoral

ALTERACIONES HIPOTALÁMICAS EN LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Autor

Elena Bellosta Diago

Director/es

SANTOS LASAOSA, SONIA
LÓPEZ DEL VAL, LUIS JAVIER

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2018



Universidad
Zaragoza

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, PSIQUIATRÍA Y DERMATOLOGÍA

TESIS DOCTORAL

ALTERACIONES HIPOTALÁMICAS EN LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Autora

Elena Bellosta Diago

Directores

Javier López del Val

Sonia Santos Lasaosa

Zaragoza Junio 2018

Dr. Javier López del Val, DOCTOR EN MEDICINA POR LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA.

Dra. Sonia Santos Lasaosa, DOCTORA EN MEDICINA POR LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA, PROFESORA ASOCIADA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA, PSIQUIATRÍA Y DERMATOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA.

Hacemos constar:

Que Dña. Elena Bellosta Diago, Licenciada en Medicina por la Universidad de Zaragoza, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo de investigación titulado “ALTERACIONES HIPOTALÁMICAS EN LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON” para optar al grado de Doctora en Medicina.

Dicho trabajo reúne a nuestro criterio las condiciones de originalidad, rigor científico y metodológico necesario para ser sometido a lectura y discusión ante el Tribunal designado para tal fin.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente documento en Zaragoza a 15 de junio 2018

Fdo. Dr. Javier López del Val

Fdo. Dra. Sonia Santos Lasaosa

De acuerdo con la normativa vigente, esta Tesis Doctoral se presenta como un compendio de publicaciones. La presente Memoria incluye los siguientes artículos, todos ellos publicados en revistas indexadas y sometidas a revisión por pares:

- ✓ **Artículo 1-** Bellosta Diago E, Viloría Alebesque A, Santos Lasaosa S, López del Val LJ. El hipotálamo en la Enfermedad de Huntington. Rev Neurol. 2017 Nov; 65(9): 415-422.
- ✓ **Artículo 2-** Bellosta Diago E, Pérez Pérez J, Santos Lasaosa S, Viloría Alebesque A, Martínez Horta S, Kulisevsky J, López del Val J. Circadian rhythm and autonomic dysfunction in presymptomatic and early Huntington's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2017 Nov; 44: 95-100.
- ✓ **Artículo 3-** Bellosta Diago E, Martínez-Horta S, Santos Lasaosa S, Viloría Alebesque A, Pérez-Pérez J, Kulisevsky J, López del Val J. Circadian rhythm, cognition, and mood disorders in Huntington's Disease. J Huntingtons Dis. 2018; 7(2): 193-198.
- ✓ **Artículo 4-** Bellosta Diago E, Pérez-Pérez J, Santos Lasaosa S, Viloría Alebesque A, Martínez-Horta S, Kulisevsky J, López del Val J. Neurocardiovascular pathology in pre-manifest and early-stage Huntington's disease. Eur J Neurol. 2018 Jul; 25(7): 956-962.

A mi abuela Nati, gracias por todo.

AGRADECIMIENTOS

Sin duda alguna el presente trabajo es el resultado de la influencia, apoyo y esfuerzo de muchas personas, a las cuales deseo expresar mis más sinceros agradecimientos.

A Javier López del Val, por haberme descubierto el mundo de los trastornos del movimiento, haber confiado en mí desde el principio e incentivado mis ganas de aprender.

A Sonia Santos, las palabras se quedan cortas, no sé lo que haría sin ti, gracias por estar siempre y apoyarme, aunque mis ideas parezcan a veces una locura, haces que todo pueda ser posible si se lucha por ello.

A Alex, gracias por creer en mí, por tu amor, tu paciencia y comprensión sin límites, está claro que sin ti esto no habría sido posible.

A mis padres, mi hermano y mi cuñada, gracias por estar siempre que os necesito, por el amor y el apoyo constantes.

A todos los miembros de la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital Santa Creu i Sant Pau. En especial a Chus y a Saül, lo que en principio parecía imposible, se ha logrado en gran parte gracias a vosotros. Gracias por creer en esta idea y hacerme disfrutar en el camino.

A Patricia y a Jorge, por ayudarme en el desarrollo y la elaboración de este proyecto.

A todos mis compañeros del Servicio de Neurología del Hospital Clínico Lozano Blesa. En especial a Cristina por su confianza en mí y Ana, por su amistad incondicional a pesar de la distancia que nos separa. Sin olvidar a Alba, Carol y todos los residentes, porque durante este largo trayecto habéis estado allí para darme cariño y apoyo.

A mis amigos, por vuestra amistad y compañía durante esta aventura, en especial a Carla, por entenderme y apoyarme, sin ti no habría sido lo mismo.

Y por último, a los pacientes y sus familiares, que participaron de forma desinteresada en este proyecto, sin los cuales no hubiera sido posible.

A todos, mil gracias.

*“Después de escalar una gran colina,
uno descubre que hay muchas colinas más que subir”*

Nelson Mandela

*“Que nada nos defina.
Que nada nos sujete.
Que sea la libertad nuestra propia sustancia”*

Simone de Beauvoir

En San Francisco de Maracaibo, o en Lagunetas, una noche cualquiera, cualquier hombre simple se consigue una hembra. Mujer humilde que le entrega el sexo a un hombre inquieto, frente al paisaje de una hamaca sucia.

Este comportamiento, esta migaja de actitud humana, será un eterno lastre de desdicha.

En los estratos cerebrales del hombre o la mujer, y también en el óvulo y el espermatozoide, estará el lobo negro de la Corea de Huntington.

Después, veremos esto: un espermatozoide que llega a la matriz. Lo recibe un óvulo sediento. Del abrazo, vendrá un huevo y un embrión y un niño nuevo. Niño que será un hombre con el lobo coreico vagando en las estepas cerebrales. Y que, una noche, estará cansado del trabajo rudo, se tenderá en los brazos de mujeres sedientas, y soltará su esperma... a cabalgar dolor sobre los úteros.

Americo Negrette

Corea de Huntington. Maracaibo: Talleres Gráficos de la Universidad del Zulia; 1963

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| ABREVIATURAS | 23 |
| INTRODUCCIÓN | 25 |
| 1.1 LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON | 27 |
| 1.1.1 DEFINICIÓN..... | 27 |
| 1.1.2 ETIOPATOGENIA | 27 |
| 1.1.3 ANATOMOPATOLOGÍA Y NEUROQUÍMICA | 30 |
| 1.1.4 CUADRO CLÍNICO | 32 |
| 1.2 EL HIPOTÁLAMO COMO CENTRO REGULADOR | 35 |
| 1.2.1 RITMO CIRCADIANO Y SUEÑO | 36 |
| 1.2.2 TERMORREGULACIÓN | 37 |
| 1.2.3 BALANCE HIDROELECTROLÍTICO Y ALIMENTACIÓN..... | 38 |
| 1.2.4 FUNCIONES ENDOCRINAS..... | 39 |
| 1.2.5 SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO..... | 39 |
| 1.2.6 COGNICIÓN Y CONDUCTA..... | 39 |
| 1.2.7 FUNCIONES REGIONALES DEL HIPOTÁLAMO | 40 |
| 1.3 CONSIDERACIONES FINALES | 41 |
| 1.4 ARTÍCULO 1 | 43 |
| 1.4.1 PRESENTACIÓN..... | 45 |
| JUSTIFICACIÓN | 55 |
| HIPÓTESIS | 59 |
| OBJETIVOS | 63 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 67 |

| | | |
|-------------------------|---|------------|
| 5.1 | PRESENTACIÓN | 69 |
| 5.2 | DISEÑO | 70 |
| 5.3 | PARTICIPANTES | 70 |
| 5.3.1 | PRIMER GRUPO DE ESTUDIO (“CASOS”) | 70 |
| 5.3.2 | SEGUNDO GRUPO DE ESTUDIO (“CONTROLES”)..... | 71 |
| 5.3.3 | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN (PARA AMBOS GRUPOS) | 71 |
| 5.4 | ASPECTOS ÉTICOS | 72 |
| 5.5 | VARIABLES A ANALIZAR | 72 |
| 5.5.1 | DEMOGRÁFICAS Y ANTROPOMÉTRICAS | 72 |
| 5.5.2 | MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL (MAPA)..... | 73 |
| 5.5.3 | ESCALAS SUBJETIVAS DE SUEÑO | 76 |
| 5.5.4 | ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO..... | 77 |
| 5.5.4.1 | <u>Evaluación cognitiva</u> | 77 |
| 5.5.4.2 | <u>Evaluación conductual</u> | 79 |
| 5.5.5 | PARÁMETROS DE LABORATORIO | 79 |
| 5.5.6 | GROSOR ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEO (GIM) | 80 |
| 5.6 | DISEÑO ESTADÍSTICO | 83 |
| RESULTADOS | | 85 |
| 6.1 | ARTÍCULO 2 | 89 |
| 6.1.1 | PRESENTACIÓN | 91 |
| 6.1.2 | RESULTADOS | 99 |
| 6.1.3 | CONCLUSIONES | 105 |
| 6.2 | ARTÍCULO 3 | 107 |
| 6.2.1 | PRESENTACIÓN..... | 109 |
| 6.2.2 | RESULTADOS | 117 |
| 6.2.3 | CONCLUSIONES | 121 |

| | | |
|--|-------------------------|------------|
| 6.3 | ARTÍCULO 4 | 123 |
| 6.3.1 | PRESENTACIÓN | 125 |
| 6.3.2 | RESULTADOS | 135 |
| 6.3.3 | CONCLUSIONES | 139 |
| DISCUSIÓN | | 141 |
| CONCLUSIONES | | 151 |
| BIBLIOGRAFÍA | | 155 |
| 9.1 | INTRODUCCIÓN | 157 |
| 9.2 | MATERIAL Y MÉTODOS..... | 161 |
| 9.3 | RESULTADOS | 164 |
| 9.4 | DISCUSIÓN | 164 |
| APÉNDICES | | 169 |
| CONTRIBUCIONES DE LA DOCTORANDA..... | | 171 |
| ÁREA TEMÁTICA E INDEXACIÓN DE LAS REVISTAS | | 175 |
| ANEXOS | | 177 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|--|-----|
| TABLA 1- ETAPAS SEGÚN LA PUNTUACIÓN EN LA ESCALA DE CAPACIDAD FUNCIONAL TOTAL..... | 34 |
| TABLA 2- VALORES MEDIOS, MÍNIMOS, MÁXIMOS Y PERCENTILES 25, 50 Y 75 DEL GIM (MM) DE INDIVIDUOS SIN ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES, SEGÚN SEXO Y GRUPOS DE EDADES. | 82 |
| TABLA 3- DATOS DEMOGRÁFICOS DE LOS PACIENTES Y CONTROLES. | 99 |
| TABLA 4- DATOS COGNITIVOS Y CONDUCTUALES SEGÚN GRUPO DE ESTUDIO | 117 |
| TABLA 5- CORRELACIONES ENTRE CALIDAD DE SUEÑO Y DATOS COGNITIVOS Y CONDUCTUALES EN PACIENTES CON EH..... | 119 |
| TABLA 6- PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES Y CONTROLES | 135 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|-----|
| FIGURA 1- DIFERENCIAS ENTRE CROMOSOMA SIN Y CON MUTACIÓN GENÉTICA DE EH..... | 28 |
| FIGURA 2- MODELO CELULAR DEL PROCESO DE PATOGÉNESIS EN LA EH | 31 |
| FIGURA 3- VISTA SAGITAL DEL HIPOTÁLAMO | 36 |
| FIGURA 4- REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DEL HIPOTÁLAMO EN EL PLANO AXIAL..... | 40 |
| FIGURA 5- MODELO DE MAPA UTILIZADO: ABPM-05 | 74 |
| FIGURA 6- ULTRASONOGRAFÍA CAROTÍDEA EN CORTE LONGITUDINAL | 81 |
| FIGURA 7- RESULTADOS DE LA MAPA SEGÚN GRUPO DE ESTUDIO | 100 |
| FIGURA 8- PUNTUACIÓN MEDIA DE LA ESCALA PITTSBURGH SEGÚN GRUPO DE ESTUDIO | 102 |
| FIGURA 9- ASOCIACIÓN ENTRE MAPA Y ALTERACIÓN DE PSQI EN PACIENTES CON EH | 104 |
| FIGURA 10- RELACIONES ENTRE ALTERACIONES COGNITIVAS Y HORA HABITUAL DE LEVANTARSE. | 120 |
| FIGURA 11- GRÁFICA GIM: COMPARATIVA ENTRE CONTROLES, PREEH (PREHD) Y EEH (EHD) | 137 |
| FIGURA 12- CORRELACIONES ENTRE EL % DE <i>DIPPING</i> Y TFC, GIM, EDAD Y UHDRS-M..... | 138 |
| FIGURA 13- CIRCUITO Y VÍAS DEL RITMO CIRCADIANO | 145 |
| FIGURA 14- RITMO CIRCADIANO Y RELOJES BIOLÓGICOS..... | 147 |

ABREVIATURAS

| | |
|-------------------|---|
| ADH | Hormona antidiurética |
| BDNF | Factor neurotrófico derivado del encéfalo Brain-derived neurotrophic factor (siglas en inglés) |
| CEICA | Comité de Ética de Investigación de Aragón |
| CFT | Escala de Capacidad Funcional Total |
| Ctrl-eEH | Controles pareados con pacientes con eEH |
| Ctrl-preEH | Controles pareados con pacientes preEH |
| EH | Enfermedad de Huntington |
| eEH | EH manifiesta en estadio leve |
| ESS | Cuestionario de Somnolencia Diurna de Epworth |
| GIM | Grosor íntima media carotídeo |
| HADS | Hospital Anxiety and Depression Scale |
| HDL | Lipoproteína de alta densidad |
| HTA | Hipertensión arterial |
| IC | Intervalo de confianza |
| IS | Escala de Irritabilidad |
| JCR | Journal Citation Reports |
| LDL | Lipoproteína de baja densidad |
| Lp(a) | Lipoproteína (a) |
| NSQ | Núcleo supraquiasmático |
| OR | Odds ratio |
| PA | Presión arterial |
| PAD | Presión arterial diastólica |
| PAS | Presión arterial sistólica |
| PCR | Proteína C reactiva |
| preEH | Presintomáticos de EH |
| PSQI | Cuestionario de Calidad del Sueño de Pittsburgh |
| RM | Resonancia magnética |

| | |
|------------------|---|
| T-CT | Colesterol total |
| TG | Triglicéridos |
| UHDRS | Unified Huntington's Disease Rating Scale |
| UHDRS-m | UHDRS-sección motora |
| UHDRS-cog | UHDRS-sección cognitiva |

INTRODUCCIÓN

1.1 LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

1.1.1 DEFINICIÓN

En 1872 el doctor George Huntington realizó la primera descripción detallada de la enfermedad que hoy lleva su nombre [Huntington, 1872]. Este autor describió una familia con corea en East Hampton, Long Island, y señaló la naturaleza hereditaria del trastorno. Dada la prominencia de la corea como síntoma motor característico, la enfermedad se denominó inicialmente corea de Huntington, sin embargo, a medida que se comenzó a reconocer la importancia de otras características clínicas, se cambió el nombre por el de enfermedad de Huntington (EH).

La EH es un trastorno neurodegenerativo autosómico dominante caracterizado clínicamente por movimientos involuntarios y un deterioro progresivo a nivel cognitivo y conductual. Se considera una enfermedad rara, ya que su prevalencia se estima en 5 a 10 afectados por cada 100000 individuos en población caucásica, la edad media de inicio es 40 años (aunque se han descrito inicios entre los 4 y los 80 años) y la supervivencia desde el diagnóstico clínico es de unos 17 años [Harper, 1992].

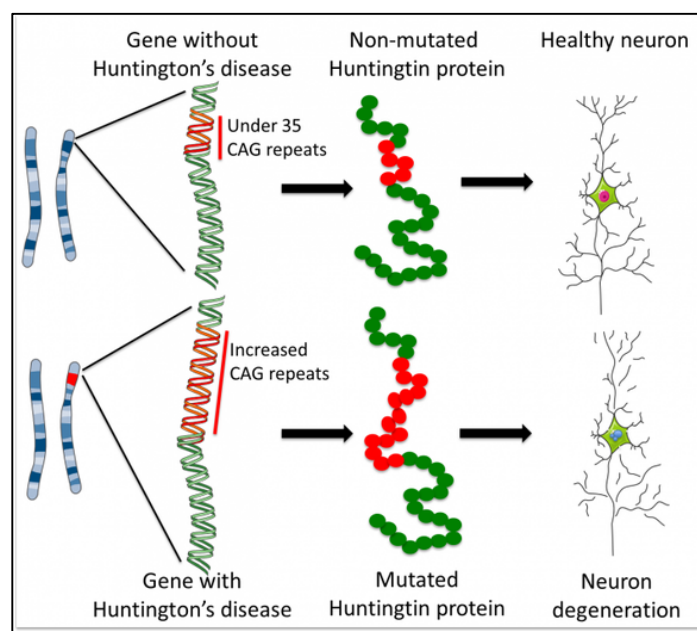
1.1.2 ETIOPATOGENIA

La EH es causada por una repetición anormalmente larga de triplete CAG en el extremo N-terminal del gen *IT-15*, localizado en el brazo corto del cromosoma 4 [The Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993]. El gen de la EH fue identificado en 1993, y desde entonces disponemos de un test predictivo que evalúa el número de repeticiones del triplete CAG. Los individuos normales tienen longitudes de

repetición estables de hasta 26, mientras que la EH se asocia con repeticiones de CAG de 40 o más. Las longitudes de 36-39 muestran una penetrancia incompleta, por lo que aquellos que presentan clínica lo hacen habitualmente a edad más avanzada. Existe un último rango de repeticiones, de 27 a 35, que pueden tener hijos con longitudes de repetición en rango sintomático, son los casos denominados “de novo”, y representan el 10% del total [Semaka et al., 2006].

Esta secuencia expandida codifica una versión mutada de la proteína huntingtina (mHtt), que origina cambios conformacionales en ella, lo que propicia agregados tanto citosólicos como nucleares y, con ello, alteraciones intracelulares, toxicidad y pérdida neuronal [Tabrizi et al., 2013], lo que afecta de manera más pronunciada al estriado y estructuras relacionadas, como el hipocampo, las capas profundas de la corteza cerebral, el cerebelo, el tálamo y el hipotálamo [Tasset et al., 2009](Figura 1).

Figura 1- Diferencias entre cromosoma sin y con mutación genética de EH



(Tomada de <https://www.eurostemcell.org>)

Como enfermedad genética de herencia autosómica dominante debemos considerar la EH como una “enfermedad de la familia”. Se ha calculado que por cada persona con EH hay una media de 5 personas a riesgo; de esas 5 personas 2 heredarán la enfermedad.

Se distinguen diferentes estados en función de la situación del individuo con respecto al test genético:

1. *Individuo a riesgo*: persona con algún progenitor diagnosticado de EH
2. *Portador asintomático*: test predictivo positivo, pero sin sintomatología motora
3. *Persona con enfermedad de Huntington*: test predictivo positivo o antecedentes familiares de EH y manifestaciones neurológicas inequívocas de la enfermedad.

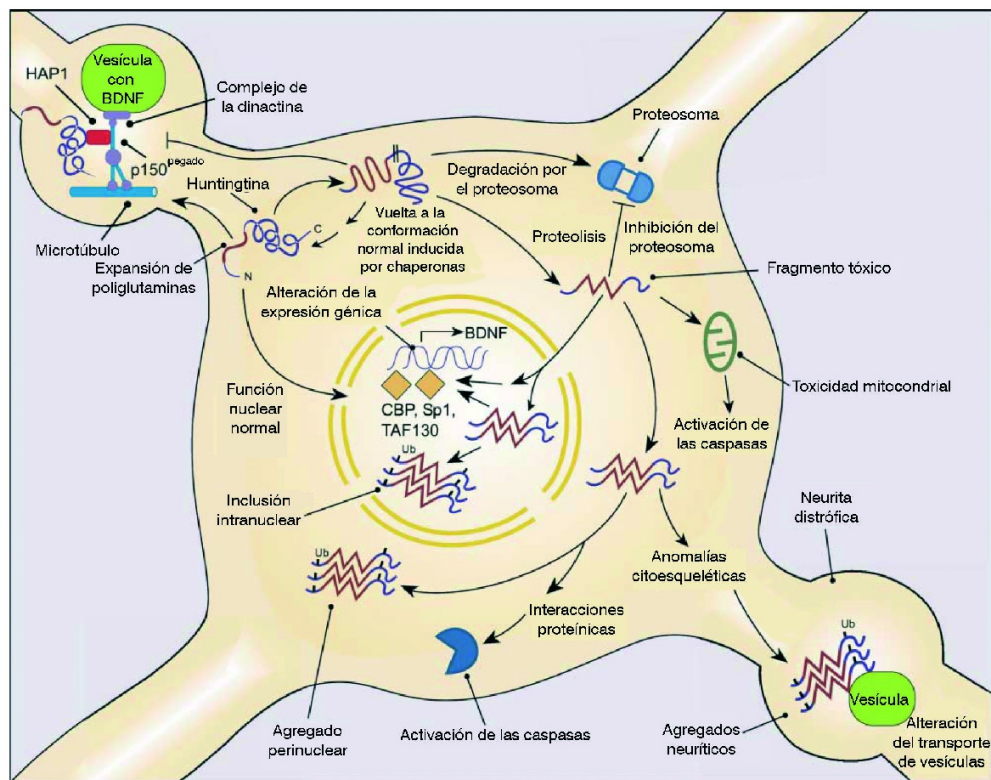
1.1.3 ANATOMOPATOLOGÍA Y NEUROQUÍMICA

En condiciones normales, la huntingtina humana se expresa en forma ubicua tanto en cerebro como en diferentes tejidos corporales (hígado, páncreas, testículos, etc.), se encuentra implicada en el tráfico intracelular, en la transcripción, en la comunicación interneuronal, en la degradación celular y es importante para la neurogénesis.

La firma patognomónica de la EH es la presencia de inclusiones nucleares y citoplasmáticas que contienen mHtt, secundarias a cambios conformacionales en la proteína inducidos por la longitud de la cadena poli Q [Vonsattel, 2008]. Se ha descrito que la degradación de mHtt por proteasas causa la aparición de fragmentos que facilitan la formación de agregados, de tal forma que, por este y otros mecanismos, la mHtt puede afectar a proteínas nucleares y citoplasmáticas que regulan factores de transcripción, supervivencia, apoptosis, función mitocondrial y transporte axonal [Gil et al., 2008]. Aunque estas inclusiones son indicativas de un mal procesamiento de poligultaminas y aparecen en los individuos afectados mucho tiempo antes de las manifestaciones clínicas, existe cada vez más evidencia acerca de que estas inclusiones no predicen disfunción celular o progresión de la enfermedad [Roos et al., 2011]. Como ya se ha mencionado, las neuronas más vulnerables son las de proyección estriatal (las neuronas gabaérgicas espinosas de tamaño mediano) que constituyen aproximadamente el 95% de la totalidad de las neuronas del estriado.

Debido a su localización nuclear, su acción sobre las mitocondrias en el citoplasma y sus interacciones con una gran variedad de proteínas, incluyendo una disminución del factor neurotrófico derivado del encéfalo (BDNF) [Cowan et al., 2006], es probable que la mHtt afecte a un gran número de dianas y se conecte con múltiples caminos patogénicos (Figura 2).

Figura 2- Modelo celular del proceso de patogénesis en la EH



(Tomada de <https://www.unioviado.es/biolang>)

Diferentes estudios de neuroimagen han revelado un patrón complejo de cambios estructurales y funcionales que afectan de manera amplia a las regiones corticales y subcorticales, más allá de lo esperado por la degeneración estriatal. Los cambios morfométricos están caracterizados por una pérdida neuronal y un adelgazamiento cortical. Se ha podido establecer una relación entre el lugar de los cambios morfométricos y la sintomatología clínica; así, tenemos que la atrofia del estriado no sólo se relaciona con un deterioro motor, sino también con una disfunción ejecutiva [Peinemann et al., 2005], mientras que la pérdida neuronal en la región cingulada anterior se asocia con trastornos del estado de ánimo [Thu et al., 2010].

Aunque son los síntomas neurológicos los que predominan, no son la única manifestación clínica de la EH, se han descrito fenotipos patológicos en tejidos periféricos de

pacientes, entre los que se encuentran: pérdida de peso, alteración de la homeostasis de la glucosa o afectación músculo-esquelética. Por ello existe una creciente evidencia que sugiere que las células de los tejidos periféricos de EH presentan anomalías relacionadas con la expresión de mHtt [Sassone et al., 2009].

1.1.4 CUADRO CLÍNICO

La EH es una enfermedad que actualmente no tiene un tratamiento etiológico y los tratamientos sintomáticos son muy limitados. La mayoría de personas con EH son sujetos sanos durante la juventud y primeros años de la vida adulta antes de que aparezcan los síntomas motores que permiten el diagnóstico, tales como corea, dificultades en la marcha, bradicinesia, rigidez, distonía o alteración de los movimientos oculares [Walker, 2007].

El reconocimiento, cada vez mayor, de cambios cognitivos, previos a la aparición de la sintomatología motora, puede convertirse en un marcador sensible de la evolución de estos sujetos. Esto permitiría redefinir los criterios clásicos de la enfermedad, centrados de manera principal en el problema motor, y como se ha mencionado, haría justicia al hecho de que muchos sujetos experimentan deterioro de sus funciones cognitivas antes de la aparición de los trastornos motores. Esta fase, llamada presintomática, despierta un especial interés de cara a la investigación de tratamientos modificadores de la enfermedad que, podrían “frenar” la muerte celular antes de que esta sea suficientemente significativa como para provocar la sintomatología neurológica. Actualmente existen grandes esfuerzos colaborativos internacionales que agrupan a científicos de todo el mundo en la búsqueda de marcadores biológicos que sirvan para evaluar la eficacia de terapias modificadoras del curso de la enfermedad en esta fase [Paulsen et al., 2008; Tabrizi et al., 2009].

La prevalencia de los trastornos neuropsiquiátricos es muy alta, del orden del 60-95% en cualquier momento de la enfermedad. Los trastornos mayores afectivos son los que más contribuyen a ellos, y son, en gran medida, responsables de una relativa alta tasa de suicidios, de 4 a 6 veces superior a la de la población general. Un estado de ánimo exaltado o irritable, impulsividad, hipersexualidad, inflexibilidad o perseverancia son síntomas frecuentes. También puede aparecer sintomatología psicótica de tipo ideación delirante o alucinaciones [Craufurd et al., 2001; Martínez-Horta et al., 2016].

En las etapas iniciales, las manifestaciones clínicas incluyen cambios sutiles en la coordinación, movimientos involuntarios, alteraciones del planteamiento mental, depresión y alteraciones del estado anímico. Los pacientes son capaces de desarrollar sus actividades cotidianas y obligaciones laborales.

En el siguiente estadio, la corea se hace más prominente con una dificultad creciente para la actividad motora voluntaria y un marcado incremento de la disfagia y la disartria. La mayoría de los afectados deben abandonar su actividad laboral y son gradualmente más dependientes de la asistencia externa, aunque todavía mantienen algún grado de independencia. Pueden aparecer comportamientos agresivos y desinhibición social.

En los estadios tardíos de la enfermedad, los problemas de conducta usualmente disminuyen, el compromiso motor se incrementa y los individuos se convierten en totalmente dependientes. Se suele observar también pérdida de lenguaje e incontinencia. El promedio de supervivencia oscila entre los 15 y 18 años [López del Val et al., 2010; Fahn et al., 2011].

Dependiendo de la funcionalidad, la enfermedad se divide en 5 fases, según la escala de Capacidad Funcional Total (CFT) (Tabla 1), que evalúa la capacidad para mantener el trabajo habitual, gestionar las finanzas, realizar tareas domésticas, mantener las actividades de la vida diaria y el nivel de cuidados que necesita. Conforme evoluciona la enfermedad hay

un incremento en esta dificultad funcional, en relación directa con la presencia de dificultades cognitivas y una mayor intensidad de los síntomas neurológicos y psiquiátricos, de modo que en fases avanzadas (IV y V) los pacientes desarrollan una dependencia funcional severa, precisando ayuda en todas las actividades cotidianas.

Tabla 1- Etapas según la puntuación en la Escala de Capacidad Funcional Total

| Capacidad funcional total puntuación (TFC Score) | Etapas |
|---|---------------|
| 11 - 13 | I |
| 7 - 10 | II |
| 3 - 6 | III |
| 1 - 2 | IV |
| 0 | V |

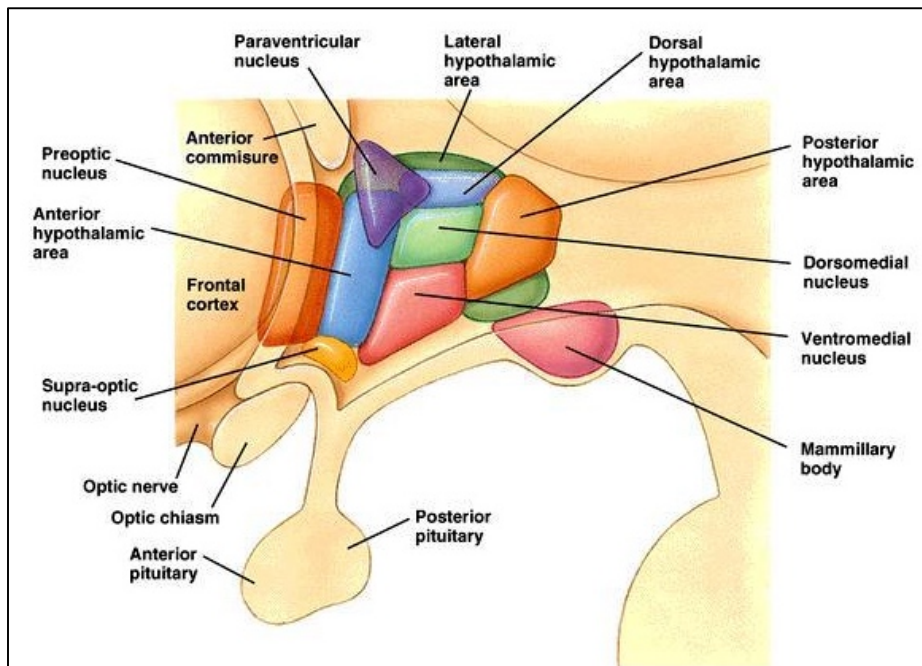
Además de la triada clásica de alteraciones motoras, cognitivas y conductuales, otras características clínicas están presentes y forman parte del fenotipo de esta enfermedad, incluyendo alteraciones metabólicas neuroendocrinas, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y disfunción autonómica [Morton, 2013; Hult et al., 2010]. Mucha de esta sintomatología podría estar relacionada con una disfunción a nivel hipotalámico.

1.2 EL HIPOTÁLAMO COMO CENTRO REGULADOR

El hipotálamo es el componente diencefálico que interviene en el control central de las funciones viscerales, a través de los sistemas autónomo y endocrino, y del comportamiento afectivo o emocional, a través del sistema límbico. Aunque su cometido fundamental es el mantenimiento de la homeostasis, en parte también regula numerosas funciones, como el equilibrio hidroelectrolítico, la ingesta alimentaria, la temperatura, la presión arterial (PA), los ritmos circadianos, así como el metabolismo general del organismo [Hardy et al., 2004].

Como consecuencia de las interrelaciones existentes entre los sistemas autónomo, endocrino y límbico y debido a las pequeñas dimensiones del hipotálamo es difícil asignar una función específica a cada uno de sus componentes individuales. Mientras que las funciones endocrinas se regulan a través de la vía hipotálamo-hipofisaria, varios centros hipotalámicos ejercen influencias sobre las neuronas preganglionares del sistema autónomo del troncoencéfalo y de la médula espinal. A continuación pasaremos a describir con mayor detalle algunas de las funciones hipotalámicas más relevantes (Figura 3).

Figura 3- Vista sagital del hipotálamo



(Tomada de <http://willcov.com>)

1.2.1 RITMO CIRCADIANO Y SUEÑO

Se considera que el núcleo supraquiasmático (NSQ), localizado en la parte rostroventral del hipotálamo, es el principal marcapasos del encéfalo y coordina un amplio espectro de ritmos circadianos endocrinos, fisiológicos y conductuales [Swaab, 1999]. Este núcleo, genera ritmos endógenos con períodos de alrededor de 24 horas, que se ajustan al ciclo ambiental luz/oscuridad a través de la información que recibe de la retina por medio del tracto retinohipotalámico.

Este marcapasos está basado en un feedback molecular negativo, en el cual la transcripción de genes: period (Per) y criptocromo (Cry) es conducida por unas proteínas (CLOCK y BMAL). La maquinaria molecular no sólo está confinada a este núcleo, también está presente en otras regiones cerebrales y a nivel de tejidos periféricos como el hígado, los riñones, el páncreas, el bazo el timo y la piel. La actividad de este núcleo es mantener los

relojes sincronizados junto con el ciclo solar y con el ambiente, respondiendo a las necesidades del organismo dependiendo del momento del día [Kondratova et al., 2012].

Generalmente estamos despiertos unas 16 horas al día y dormimos unas 8 horas, siguiendo un ritmo circadiano. Cuando la luz solar activa el NSQ, éste se proyecta hacia zonas adyacentes del hipotálamo, relacionadas con los ritmos de la temperatura corporal, con la glándula pineal o con el hipotálamo posterolateral. En este último es donde se encuentran las neuronas secretoras de orexina/hipocretina, cuya función es la de activar el sistema de vigilia [Schwartz et al., 2008]. Al acercarse las horas habituales de sueño, decae el estímulo del NSQ y aumenta la necesidad homeostática de dormir, entonces es cuando, gracias a la oscuridad ambiental, se sintetiza la melatonina, hormona con múltiples efectos descritos; a destacar un efecto hipnótico directo, un efecto protector en el infarto de miocardio, inhibición de la potenciación sináptica en la médula espinal, acción inmunomoduladora y antiinflamatoria y una actividad antioxidante [Srinivasan et al., 2009], por lo que cuando por algún motivo se suprime la secreción de melatonina, se verán alteradas todas estas funciones.

1.2.2 TERMORREGULACIÓN

En los mamíferos, es esencial para el funcionamiento del organismo que la temperatura corporal se mantenga constante. El organismo es capaz de regularla por dos mecanismos, uno asociado con la disipación de calor y el otro con su producción y conservación. La temperatura corporal está controlada por el hipotálamo a través del núcleo preóptico y el núcleo posterior. El primero actúa como termostato y su lesión suele originar hipertermia. Por el contrario, el núcleo posterior actúa regulando las respuestas fisiológicas que permiten el control de la temperatura, como la vasoconstricción, sudoración, aumento de la ingesta de alimento o disminución de actividad física. Las lesiones de éste último suelen

causar hipotermia o poiquiloterma (modificación de la temperatura corporal en relación a la temperatura exterior) [Nieuwenhuys et al., 2009].

En los seres humanos, la temperatura corporal, que se mantiene cerca de 37°C, presenta cierta variación diurna y disminuye al mínimo durante el sueño. El NSQ es responsable de esta fluctuación circadiana, y es probable que influya en el sistema de control térmico a través de su proyección al hipotálamo anteroventral [Boulant, 1996].

1.2.3 BALANCE HIDROELECTROLÍTICO Y ALIMENTACIÓN

Las lesiones del hipotálamo pueden causar cualquier tipo de alteración del balance hídrico. Las lesiones más frecuentes son las que afectan a los núcleos paraventricular y supraóptico (productores de hormona antidiurética (ADH)) y que por lo tanto pueden cursar con diabetes insípida o síndrome de secreción inadecuada de ADH. Por el contrario, las lesiones del núcleo lateral, considerado como el núcleo regulador de la ingesta hídrica, pueden provocar adiposidad, mientras que las lesiones mediales suelen cursar con hiperdipsia [Nieuwenhuys et al., 2009].

Igual que para las otras funciones, las lesiones del hipotálamo pueden cursar con problemas tanto de obesidad como de emaciación. Las lesiones localizadas en la porción ventromedial suelen ir acompañadas de obesidad. Se cree que es debido a la afectación del núcleo paraventricular, ya que la oxitocina es una de las hormonas reguladoras de la saciedad. En cuanto a la emaciación existen varios síndromes en los que la lesión se suele localizar en el hipotálamo anterior y/o lateral [Woods et al., 1998].

1.2.4 FUNCIONES ENDOCRINAS

El hipotálamo, la hipófisis y las glándulas endocrinas periféricas (tiroides, corteza suprarrenal, ovarios, testículos y glándulas mamarias) forman un circuito de secreción endocrina interconectado, que se encarga de mantener los niveles de hormonas en sangre adecuados a cada situación o momento del día.

1.2.5 SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

La lesión o estimulación de las áreas mediales y posteriores hipotalámicas, que corresponden con el sistema nervioso simpático, puede ocasionar hipertensión, taquicardia, vasoconstricción del lecho vascular, vasodilatación del lecho muscular, aumento de la contractilidad cardíaca, etc.

Las estructuras parasimpáticas están localizadas a nivel anterior y lateral. La afectación de la parte anterior suele acompañarse de bradicardia e hipotensión, mientras que la participación de la zona lateral provoca aumento del flujo sanguíneo al tracto gastrointestinal y disminución al músculo esquelético [Buijs, 2013].

1.2.6 COGNICIÓN Y CONDUCTA

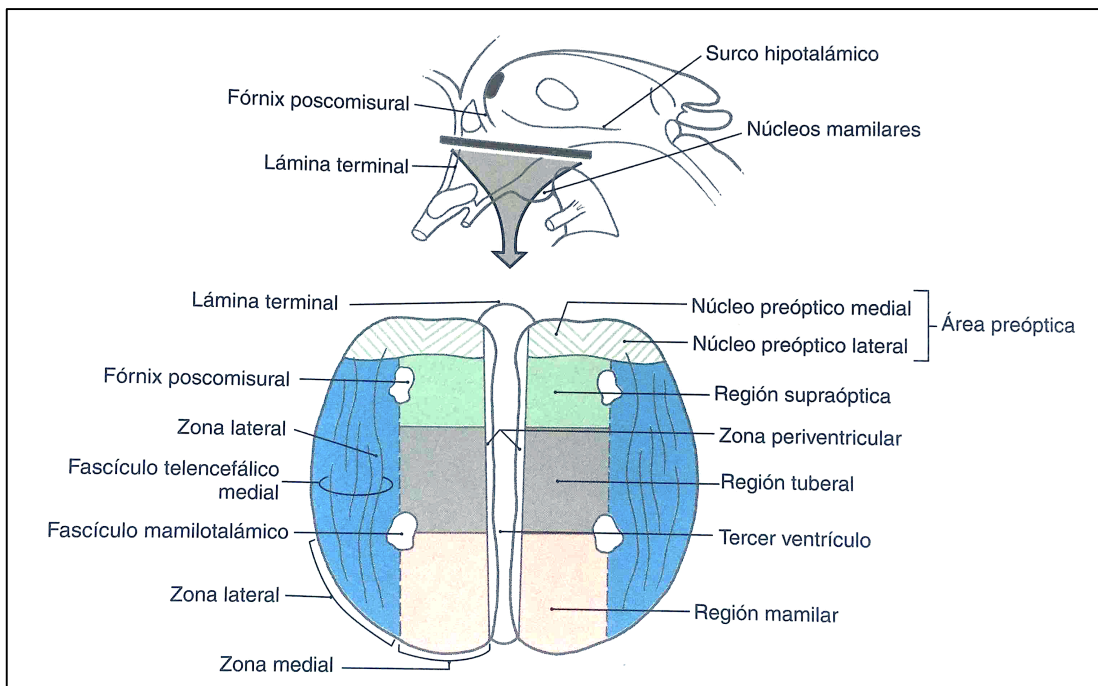
Se cree que el hipotálamo también tiene un papel muy importante en la regulación de la emoción. Concretamente, sus zonas laterales parecen estar involucradas con el placer y la ira, mientras que la parte media se conecta principalmente con la aversión, el disgusto y la tendencia a la risa incontrolable. Sin embargo, en términos generales, el hipotálamo tiene más que ver con la expresión (manifestación sintomática) de las emociones que con la génesis de los estados afectivos [Hess et al., 1955].

No se puede obviar, que el hipotálamo forma parte de un extenso sistema bidireccional de conexiones, tanto con estructuras corticales como con otras áreas subcorticales. De esta manera, existe una integración extensa de información cognitiva y emocional, organizada en torno a lo que se conoce como el sistema límbico [Pessoa, 2010].

1.2.7 FUNCIONES REGIONALES DEL HIPOTÁLAMO

A partir de las observaciones clínicas y los datos experimentales, y como síntesis de todo lo mencionado, es oportuno dividir el hipotálamo en dos áreas que comparten funciones semejantes pero opuestas (Figura 4):

Figura 4- Representación esquemática del hipotálamo en el plano axial



(Tomada de Haines. Principios de Neurociencia, 2004)

- Área caudolateral: Formada por la zona hipotalámica lateral y la región mamilar. Su estimulación produce: incremento de la actividad simpática del sistema

autónomo, comportamiento agresivo, hambre y elevación de la temperatura corporal, por vasoconstricción cutánea y temblor.

- Área rostromedial: Formada por la región supraóptica y gran parte de las regiones tuberales, cuya activación produce un aumento del componente parasimpático del sistema autónomo, comportamiento pasivo, saciedad y descenso de la temperatura corporal secundario a vasodilatación cutánea y sudoración.

1.3 CONSIDERACIONES FINALES

Considerando que el hipotálamo es un importante centro de control en el cerebro para la regulación de la homeostasis de la energía del cuerpo, el ciclo sueño-vigilia y la coordinación de funciones autonómicas, postulamos que una disfunción a este nivel puede contribuir sustancialmente a la patogénesis de las alteraciones del sueño, pérdida de peso y trastornos autonómicos en la EH. Asimismo, algunos trastornos cognitivos y del estado de ánimo, que se observan en estos pacientes, también pueden explicarse por una implicación hipotalámica.

Todos estos síntomas no motores, son indicadores importantes de la progresión de la enfermedad y pueden perjudicar considerablemente la calidad de vida de los pacientes y de sus cuidadores. Por lo tanto, es de crucial importancia dilucidar la fisiopatología de estos signos y síntomas, con el fin de encontrar nuevas y más efectivas dianas terapéuticas.

EL HIPOTÁLAMO EN LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Bellosta Diago E^{a,b}, Viloría Alebesque A^{a,b}, Santos Lasasa S^{a,b},
López del Val L^{a,b}

Rev Neurol. 2017 Nov 1;65(9):415-422.

^aServicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^bGrupo de Investigación de Trastornos del Movimiento y Cefaleas (GIIS070), Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, España

1.4.1 PRESENTACIÓN

Este artículo representa el trabajo de revisión bibliográfica realizado al inicio del proyecto de investigación. Se trata de un análisis de las evidencias disponibles hasta el momento sobre la alteración hipotalámica en la EH. En él se resumen los hallazgos, tanto experimentales como en modelos animales o en estudios realizados con pacientes afectados de esta enfermedad, así como las repercusiones clínicas secundarias a una posible afectación de esta región cerebral.

El hipotálamo en la enfermedad de Huntington

Elena Bellosta-Diago, Alejandro Vilorio-Alebesque, Sonia Santos-Lasaosa, Luis Javier López del Val

Introducción. Los trastornos del sueño y del ritmo circadiano, la sintomatología autonómica y las alteraciones neuroendocrinas son características frecuentes de la enfermedad de Huntington, y algunos de ellos se presentan en estadios tempranos de ella. Es plausible pensar que algunos de estos rasgos podrían ser el resultado de una disfunción hipotalámica del centro regulador del sueño, el metabolismo y el sistema nervioso autónomo.

Objetivo. Se exponen las evidencias disponibles hasta el momento actual que sugieren una afectación hipotalámica en la enfermedad de Huntington.

Desarrollo. Investigaciones histopatológicas, hormonales y de neuroimagen relacionan esta región cerebral con la enfermedad de Huntington. Se resumen los hallazgos, tanto experimentales como en modelos animales, o en estudios realizados con pacientes. Asimismo, se describen las repercusiones clínicas (alteraciones del sueño y del ritmo circadiano, la patología psiquiátrica y cognitiva, y la clínica vinculada con disfunción autonómica) secundarias a una posible afectación hipotalámica en esta enfermedad.

Conclusiones. El hipotálamo se comporta como un centro integrador de las funciones neuroendocrinas y autonómicas, y presenta un papel no desdeñable sobre la sintomatología cognitiva y conductual. Alteraciones al respecto se han destacado en la enfermedad de Huntington. Son necesarios posteriores estudios para aclarar el papel y el alcance de esta región cerebral en esta enfermedad.

Palabras clave. Enfermedad de Huntington. Hipotálamo. Núcleo supraquiasmático. Ritmo circadiano. Sistema nervioso autónomo. Sueño.

Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza, España.

Correspondencia:
Dra. Elena Bellosta Diago. Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. San Juan Bosco, 15. E-50009 Zaragoza.

E-mail:
elenabellosta@hotmail.com

Aceptado tras revisión externa:
18.07.17.

Cómo citar este artículo:
Bellosta-Diago E, Vilorio-Alebesque A, Santos-Lasaosa S, López del Val LJ. El hipotálamo en la enfermedad de Huntington. Rev Neurol 2017; 65: 415-22.

© 2017 Revista de Neurología

Introducción

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo autosómico dominante, originado por una expansión de tripletes CAG en el gen *IT15*, localizado en el brazo corto del cromosoma 4 [1]. Esta secuencia expandida codifica una versión mutada de la proteína huntingtina (mHtt), que origina cambios conformacionales en ella, lo que propicia agregados tanto citosólicos como nucleares y, con ello, alteraciones intracelulares, toxicidad y pérdida neuronal [2], lo que afecta de manera más pronunciada a los ganglios basales y estructuras relacionadas, como el hipocampo, las capas profundas de la corteza cerebral, el cerebelo, el tálamo y el hipotálamo [3,4].

Además de la tríada clásica de alteraciones motoras, cognitivas y conductuales, otras características clínicas están presentes y forman parte del fenotipo de esta enfermedad, incluyendo alteraciones metabólicas, neuroendocrinas, trastornos del sueño y del ritmo circadiano, y disfunción autonómica [5,6]. Mucha de esta sintomatología podría relacionarse con una patología en el hipotálamo, región cerebral compuesta por una serie de núcleos que expresan una variedad de hormonas y neuropéptidos involucrados en el control del sistema endocrino, en la regulación de las emociones y del sueño, y actúan de esta manera sobre el sistema nervioso autónomo y el límbico, con conexiones hacia otras áreas, como el troncoencéfalo y la médula espinal [7,8].

Existen diversos estudios, tanto histopatológicos como de neuroimagen, en los que se describe afectación en dicha área y, por lo tanto, podría ser plausible que alteraciones en esta estructura y en sus diferentes circuitos desempeñaran un papel importante en la sintomatología de la EH [9,10].

El objetivo de la presente revisión es resumir la evidencia científica disponible en relación con el papel del hipotálamo como pieza importante fisiopatológica y clínica en la EH. Primeramente se exponen los principales hallazgos histopatológicos, neuroendocrinos y de neuroimagen en el hipotálamo, para después desarrollar los aspectos clínicos que pueden explicarse por una disfunción de esta región cerebral.

El objetivo de la presente revisión es resumir la evidencia científica disponible en relación con el papel del hipotálamo como pieza importante fisiopatológica y clínica en la EH. Primeramente se exponen los principales hallazgos histopatológicos, neuroendocrinos y de neuroimagen en el hipotálamo, para después desarrollar los aspectos clínicos que pueden explicarse por una disfunción de esta región cerebral.

Alteraciones neuroendocrinas y neuropatológicas

Son escasos los estudios realizados hasta la fecha para determinar las alteraciones neuropatológicas hipotalámicas en la EH (Tabla I). Uno de los primeros se remonta a 1990; Kremer et al observaron en cerebros de pacientes con EH *post mortem* que existía una pérdida hasta del 90% de las neuronas en el núcleo tuberal lateral del hipotálamo. Dicho hallazgo se relacionó con la edad de fallecimiento y la edad del inicio de los síntomas, pero no con la duración de la enfermedad ni con la gravedad de los cambios en el estriado [11,12]; asimismo, observaron una reducción de las neuronas productoras de somatostatina. Las consecuencias clínicas de estos cambios aún no se han determinado porque la función exacta de este núcleo se desconoce; se ha sugerido un papel sobre el metabolismo y la alimentación, pero está todavía por demostrar [13].

El área hipotalámica lateral expresa dos neuropeptidos, uno de los cuales es la orexina, entre cuyas funciones destaca el control de la ingesta y el peso corporal, la regulación autonómica y del ritmo circadiano y algunas funciones neuroendocrinas [14]. En los siguientes años se realizaron nuevos estudios necrópsicos. Dos de ellos mostraron una pérdida hasta del 30% de las neuronas secretoras de orexina en el hipotálamo lateral, así como la presencia de inclusiones citoplasmáticas de mHtt aproximadamente en el 2,8% de las neuronas de dicho núcleo de todos los pacientes [15,16]. En los ratones transgénicos R6/2, la densidad de las neuronas inmunorreactivas a orexina también se halló reducida, en este caso hasta en un 70% [17]. Tras observar que las funciones reguladas por este núcleo podrían estar alteradas en esta enfermedad, y a pesar de que en el modelo de ratón R6/2 de EH se detectó un descenso hasta del 72% de la orexina en el líquido cefalorraquídeo [16], los estudios llevados a cabo para proponer esta hormona como biomarcador de progresión de la enfermedad no han podido relacionar la alteración cerebral existente con un descenso de la hormona en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con EH [18-20].

El tercer núcleo que se ha visto afectado en esta enfermedad es el núcleo supraquiasmático (NSQ), principal marcapasos endógeno del organismo cuyo funcionamiento está basado en un *feedback* molecular negativo, en el cual la transcripción de los genes *period* (*Per*) y *criptocromo* (*Cry*) depende de unas proteínas (CLOCK y BMAL), y desarrolla un ciclo que dura aproximadamente 24 horas [21]. La actividad de este núcleo es mantener los relojes sin-

cronizados junto con el ciclo solar y con el ambiente, respondiendo a las necesidades del organismo dependiendo del momento del día. Esta función se ejecuta gracias a agentes entrantes, como la luz o la actividad locomotriz [22]. Las dos poblaciones más importantes de neuropeptidos de este núcleo son el péptido vasoactivo intestinal y la hormona antidiurética. Conociendo esto, en 2013 se llevó a cabo un estudio *post mortem* en el que se valoraba la integridad funcional del NSQ, determinando la expresión de ambos péptidos en ocho pacientes con EH y ocho controles pareados por edad, sexo, hora y mes de fallecimiento. Se observó que los pacientes con EH tenían un 85% menos de neuronas inmunorreactivas al péptido vasoactivo intestinal y un 33% menos a la hormona antidiurética [7]. En modelos animales también se han detectado alteraciones que sugieren patología de este núcleo, como una desintegración del comportamiento circadiano acompañada de una marcada afectación de la expresión de genes *mPer2* y *Bmal1* del NSQ, asociado a una supresión de la expresión de determinados genes circadianos en la corteza motora y el estriado, así como de una afectación de la regulación de la temperatura corporal, la frecuencia cardíaca y el sueño, ligada a una disrupción de la actividad eléctrica de las neuronas del NSQ [23,24]. Todos estos hallazgos indican cambios postranscripcionales de este núcleo y apoyan la idea de que las alteraciones del sueño y el ritmo circadiano puedan ser secundarias a una disfunción de éste.

Una de las principales hormonas liberadas bajo la influencia del NSQ es la melatonina, que se regula a través de una vía polisináptica, que se extiende desde el NSQ hasta la zona subparaventricular hipotalámica y el núcleo hipotalámico dorsomedial, y desde allí al ganglio cervical superior y finalmente a la glándula pineal. Esta hormona, entre cuyas funciones está inhibir los niveles de cortisol y disminuir la presión arterial nocturna, asociando una actividad antioxidante, también se encuentra alterada en esta enfermedad [25]. La mHtt se asocia con pérdida de receptores de tipo 1 de melatonina (MT1), tanto en cerebros de ratones R6/2 como en cerebros de pacientes *post mortem* con EH. Asimismo, la administración de análogos de la melatonina mejora la expresión del MT1 en el estriado de ratones transgénicos, con la consecuente disminución de la vulnerabilidad neuronal y el retraso del proceso neurodegenerativo [26]. Tanto los portadores asintomáticos de la mutación como los enfermos de EH presentan un pico vespertino de secreción de melatonina más tardío que los controles, y la concentración media de melatonina es un 82% inferior en el

Tabla I. Resumen de los hallazgos neuropatológicos y endocrinos.

| | Evidencia | Ref. |
|--|---|--|
| Hallazgos neuropatológicos | Pérdida del 90% de neuronas en el núcleo tuberal lateral, no correlacionada con la duración de la enfermedad o los cambios en el estriado | [11,12] |
| | Disminución de somatostatina en el núcleo tuberal lateral | [13] |
| | Disminución de neuronas secretoras de hipocretina/orexina en el hipotálamo lateral | [15,16] |
| | Disminución del 33% de los niveles de orexina en la corteza prefrontal | [15] |
| | Inclusiones nucleares y citoplásmicas de huntingtina en el hipotálamo | [15] |
| | No disminución de orexina en el líquido cefalorraquídeo | [18-20] |
| | Disminución del 85% de neuronas secretoras de péptido vasoactivo intestinal y del 33% de neuronas secretoras de hormona antidiurética en el núcleo supraquiasmático | [9] |
| | Pérdida de receptores de melatonina (MT1) | [26] |
| | Atrofia y pérdida de neuronas secretoras de orexina en el hipotálamo lateral | [16] |
| | Disminución del 72% de orexina en el líquido cefalorraquídeo | [16] |
| Modelos animales de enfermedad de Huntington | Disminución de neuronas secretoras de orexina en el hipotálamo | [17] |
| | Alteración de la expresión de los genes <i>mPer2</i> y <i>Bmal1</i> en el núcleo supraquiasmático | [23] |
| | Alteración de la actividad eléctrica de las neuronas del núcleo supraquiasmático en ratones BACHD | [24] |
| | Pérdida de receptores de melatonina (MT1) | [26] |
| | Retraso de la secreción de melatonina en presintomáticos y pacientes con enfermedad de Huntington | [27] |
| Hallazgos neuroendocrinos | Disminución del 82% de la concentración media de melatonina | [27] |
| | Incremento de cortisol en la sangre y la orina | [28,29] |
| | Disminución de testosterona en la sangre y degeneración testicular | [30,31] |
| | Modelos animales de enfermedad de Huntington | La melatonina retrasa el inicio de la enfermedad hasta en un 23% y la mortalidad en un 21% en los ratones R6/2 |

caso de los pacientes sintomáticos con respecto a sus controles [27].

Existen otros hallazgos neuroendocrinos que apoyan la existencia de alteraciones hipotalámicas en esta enfermedad. Entre ellos, un incremento de los niveles de cortisol tanto en la sangre como en la orina en pacientes con EH [28,29], así como una disminución de los niveles de testosterona en la sangre de varones con la enfermedad, asociada a degeneración testicular [30,31], todo lo cual apoya la idea de una posible alteración del eje hipotálamo-hipofisario.

Hallazgos de imagen

Estudios de neuroimagen han demostrado una alteración hipotalámica, presente incluso en pacientes presintomáticos. Una disminución de la densidad de la sustancia gris en la región hipotalámica, es decir, una mayor atrofia, se ha detectado comparando pacientes con síntomas motores y controles pareados por edad y sexo, mediante morfometría basada en vóxel con resonancia magnética [32]. Empleando la misma técnica y dentro del estudio PREDICT-HD (estudio internacional multicéntrico observa-

cional en pacientes presintomáticos portadores de la mutación), se compararon las resonancias magnéticas de 220 portadores asintomáticos y 75 controles, y se llegó a la conclusión de que existía una reducción significativa de la sustancia gris hipotalámica y que esto tenía lugar al menos una década antes del diagnóstico clínico [10]. Además, varios estudios de tomografía por emisión de positrones han encontrado reducciones de receptores D2 de dopamina, así como la activación de la microglía en la región hipotalámica de la EH prodrómica [33,34]. Valorados de forma conjunta, estos resultados demuestran que la región hipotalámica se afecta de forma precoz en la EH.

Repercusiones clínicas relacionadas con las alteraciones hipotalámicas en la EH

Las alteraciones motoras, cognitivas y psiquiátricas son los síntomas cardinales de la EH. Sin embargo, y como se ha mencionado con anterioridad, existen otras manifestaciones clínicas, que pueden incluso preceder en años a la aparición de síntomas motores y producir un deterioro en la calidad de vida de estos pacientes. Dentro de estas últimas, procedemos a desarrollar las que presentan una posible relación con una disfunción hipotalámica (Tabla II).

Ritmo circadiano y sueño

Los estudios de sueño realizados hasta la fecha en pacientes con EH sugieren un deterioro de sueño progresivo, al parecer independiente del número de repeticiones CAG [35]. Presentan dificultad tanto en la conciliación como en el mantenimiento del sueño, y asocian despertares nocturnos frecuentes y con un tiempo total de sueño reducido, todo lo cual tiene un impacto profundo en su calidad de vida y en la de sus cuidadores [36,37]. Los hallazgos previamente descritos del NSQ podrían explicar las anormalidades en la actividad día-noche que sufren estos pacientes [38].

Hallazgos polisomnográficos y mediante el uso de actígrafos, realizados en pequeños grupos de pacientes con EH, han documentado una reducción de la eficiencia del sueño, retraso y acortamiento del sueño REM, disminución del sueño de ondas lentas, incremento de los movimientos periódicos de las piernas y una pérdida global de la forma y definición de los perfiles de reposo-actividad [23,35,39].

Para entender mejor los mecanismos que subyacen a estas alteraciones, en 2013 se llevó a cabo un estudio de actividad electroencefalográfica en rato-

nes transgénicos, para así determinar si había afectación en los estadios precoces de la enfermedad. Se implantaron grabadoras electroencefalográficas con telemetría para el registro continuo de la actividad y la temperatura. Los patrones diarios de ambas variables se iban alterando progresivamente, con una importante reducción en la amplitud de los ritmos. La variación diurna de los estados de sueño-vigilia se iba atenuando gradualmente, el sueño se fragmentaba poco a poco y el sueño total se reducía con respecto al de ratones control [40].

El sueño es crucial para un funcionamiento óptimo tanto físico como mental. La privación experimental de sueño produce desregulación metabólica, incluyendo aumento de ingesta, pérdida de peso, incremento del gasto energético y disminución de la temperatura corporal, así como deterioro de la memoria y aprendizaje, disminución del tiempo de reacción, irritabilidad, depresión, estrés, y alteraciones metabólicas y hormonales [5,41,42]. Varios de estos aspectos clínicos aparecen en la EH y serán tratados a continuación.

Alteraciones cognitivas y conductuales

La prevalencia de clínica psiquiátrica en pacientes con EH varía en un 35-73% [43] y abarca una gran variedad de trastornos, como síntomas esquizoideos, depresión, ansiedad, alteraciones de la personalidad, irritabilidad, impulsividad, disfunción sexual, apatía y agresividad [44,45]. Teniendo en cuenta los estudios realizados en población general, en los que se destaca la relación bidireccional entre las alteraciones del sueño y los trastornos conductuales [46,47], sería plausible plantear que los hallazgos observados en los estudios de sueño de pacientes con EH pudiesen repercutir sobre su sintomatología afectiva. Por otro lado, en el plano cognitivo de esta enfermedad suelen presentarse trastornos de atención, memoria, lenguaje y habilidades visuoespaciales [48]. Es importante destacar que las alteraciones del sueño en la población general, particularmente la disminución del sueño de ondas lentas y la privación de sueño, pueden condicionar un deterioro cognitivo, así como alteraciones conductuales [49,50].

Pallier et al realizaron un estudio en el que se trataba con alprazolam a ratones con la mutación de EH, y observaron que se revertía la disfunción en la expresión de genes del NSQ y mejoraba la función cognitiva. Estos resultados mostraban por primera vez que los tratamientos que restauraban los ritmos circadianos mejoraban no sólo la cognición, sino también las funciones circadianas regula-

Tabla II. Resumen de los hallazgos clínicos.

| | Evidencia | Ref. | |
|---------------------------|---|---|---------|
| Ritmo circadiano y sueño | Pacientes con enfermedad de Huntington | Síntomas: Incremento en la latencia del inicio del sueño, disminución de la eficiencia del sueño, despertares nocturnos frecuentes, insomnio | [35-37] |
| | | Polisomnografía: Incremento del estadio 1 del sueño Retraso y acortamiento del sueño REM Incremento de los movimientos periódicos de las piernas Disminución del sueño de onda lenta | [35,39] |
| | Modelos animales de enfermedad de Huntington | Disrupción del ritmo sueño-vigilia en ratones BACHD | [24] |
| | | Disminución del sueño total, fragmentación del sueño, atenuación de la variación de los estadios de sueño-vigilia en los ratones R6/2 | [40] |
| Cognición y conducta | Pacientes con enfermedad de Huntington | Mayor latencia de sueño (polisomnografía) se relaciona con disfunción frontal (test cognitivo) | [53] |
| | | Las alteraciones del sueño se relacionan con depresión y peor función cognitiva | [54] |
| | Modelos animales de enfermedad de Huntington | El tratamiento con alprazolam mejora la expresión genética en el núcleo supraquiasmático y la función cognitiva en los ratones R6/2 | [51] |
| | La combinación de modafinilo y alprazolam mejora la cognición y la apatía en los ratones R6/2 | [52] | |
| Sistema nervioso autónomo | Pacientes con enfermedad de Huntington | En presintomáticos y sintomáticos existe una mayor frecuencia de alteraciones gastrointestinales, urinarias y cardiovasculares (escala SCOPA-AUT) En los pacientes sintomáticos, las alteraciones autonómicas se relacionan con peor capacidad funcional y depresión | [59] |
| | | Alteración de la frecuencia cardíaca y la presión arterial en presintomáticos y sintomáticos | [60] |
| | | Alteraciones en el electrocardiograma, la presión arterial y el láser Doppler cutáneo en presintomáticos y sintomáticos Estas alteraciones se relacionan con peor rendimiento motor y cognitivo | [61] |
| | | Alteración de la regulación de la frecuencia cardíaca y la temperatura en ratones BACHD Ritmos reducidos de actividad espontánea de neuronas en el núcleo supraquiasmático | [24] |
| | Modelos animales de enfermedad de Huntington | Alteraciones del sistema nervioso simpático y parasimpático desde fases tempranas de la enfermedad en ratones R6/1, que evoluciona a inestabilidad de la frecuencia cardíaca, arritmias y muerte en un mayor porcentaje de neuronas activas en el hipotálamo encargadas de la regulación autonómica | [62] |
| | | Deterioro de la contractilidad y relajación miocárdica progresiva en ratones R6/2 Disminución del flujo coronario | [63] |

das genéticamente [51]. Dos años más tarde plantearon el mismo diseño utilizando modafinilo y alprazolam con el objetivo de regular la actividad sueño-vigilia, y mejoran tanto la función cognitiva como la apatía en estos ratones [52].

En investigaciones con pacientes con EH se ha relacionado una mayor latencia de sueño, detectada mediante polisomnografía, con peores resultados en los tests de disfunción del lóbulo frontal [53], y un incremento de alteraciones subjetivas de sueño, medidas a través de cuestionarios estandarizados

(cuestionario de somnolencia diurna de Epworth, índice de calidad de sueño de Pittsburgh y SCOPA-sueño), relacionadas a su vez con depresión y peor funcionamiento cognitivo [54].

Alteraciones autonómicas

El NSQ se encuentra interconectado con el núcleo paraventricular y forma parte del hipotálamo, con un papel crucial en la coordinación de la función autonómica, el estrés y el metabolismo [55]. De esta

manera, el NSQ influye en la fisiología circadiana, anticipándose y preparando el cuerpo para el comienzo del día, con incrementos de glucosa, cortisol y frecuencia cardíaca. En estos pacientes, aparte de las alteraciones del sueño, se observa también una mala salud cardiovascular, que se agrava con la evolución de la enfermedad [56-58]. Con todo ello se puede plantear que una disfunción hipotalámica no sólo tendría un impacto en el ritmo circadiano, sino que también podría afectar a otras funciones relevantes controladas a través del sistema nervioso autónomo.

A lo largo de estos últimos años se han realizado varios estudios que demuestran la presencia de patología autonómica en esta enfermedad. Clínicamente, utilizando la SCOPA-AUT (escala validada en enfermedad de Parkinson para evaluar la intensidad de la disfunción autonómica global), se ha observado una mayor frecuencia de alteraciones gastrointestinales, urinarias y cardiovasculares en pacientes portadores de la mutación, tanto presintomáticos como sintomáticos, y dichos hallazgos se relacionan con una peor capacidad funcional y depresión en este último grupo [59]. Utilizando herramientas más objetivas, a través de diferentes pruebas cardiovasculares, se ha evidenciado una respuesta simpática más atenuada al estrés mental, presente incluso en presintomáticos [60]. Planteando un origen del sistema nervioso autónomo central, estudios más recientes han querido relacionar estas alteraciones con la función cognitiva y motora. Para ello, las mediciones autonómicas (flujo, presión arterial y parámetros electrocardiográficos) se realizaron en reposo y durante un test de agilidad mental, concluyendo que las alteraciones observadas se relacionaban con peor rendimiento motor y cognitivo [61].

Todos estos hallazgos se ven reflejados en varios estudios realizados en modelos animales. Como se ha mencionado, una disfunción del NSQ se ha relacionado con la regulación de la frecuencia cardíaca y la temperatura corporal en los ratones BACHD [24]. En cuanto al origen de las alteraciones cardíacas observadas en modelos animales de esta patología, una investigación con ratones R6/1 describió que incluso en las fases tempranas de esta enfermedad había alteraciones en los sistemas nerviosos simpático y parasimpático, lo que originaba un ritmo inestable del corazón, provocando diversas arritmias y, en última instancia, la muerte. Relacionaron dichos hallazgos con cambios en las regiones del cerebro importantes para la regulación autonómica. Todo esto sugería un mecanismo mediado centralmente [62]. También se ha estudiado, a tra-

vés de técnicas *in vivo* y *ex vivo*, el corazón de ratones R6/2, y se ha observado un deterioro progresivo de la contractilidad y la relajación miocárdica desde estadios moderados de la enfermedad, con una disminución del flujo coronario acompañante, lo que indica una reducción de reserva coronaria y, por tanto, un aumento de susceptibilidad a la lesión isquémica cardíaca [63].

Todos estos estudios sugieren que la disfunción autonómica de los pacientes con EH podría situarse en la red autonómica central, que engloba al hipotálamo y sus conexiones con la corteza, el sistema límbico, el troncoencéfalo y la médula espinal. Las investigaciones previamente descritas, en las que se observó una pérdida significativa de receptores de dopamina, activación de la microglía e inclusiones hipotalámicas de huntingtina [15,16], apoyan esta idea. A su vez, el daño hipotalámico podría explicar la disfunción autonómica que abarca ambas funciones, tanto las simpáticas como las parasimpáticas.

Los estudios de mortalidad en la EH indican que la patología cardíaca es una causa importante de defunción, y la naturaleza de estas anomalías cardíacas se desconoce [64]. Con todo lo mencionado, los hallazgos indican una alta prevalencia de disautonomía en la EH, que puede tener efectos en la salud cardíaca, estar asociada a arritmias neurógenas y muerte cardíaca súbita.

Conclusiones

El hipotálamo es crucial para la integración y coordinación de las funciones neuroendocrinas y autonómicas. La amplia gama de tareas controladas por esta estructura cerebral relativamente pequeña la hace particularmente propensa a sufrir daño en una serie de enfermedades neurológicas, incluyendo la EH. Las evidencias disponibles hasta la fecha, tanto en modelos animales de la enfermedad como en pacientes, sugieren una alteración hipotalámica, con la consecuente repercusión clínica. Como estas alteraciones parecen ocurrir temprano en el proceso de la enfermedad, podrían proporcionar objetivos eficaces para plantear intervenciones modificadoras de la enfermedad. Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar de manera fehaciente el papel y el alcance de estos cambios en la EH.

Bibliografía

1. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded

- and unstable in Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993; 72: 971.
2. Tabrizi SJ, Scahill RI, Owen G, Durr A, Leavitt BR, Roos RA, et al. 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. *Lancet Neurol* 2013; 12: 637-49.
 3. Vonsattel JP, Myers RH, Stevens TJ, Ferrante RJ, Bird ED, Richardson EP. Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1985; 44: 559-77.
 4. Tasset I, Sánchez F, Túnez I. Bases moleculares de la enfermedad de Huntington: papel del estrés oxidativo. *Rev Neurol* 2009; 49: 424-9.
 5. Morton AJ. Circadian and sleep disorder in Huntington's disease. *Exp Neurol* 2013; 243: 34-44.
 6. Hult S, Schultz K, Soyul R, Petersén A. Hypothalamic and neuroendocrine changes in Huntington's disease. *Curr Drug Targets* 2010; 11: 1237-49.
 7. Swaab DF. Neuropeptides in hypothalamic neuronal disorders. *Int Rev Cytol* 2004; 240: 305-75.
 8. Insel TR. The challenge of translation in social neuroscience: a review of oxytocin, vasopressin, and affiliative behavior. *Neuron* 2010; 65: 768-79.
 9. Van Wamelen DJ, Aziz NA, Anink JJ, Van Steenhoven R, Angeloni D, Fraschini F, et al. Suprachiasmatic nucleus neuropeptide expression in patients with Huntington's disease. *Sleep* 2013; 36: 117-25.
 10. Sonesson C, Fontes M, Zhou Y, Denisov V, Paulsen JS, Kirik D, et al. Early changes in the hypothalamic region in prodromal Huntington disease revealed by MRI analysis. *Neurobiol Dis* 2010; 40: 531-43.
 11. Kremer HP, Roos RA, Dingjan G, Marani E, Bots GT. Atrophy of the hypothalamic lateral tuberal nucleus in Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1990; 49: 371-82.
 12. Kremer HP, Roos RA, Dingjan G, Marani E, Bots GT, Bruyn GW, et al. The hypothalamic lateral tuberal nucleus and the characteristics of neuronal loss in Huntington's disease. *Neurosci Lett* 1991; 132: 101-4.
 13. Timmers HJ, Swaab DF, Van de Nes JA, Kremer HP. Somatostatin 1-12 immunoreactivity is decreased in the hypothalamic lateral tuberal nucleus of Huntington's disease patients. *Brain Res* 1996; 728: 141-8.
 14. Mediavilla C, Risco S. Orexina: implicaciones clínicas y terapéutica. *Rev Neurol* 2014; 58: 117-24.
 15. Aziz A, Fronczek R, Maat-Schieman M, Unmehopa U, Roelandse F, Overeem S, et al. Hypocretin and melanin-concentrating hormone in patients with Huntington disease. *Brain Pathol* 2008; 18: 474-83.
 16. Petersén A, Gil J, Maat-Schieman ML, Björkqvist M, Tanila H, Araújo IM, et al. Orexin loss in Huntington's disease. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 39-47.
 17. Williams RH, Morton AJ, Burdakov D. Paradoxical function of orexin/hypocretin circuits in a mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 2011; 42: 438-45.
 18. Björkqvist M, Petersén A, Nielsen J, Ecker D, Mulder H, Hayden MR, et al. Cerebrospinal fluid levels of orexin-A are not a clinically useful biomarker for Huntington disease. *Clin Genet* 2006; 70: 78-9.
 19. Gaus SE, Lin L, Mingnot E. CSF hypocretin levels are normal in Huntington's disease patients. *Sleep* 2005; 28: 1607-8.
 20. Meier A, Mollenhauer B, Cohrs S, Rodenbeck A, Jordan W, Meller J, et al. Normal hypocretin-1 (orexin-A) levels in the cerebrospinal fluid of patients with Huntington's disease. *Brain Res* 2005; 1063: 201-3.
 21. Caminero-Rodríguez, Pareja JA. Bases anatómicas y neuroquímicas que explican la frecuente asociación de las cefaleas con el sueño: el paradigma de la cefalea hipócnica. *Rev Neurol* 2008; 47: 314-20.
 22. Albrecht U. Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron* 2012; 74: 246-60.
 23. Morton AJ, Wood NI, Hastings MH, Hurelbrink C, Barker RA, Maywood ES. Disintegration of the sleep-wake cycle and circadian timing in Huntington's disease. *J Neurosci* 2005; 25: 157-63.
 24. Kudo T, Schroeder A, Loh DH, Kuljis D, Jordan MC, Roos KP, et al. Dysfunctions in circadian behavior and physiology in mouse models of Huntington's disease. *Exp Neurol* 2011; 228: 80-90.
 25. Tengattini S, Reiter RJ, Tan DX, Terron MP, Rodella LF, Rezzani R. Cardiovascular diseases: protective effects of melatonin. *J Pineal Res* 2008; 44: 16-25.
 26. Wang X, Sirianni A, Pei Z, Cormier K, Smith K, Jiang J, et al. The melatonin MT1 receptor axis modulates mutant Huntingtin-mediated toxicity. *J Neurosci* 2011; 31: 14496-507.
 27. Kalliolia E, Silajdzic E, Nambrun R, Hill NR, Doshi A, Frost C, et al. Plasma melatonin is reduced in Huntington's disease. *Mov Disord* 2014; 29: 1511-5.
 28. Aziz NA, Pijl H, Frölich M, Van der Graaf AW, Roelfsema F, Roos RA. Increased hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in Huntington's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1223-8.
 29. Saleh N, Moutereau S, Durr A, Krystkowiak P, Azulay JP, Tranchant C, et al. Neuroendocrine disturbances in Huntington's disease. *PLoS One* 2009; 4: e4962.
 30. Markianos M, Panas M, Kalfakis N, Vassilopoulos D. Plasma testosterone in male patients with Huntington's disease: relations to severity of illness and dementia. *Ann Neurol* 2005; 57: 520-5.
 31. Van Raamsdonk JM, Murphy Z, Selva DM, Hamidizadeh R, Pearson J, Petersén A, et al. Testicular degeneration in Huntington disease. *Neurobiol Dis* 2007; 26: 512-20.
 32. Kassubek J, Juengling FD, Kioschies T, Henkel K, Karitzky J, Kramer B, et al. Topography of cerebral atrophy in early Huntington's disease: a voxel based morphometric MRI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 213-20.
 33. Politis M, Pavese N, Tai YE, Tabrizi SJ, Barker RA, Piccini P. Hypothalamic involvement in Huntington's disease: an in vivo PET study. *Brain* 2008; 131: 2860-9.
 34. Politis M, Pavese N, Tai YE, Kiferle L, Mason SL, Brooks DJ, et al. Microglial activation in regions related to cognitive function predicts disease onset in Huntington's disease: a multimodal imaging study. *Hum Brain Mapp* 2011; 32: 258-70.
 35. Videnovic A, Leurgans S, Fan W, Jaglin J, Shannon KM. Daytime somnolence and nocturnal sleep disturbances in Huntington disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 471-4.
 36. Wiegand M, Möller AA, Lauer CJ, Stolz S, Schreiber W, Dose M, et al. Nocturnal sleep in Huntington's disease. *J Neurol* 1991; 238: 203-8.
 37. Arnulf I, Nielsen J, Lohmann E, Schiefer J, Wild E, Jennum P, et al. Rapid eye movement sleep disturbances in Huntington disease. *Arch Neurol* 2008; 65: 482-8.
 38. Van Wamelen DJ, Aziz NA, Roos RA, Swaab DF. Hypothalamic alterations in Huntington's disease patients: comparison with genetic rodent models. *J Neuroendocrinol* 2014; 26: 761-75.
 39. Goodman AO, Rogers L, Pilsworth S, McAllister CJ, Shneerson JM, Morton AJ, et al. Asymptomatic sleep abnormalities are a common early feature in patients with Huntington's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11: 211-7.
 40. Fisher SP, Black SW, Schwartz MD, Wilk AJ, Chen TM, Lincoln WU, et al. Longitudinal analysis of the electroencephalogram and sleep phenotype in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *Brain* 2013; 136: 2159-72.
 41. Fava M. Daytime sleepiness and insomnia as correlates of depression. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (Suppl 16): S27-32.
 42. Wulff K, Gatti S, Wettstein JG, Foster RG. Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11: 589-99.
 43. Arango-Lasprilla JC, Iglesias-Dorado J, Lopera F. Características clínicas y neuropsicológicas de la enfermedad de Huntington. *Rev Neurol* 2003; 37: 758-65.
 44. Cummings JL. Behavioral and psychiatric symptoms associated with Huntington's disease. *Adv Neurol* 1995; 65: 179-86.
 45. Paulsen JS, Ready RE, Hamilton JM, Mega MS, Cummings JL. Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 310-4.
 46. Ohayon MM, Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *J Psychiatr Res* 2003; 37: 9-15.

47. Regestein QR, Monk TH. Delayed sleep phase syndrome: a review of its clinical aspects. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 602-8.
48. Barquero MS, Gómez E. Trastornos cognitivos en pacientes con enfermedad de Huntington. *Rev Neurol* 2001; 32: 1067-71
49. Ferrie JE, Shipley MJ, Akbaraly TN, Marmot MG, Kivimäki M, Singh-Manoux A. Change in sleep duration and cognitive function: findings from the Whitehall II Study. *Sleep* 2011; 34: 565-73.
50. Mander BA, Rao V, Lu B, Saletin JM, Lindquist JR, Ancoli-Israel S, et al. Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nat Neurosci* 2013; 16: 357-64.
51. Pallier PN, Maywood ES, Zheng Z, Chesham JE, Inyushkin AN, Dyball R, et al. Pharmacological imposition of sleep slows cognitive decline and reverses dysregulation of circadian gene expression in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Neurosci* 2007; 27: 7869-78.
52. Pallier PN, Morton AJ. Management of sleep/wake cycles improves cognitive function in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Brain Res* 2009; 1279: 90-8.
53. Cuturic M, Abramson RK, Vallini D, Frank EM, Shamsnia M. Sleep patterns in patients with Huntington's disease and their unaffected first-degree relatives: a brief report. *Behav Sleep Med* 2009; 7: 245-54.
54. Aziz NA, Anguelova GV, Marinus J, Lammers GJ, Roos RA. Sleep and circadian rhythm alterations correlate with depression and cognitive impairment in Huntington's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 345-50.
55. Ferguson AV, Latchford KJ, Samson WK. The paraventricular nucleus of the hypothalamus –a potential target for integrative treatment of autonomic dysfunction. *Expert Opin Ther Targets* 2008; 12: 717-27.
56. Sørensen SA, Fenger K. Causes of death in patients with Huntington's disease and in unaffected first degree relatives. *J Med Genet* 1992; 29: 911-4.
57. Haines JL, Conneally PM. Causes of death in Huntington's disease as reported on death certificates. *Genet Epidemiol* 1986; 3: 417-23.
58. Heemskerk AW, Roos RA. Aspiration pneumonia and death in Huntington's disease. *Version 2. PLoS Curr* 2012; 4: RRN1293.
59. Aziz NA, Anguelova GV, Marinus J, Van Dijk JG, Roos RA. Autonomic symptoms in patients and pre-manifest mutation carriers of Huntington's disease. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1068-74.
60. Kobal J, Melik Z, Cankar K, Bajrovic FF, Meglic B, Peterlin B, et al. Autonomic dysfunction in presymptomatic and early symptomatic Huntington's disease. *Acta Neurol Scand* 2010; 121: 392-9
61. Kobal J, Melik Z, Cankar K, Struel M. Cognitive and autonomic dysfunction in presymptomatic and early Huntington's disease. *J Neurol* 2014; 261: 1119-25.
62. Kiriazis H, Jennings NL, Davern P, Lambert G, Su Y, Pang T, et al. Neurocardiac dysregulation and neurogenic arrhythmias in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Physiol* 2012; 590: 5845-60.
63. Wood NI, Sawiak SJ, Buonincontri G, Niu Y, Kane AD, Carpenter TA, et al. Direct evidence of progressive cardiac dysfunction in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Huntingtons Dis* 2012; 1: 57-64.
64. Abildtrup M, Shattock M. Cardiac dysautonomia in Huntington's disease. *J Huntingtons Dis* 2013; 2: 251-61.

The hypothalamus in Huntington's disease

Introduction. Disorders affecting sleep and the circadian rhythm, autonomic clinical signs and symptoms, and neuroendocrine alterations are frequent characteristics in Huntington's disease, some of which present in early stages of the disease. It is reasonable to think that some of these features could result from a hypothalamic dysfunction affecting the centre regulating sleep, metabolism and the autonomic nervous system.

Aim. The study presents the evidence available to date that suggests the involvement of a hypothalamic disorder in Huntington's disease.

Development. Histopathological, hormonal and neuroimaging research relates this area of the brain to Huntington's disease. The experimental findings and those obtained with animal models or in studies conducted with patients are summarised. Likewise, the clinical repercussions (sleep and circadian rhythm disorders, psychiatric and cognitive pathologies, and the clinical signs and symptoms linked to autonomic dysfunction) secondary to possible involvement of the hypothalamus in this disease are also described.

Conclusions. The hypothalamus acts as a centre that integrates the neuroendocrine and autonomic functions, and plays a significant role in cognitive and behavioural signs and symptoms. Disorders of this type have been highlighted in Huntington's disease. Further studies are needed to elucidate the role and scope of this region of the brain in this disease.

Key words. Autonomic nervous system. Circadian rhythm. Huntington's disease. Hypothalamus. Sleep. Suprachiasmatic nucleus.

JUSTIFICACIÓN

Como ya hemos mencionado previamente, además de la triada clínica clásica, otras características, como alteraciones metabólicas, trastornos del sueño y del ritmo circadiano, así como patología a nivel del sistema nervioso autónomo, están presentes y forman parte del fenotipo de la Enfermedad de Huntington. Son varios los estudios que han planteado que una disfunción a nivel hipotalámico, centro que integra las funciones endocrinas, autonómicas y funciones cerebrales superiores, podría ser responsable, en mayor o menor medida, de estos síntomas y signos no motores, presentes en muchos casos en etapas presintomáticas de la enfermedad. El daño del hipotálamo, podría ser importante tanto en la patogénesis de la enfermedad, como en ofrecer nuevas dianas terapéuticas, para intentar mejorar en lo posible la evolución de esta devastadora enfermedad genética.

Por todo ello, nos propusimos estudiar las posibles repercusiones que tendría una disfunción hipotalámica en esta enfermedad. Con tal propósito, planteamos una serie de objetivos que pretendían dar respuesta a nuestras hipótesis; que pasaremos a detallar a continuación.

Consideramos que este proyecto de investigación tiene un elevado grado innovador, ya que no se ha realizado con anterioridad hasta el momento. Los resultados obtenidos nos ayudarán a comprender mejor la patología a nivel del sistema nervioso autónomo y las alteraciones del ritmo circadiano que sufren estos pacientes, así como su correlación y relación con otros factores de la enfermedad.

HIPÓTESIS

En el desarrollo y realización de este trabajo nos planteamos diferentes hipótesis que quisimos demostrar con el proyecto de investigación planteado. Son las siguientes:

1. Existe un patrón circadiano de la PA alterado en pacientes presintomáticos que se agrava con la evolución de la enfermedad.
2. Existe una peor calidad de sueño e hipersomnolencia diurna en pacientes presintomáticos que se agrava con la evolución de la enfermedad y se correlaciona con un patrón circadiano de la PA alterado.
3. Las alteraciones de calidad de sueño e hipersomnolencia diurna se relacionan con mayor deterioro cognitivo y cambios conductuales desde etapas presintomáticas de la EH.
4. Alteraciones en el ritmo circadiano de estos pacientes, desde etapas presintomáticas, se correlacionan con peor rendimiento cognitivo y cambios conductuales.
5. Existe un mayor riesgo cardiovascular en pacientes presintomáticos que se agrava con la evolución de la enfermedad.
6. El patrón circadiano de la PA anómalo se relaciona con la presencia de marcadores de riesgo cardiovascular en la EH.

OBJETIVOS

Los objetivos de nuestro trabajo, que intentan confirmar nuestras hipótesis iniciales, son los siguientes:

1. Describir la relación que existe entre ser portador de la mutación de EH y presentar un patrón circadiano de la PA alterado.
2. Evaluar si los pacientes (presintomáticos y sintomáticos leves) presentan una peor calidad de sueño y si ésta se relaciona con un patrón circadiano de la PA alterado.
3. Determinar si las alteraciones en la calidad subjetiva del sueño se correlacionan con un peor rendimiento cognitivo o alteraciones conductuales en esta enfermedad.
4. Demostrar que un patrón de ritmo circadiano anómalo se relaciona con un deterioro de la sintomatología cognitivo-conductual en pacientes portadores de la mutación de EH.
5. Evaluar la presencia de diferentes marcadores de riesgo cardiovascular en pacientes portadores de la mutación y si estos se relacionan con un patrón circadiano de la PA anómalo.

MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 PRESENTACIÓN

A continuación, pasamos a detallar la metodología utilizada para la elaboración del proyecto de investigación, que ha dado lugar a la publicación de tres artículos originales, que mantienen continuidad respecto a las hipótesis iniciales y se complementan.

5.2 DISEÑO

Estudio multicéntrico analítico observacional transversal de tipo caso-control.

5.3 PARTICIPANTES

5.3.1 PRIMER GRUPO DE ESTUDIO (“CASOS”)

Se incluyeron un total de 38 pacientes portadores de la mutación genética de EH (con un número de repeticiones del triplete CAG (CAGn) > 35), en seguimiento en las Unidades de Trastornos del Movimiento del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza y el Hospital Sant Pau i Santa Creu de Barcelona, entre los meses de enero del 2015 y diciembre del 2016.

❖ Exploración de clínica motora

Los pacientes fueron divididos según la puntuación de la parte motora de la Unified Huntington’s Disease Rating Scale (UHDRS-TMS), en presintomáticos (puntuación motora total <5) y sintomáticos leves (puntuación motora ≥ 5 y puntuación en la escala CFT, que mide la posibilidad de realizar de forma independiente actividades de la vida diaria, mayor de 8) [Shoulson et al., 1979] (**Anexo 1**).

❖ Proximidad al diagnóstico clínico

En el grupo de presintomáticos se calculó el tiempo estimado para el inicio de la enfermedad, utilizando el modelo de probabilidad condicional desarrollado por Langbehn et

al. en el 2004. Si los años estimados eran más de 10.8 el paciente se clasificó dentro del grupo de lejanos al diagnóstico y en el grupo de cercanos a la enfermedad se clasificó al resto.

❖ **Indicador de carga de la enfermedad (Disease burden score)**

A través de la siguiente fórmula: edad x [CAGn – 35.5], se calculó la puntuación de la carga de la enfermedad, propuesta como un índice de carga de la patología secundario a la exposición a la huntingtina mutada [Orth et al., 2011].

5.3.2 SEGUNDO GRUPO DE ESTUDIO (“CONTROLES”)

El grupo control fue reclutado durante el mismo periodo y consistió en 38 voluntarios sanos, entre los familiares y acompañantes de los casos (sin riesgo de ser portadores de la mutación) y personal del ámbito profesional hospitalario, excluyendo a estudiantes. Fueron seleccionados y pareados por edad con los dos grupos de casos, con una edad media similar (± 3 años).

5.3.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN (PARA AMBOS GRUPOS)

Se registraron las características sociodemográficas y el tratamiento farmacológico. Todos los participantes se sometieron a un riguroso proceso de selección antes del reclutamiento y no padecían enfermedades psiquiátricas y/o neurodegenerativas graves diagnosticadas, aparte de la EH.

Se excluyeron todos los sujetos con patologías que pudiesen afectar a la regulación del sistema nervioso autónomo, incluyendo las siguientes: trastornos del ritmo cardíaco, insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión arterial (HTA) mal controlada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal o hepática, a nivel

endocrinológico trastornos como disfunción tiroidea, diabetes mellitus o desnutrición y abuso de drogas (a excepción de la dependencia a la nicotina). Así mismo se excluyeron sujetos menores de 18 años.

El protocolo del estudio fue desarrollado en conjunto con la Unidad de Hipertensión del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Se determinaron los medicamentos permitidos a los participantes durante el estudio.

5.4 ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto fue desarrollado respetando los principios fundamentales y normativas vigentes para los estudios clínicos, siguiendo las directrices de la Comunidad Europea, así como la Declaración de Helsinki para la investigación en humanos. Todos los participantes aceptaron su inclusión mediante la firma de su consentimiento informado, tras ser informados detalladamente sobre los objetivos, procedimientos experimentales y posibles riesgos del estudio.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de Aragón (CEICA).

5.5 VARIABLES A ANALIZAR

5.5.1 DEMOGRÁFICAS Y ANTROPOMÉTRICAS

Todos los participantes fueron sometidos a un exhaustiva valoración médica y exploración física, recogándose las siguientes variables:

- Edad
- Sexo
- Factores de riesgo cardiovascular
- Tratamiento actual
- Peso y altura
- Índice de masa corporal

5.5.2 MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL (MAPA)

La MAPA se usa para evaluar objetivamente el ritmo circadiano de la PA, que fluctúa de acuerdo con el ritmo de actividad de sueño del sujeto y los ritmos circadianos endógenos [Smolensky et al., 2017].

A todos los participantes del estudio se les realizó una medición de la PA de 24 horas en una jornada de actividad habitual, con la precaución de no sumergir el aparato en agua, de mantener el brazo inmóvil en el momento de cada lectura y de no desconectar el equipo hasta que hubieses transcurrido la jornada completa desde el inicio del registro.

Se utilizó el modelo Holter ABPM-05 (Figura 5), cuyo monitor se programó para realizar lecturas cada 15 minutos a partir de las 9:00 horas hasta completar 24 horas. El manguito se colocó en el brazo no dominante. Para el análisis de los datos se consideraron separadamente los periodos diurnos y nocturnos: la PA durante el sueño se definió como la PA media registrada desde el momento que los sujetos se acostaron hasta que se levantaron de la cama, mientras que la PA de vigilia fue la PA media registrada durante el resto del día. Se instruyó a los sujetos a no cambiar su ciclo habitual de sueño-vigilia y se les entregó un diario para rellenar con sus actividades a lo largo del día.

Figura 5- Modelo de MAPA utilizado: ABPM-05



(Tomada de <http://www.medwow.com/med/blood-pressure-holter/meditech/abpm-05>)

Se excluyeron del análisis las determinaciones que el sistema detecta como medidas erróneas y que elimina automáticamente; esto es: PA sistólica (PAS) > 260 o < 70 mmHg, PA diastólica (PAD) > 150 o < 40 mmHg. Se consideraron técnicamente válidos los registros con: al menos un 80% de lecturas teóricas realizada, los que incluían al menos una lectura por hora y aquellos que completaron las 24 horas del registro.

Uno de los aspectos singulares de la monitorización ambulatoria de la PA es su capacidad de registrar la variación de la PA a lo largo del día. Si sigue un patrón normal, la PA disminuye entre el 10% y el 20% durante la noche, lo que coincide con las horas de sueño; esto habitualmente se conoce como *dipping*. Sin embargo, este patrón no es universal y algunas personas presentan un patrón *non-dipping*, en el que la PA no cae normalmente por la noche.

En nuestro estudio aplicamos la clasificación binaria en dipper (caída nocturna de la PAS de más de un 10% del periodo diurno con respecto al nocturno) y non-dipper (cuando la caída de la PAS es inferior al 10%).

Las variaciones en el patrón normal de *dipping* tienen múltiples causas. Estas se pueden clasificar, a grandes rasgos, en demográficas, fisiológicas, psicosociales y patológicas. A continuación, pasamos a detallar las razones por las que elegimos esta variable de estudio y con qué objetivos.

❖ MAPA como variable para estudio del ritmo circadiano

La PA nocturna está afectada fundamentalmente por dos factores: adoptar la postura horizontal y conciliar el sueño. La PA es más baja durante las primeras horas de sueño, cuando predomina el estadio 4. En consecuencia, una razón posible para el *non-dipping* podría ser una menor cantidad de sueño profundo, el estudio de Pedulla et al. en 1995, así lo corrobora.

Por otro lado, existen numerosos datos que indican que la regulación del tono autonómico se encuentra alterada en los non-dippers, en particular, es posible que se anule la disminución normal de la actividad simpática que tiene lugar por la noche. Esto se ha mostrado utilizando diferentes índices o variables con las que valorar el patrón circadiano del SNA: a través del análisis espectral de la variación en la frecuencia cardíaca [kohara et al., 1995 y Rizzo et al., 1999], de los niveles de norepinefrina, con una atenuación de la caída nocturna en las tasas de excreción de la misma en los non-dippers [Sherwood et al., 2002] o registrando directamente la actividad nerviosa simpática muscular [Narkiewicz et al., 2002].

Por todo ello y por los estudios realizados en otras enfermedades neurológicas, como en la enfermedad de Parkinson [Stuebner et al., 2013] o en la narcolepsia [Dauvilliers et al.,

2012], decidimos que la MAPA nos podría aportar información objetiva del patrón circadiano de la PA, así como de la actividad del SNA en estos pacientes.

❖ **MAPA como variable para estudio de riesgo cardiovascular**

Por definición los non-dippers están expuestos a una carga de PA más alta que los dippers durante las 24 horas, lo que se relaciona con más lesión de órganos diana y una evolución clínica más adversa. Los parámetros aplicados con más frecuencia para el estudio de este riesgo son, la hipertrofia ventricular izquierda, los cambios carotídeos, la microalbuminuria y la resonancia magnética (RM) de cráneo. Todos ellos se han visto, de algún modo, más alterados en pacientes con patrón non-dipper [Mayet et al., 1995; Salvetti et al., 2001; Berrut et al., 1996; Kario et al., 1996].

5.5.3 ESCALAS SUBJETIVAS DE SUEÑO

El Cuestionario de Calidad del Sueño de Pittsburgh y la Escala de Somnolencia de Epworth (PSQI y ESS, respectivamente, por sus siglas en inglés), se utilizaron para evaluar las alteraciones del sueño. Ambas escalas han sido utilizadas previamente en estudios de EH y de otras enfermedades neurodegenerativas [Aziz et al., 2010; Pagano et al., 2016].

❖ **Cuestionario de Calidad del Sueño de Pittsburgh (PSQI)**

Este cuestionario consta de 19 ítems que analizan los diferentes factores determinantes de la calidad de sueño y se agrupan en 7 componentes: calidad del sueño, latencia del sueño, duración del sueño, eficiencia del sueño, alteraciones del sueño, uso de medicación para dormir y disfunción diurna [Buysse et al., 1989; Macías et al., 1996] (Ver **Anexo 2**).

Cada uno de estos componentes recibe una puntuación discreta que puede ir de 0 a 3, indicando una puntuación 0 que no existen problemas al respecto, mientras que el 3 indica que hay graves dificultades. La suma de las puntuaciones obtenidas en cada uno de los componentes parciales genera una puntuación total, que oscila de 0 a 21 puntos, (a mayor puntuación peor calidad de sueño). Tomamos como punto de corte 5: una puntuación igual o inferior sería propia de buenos dormidores, y una mayor indicaría la presencia de mala calidad de sueño. Con este punto de corte, el PSQI tiene una sensibilidad del 88.63%, una especificidad del 74.19% y un valor predictivo total del 80.66% [Royuela, 1996]. El período de evaluación comprende únicamente el mes previo a la aplicación del cuestionario.

❖ Cuestionario de Somnolencia Diurna de Epworth (ESS)

Es un cuestionario autoadministrado, cuya finalidad es medir la somnolencia diurna que presenta el sujeto. Está compuesto por 8 preguntas diferentes sobre situaciones cotidianas, en las que el sujeto tiene que contestar, en una escala de incremento que va de 0 a 3, la probabilidad de quedarse dormido. Se suma el puntaje de las preguntas, para obtener un total; si este es menor a 10 se considera normal, mientras que de 10 a 24 indican que el sujeto presenta un exceso de somnolencia diurna [Johns, 1991] (Ver **Anexo 3**).

5.5.4 ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO

5.5.4.1 Evaluación cognitiva

La función cognitiva fue evaluada a través de la subescala correspondiente de la UHDRS (UHDRS-cog), que incluye los test de Fluidez verbal (FAS), el SDMT (del inglés, Symbol Digit Modality Test), y el test de Stroop (Ver **Anexo 4**).

- ***Test de Fluencia Verbal***

Es un test psicométrico utilizado para el estudio de habilidades verbales y funciones ejecutivas. En esta prueba se le pide al sujeto que diga el mayor número de palabras posible que empiezan con una letra (F, A y S) durante un minuto. La puntuación total es la suma del número de palabras correctas emitidas con cada una de las letras. Los nombres propios y las palabras que no empiezan con la letra correspondiente no se cuentan como correctas. Si el paciente repite una palabra, sólo se cuenta una vez como correcta. Si dice varias palabras derivada de la misma raíz, sólo se cuenta como una respuesta correcta [Stout et al., 2016].

- ***Symbol Digit Modality Test (SDMT)***

Este test es una adaptación del Digit Symbol del WAIS (del inglés, Wechsler Adult Intelligence Scale). Es una prueba de velocidad mental, velocidad motora y flexibilidad mental. Para la realización del test se entrega al paciente una hoja en la que en la parte superior queda indicado los números del 1 al 9 y el símbolo que le corresponde a cada uno, debajo hay una serie de figuras con una casilla debajo en blanco donde el sujeto ha de colocar el número que le corresponde a cada figura. La puntuación representa la cantidad de símbolos traducidos correctamente en 90 segundos. El rendimiento de la tarea se correlaciona altamente con la atrofia del núcleo caudado en pacientes con EH [Starkstein et al., 1988].

- ***Test de Stroop***

Este test consta de tres partes: en la primera el sujeto tiene que decir colores (rojo, verde y azul) que están impresos en unas láminas. La siguiente, es de lectura de los tres mismos nombres de colores. La última parte es la hoja de interferencia, en la que las palabras están impresas en un color que no se corresponde con lo escrito, el sujeto debe decir el color con que están escritas las palabras. Es una prueba de función ejecutiva, que analiza la atención

selectiva y la susceptibilidad a la interferencia. Un menor número de respuestas se asocia con daño frontal medial superior bilateral [Struss et al., 2001].

5.5.4.2 Evaluación conductual

La sintomatología conductual fue evaluada a través de dos cuestionarios autoadministrados, que a continuación pasamos a describir (ver **Anexo 5**).

- ***Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)***

Es un cuestionario de autoevaluación de 14 ítems (7 ítems relacionados con la depresión y 7 con la ansiedad) que está diseñado para determinar los niveles de ansiedad y depresión experimentados por el sujeto. Ha sido utilizada para evaluar esta sintomatología en varios estudios poblacionales de pacientes a riesgo, presintomáticos y enfermos de EH. Es un cuestionario recomendado para el cribado de estas alteraciones en estos pacientes [Mestre et al., 2016].

- ***Escala de Irritabilidad (IS)***

La escala de irritabilidad está diseñada para evaluar la gravedad de la irritabilidad de los sujetos, durante las 2 a 4 semanas anteriores. Se ha utilizado en estudios con poblaciones de EH presintomáticas y manifiestas. Se recomienda para el cribado de la irritabilidad en EH y se utiliza de manera frecuente junto con el HADS (HADS-SIS) [Mestre et al., 2016].

5.5.5 PARÁMETROS DE LABORATORIO

La extracción de sangre venosa fue realizada por la mañana después de ayuno nocturno. Se evaluaron los siguientes predictores de riesgo vascular utilizando técnicas estándar: homocisteína (marcador de estrés oxidativo), proteína C reactiva (PCR) (marcador de inflamación), leptina y perfiles lipídicos incluyendo colesterol total (T-CT), lipoproteína de

baja densidad (LDL), lipoproteína de alta densidad (HDL), triglicéridos y lipoproteína (a) (Lp(a)) [Folson, 2013].

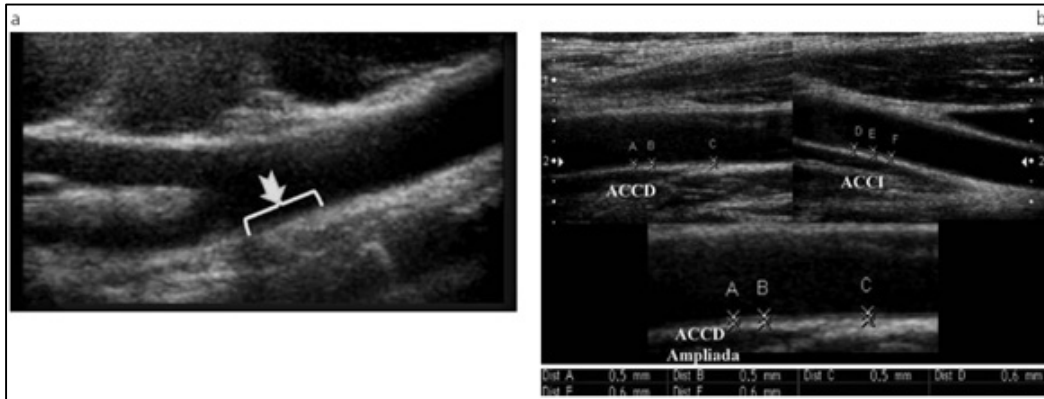
Para su tratamiento estadístico se consideraron los valores absolutos de dichos parámetros, así como su recodificación en variables cualitativas para aumentar el rendimiento del estudio. De esta manera los siguientes valores fueron valorados como patológicos: homocisteína ≥ 12.5 mmol/L; PCR ≥ 0.5 mg/dL; leptina ≥ 5.6 ng/mL; T-CT ≥ 200 mg/dL; LDL ≥ 130 mg/dL; HDL ≤ 50 mg/dL; triglicéridos ≥ 200 mg/dL y Lp(a) ≥ 30 mg/dL.

5.5.6 GROSOR ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEO (GIM)

El GIM es un marcador de aterosclerosis subclínica y eventos isquémicos cerebrales y coronarios [O'Leary et al., 1999, Tsigoulis et al., 2006]. Se define como la distancia existente entre la interfase luz carotídea-íntima y la interfase media-adventicia de la pared posterior de la carótida común y permite detectar cambios estructurales tempranos en la pared vascular, así como medir y monitorizar la aterosclerosis en individuos asintomáticos.

Su medición se realizó según las recomendaciones del consenso en medición del GIM realizado en Manheim 2004 [Touboul et al., 2004]. Todas las mediciones fueron realizadas por una sola sonografista, utilizando un equipo eub-6500 Hitachi Medical, con un transductor lineal de alta frecuencia. La imagen se focalizó en la pared posterior de cada arteria carótida común, en áreas sin placas, dónde se eligió un segmento de 1 cm., proximal a la bifurcación carotídea de cada lado. Se realizaron mediciones en cada carótida común, en 4 sitios contiguos, el resultado fue la media de las mediciones de cada carótida (Figura 6).

Figura 6- Ultrasonografía carotídea en corte longitudinal. (a) Zona de medición: 1 cm por debajo de la bifurcación (flecha), (b) Medición del GIM en ambas carótidas comunes



(Tomada de Bravo et al., 2012)

Se consideraron los valores absolutos, así como su transformación en variable cualitativa, asignando como valores patológicos a los situados por encima del percentil 75, tomándose como referencia los datos aportados en la Tabla 2.

Tabla 2- Valores medios, mínimos, máximos y percentiles 25, 50 y 75 del GIM (mm) de individuos sin enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores, según sexo y grupos de edades.

| Sexo | Variables | Grupo de edades (años) | | | | |
|---------|-------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------|
| | | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-80 | |
| Mujeres | n | 28 | 35 | 30 | 32 | |
| | Media ± DE | 0,68 ± 0,037 **, * | 0,75 ± 0,041 **, † | 0,83 ± 0,042 **, ‡ | 0,87 ± 0,048 **, § | |
| | Mínimo | 0,61 | 0,67 | 0,74 | 0,77 | |
| | Máximo | 0,77 | 0,84 | 0,91 | 10,0 | |
| | Percentiles | 25 | 0,65 | 0,72 | 0,80 | 0,85 |
| | | 50 | 0,67 | 0,74 | 0,82 | 0,87 |
| | | 75 | 0,69 | 0,78 | 0,86 | 0,90 |
| Hombres | n | 25 | 30 | 31 | 31 | |
| | Media ± DE | 0,76 ± 0,038 ††, * | 0,82 ± 0,035 ††, † | 0,87 ± 0,052 ††, ‡ | 0,95 ± 0,05 ††, § | |
| | Mínimo | 0,69 | 0,73 | 0,77 | 0,88 | |
| | Máximo | 0,84 | 0,89 | 0,98 | 10,05 | |
| | Percentiles | 25 | 0,74 | 0,79 | 0,84 | 0,91 |
| | | 50 | 0,77 | 0,82 | 0,87 | 0,96 |
| | | 75 | 0,78 | 0,85 | 0,92 | 1,0 |

n: número de individuos por grupo de edades; DE: desviación estándar; *, †, ‡, §: p < 0,01 en prueba T para muestras independientes (comparación del GIM entre sexos para igual grupo de edad); ** y ††: p < 0,01 en prueba de Games-Howell de ANOVA de una vía (comparación del GIM entre grupos de edades para igual sexo).

(Tomada de Junyent et al., 2005)

5.6 DISEÑO ESTADÍSTICO

Se realiza en primer lugar un **análisis descriptivo** de las variables a estudio. Para variables cualitativas se aportan frecuencias relativas y absolutas. Para variables cuantitativas media y desviación estándar (DE) o intervalo de confianza al 95% (IC95%), y mediana y rango, junto con los valores máximos y mínimos.

Para analizar la relación entre las variables a estudio, se realiza un **análisis bivariante**, correlación de Pearson o Spearman para evaluar relación línea entre dos variables cuantitativas continuas. El coeficiente de correlación puede tomar valores entre -1 y 1, indicando el 0 nula correlación entre las variables. Se aplica el test de Chi-Cuadrado para mostrar la relación entre variables cualitativas, y se sustituye por el test exacto de Fisher cuando no se cumplen los criterios de aplicación.

Para comparar medias entre grupos independientes se utiliza el test U Mann-Whitney para dos grupos y el test de Kruskal Wallis cuando la variable tiene más categorías. Para analizar normalidad de las variables, se utiliza el Test de Komolgorov-Smirnov.

También se llevan a cabo una serie de modelos predictivos basados en **análisis de regresión logística binaria univariante** con método introducir para estimar la asociación entre las variables estudiadas. Se utiliza la prueba de Hosmer-Lemeshow para analizar la bondad de ajuste del modelo global. La fuerza de asociación entre las variables independientes y la variable resultado, se mide en términos de Odds Ratio (OR). Posteriormente se realizan también modelos de **regresión logística binaria multivariantes**, ajustando por las variables estadísticamente significativas en el análisis

bivariante.

Se establece el nivel de significación estadística para un p valor menor a 0,05. Para toda la investigación se ha utilizado el programa estadístico SPSS v22.0 (licencia Universidad de Zaragoza).

RESULTADOS

A continuación, se exponen los tres artículos restantes que componen la tesis doctoral. Han sido fruto de la colaboración entre los Servicios de Neurología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza y el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

- ✓ **Artículo 2-** Bellosta Diago E, Pérez Pérez J, Santos Lasaosa S, Viloría Alebesque A, Martínez Horta S, Kulisevsky J, López del Val J. Circadian rhythm and autonomic dysfunction in presymptomatic and early Huntington's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017 Nov; 44: 95-100.
- ✓ **Artículo 3-** Bellosta Diago E, Martínez-Horta S, Santos Lasaosa S, Viloría Alebesque A, Pérez-Pérez J, Kulisevsky J, López del Val J. Circadian rhythm, cognition, and mood disorders in Huntington's Disease. *J Huntingtons Dis.* 2018; 7(2): 193-198.
- ✓ **Artículo 4-** Bellosta Diago E, Pérez-Pérez J, Santos Lasaosa S, Viloría Alebesque A, Martínez-Horta S, Kulisevsky J, López del Val J. Neurocardiovascular pathology in pre-manifest and early-stage Huntington's disease. *Eur J Neurol.* 2018 Jul; 25(7): 956-962.

**CIRCADIAN RHYTHM AND AUTONOMIC DYSFUNCTION IN
PRESYMPTOMATIC AND EARLY HUNTINTINGTON'S DISEASE**

Bellosta Diago E^{a,b}, Pérez Pérez J^{c,d,e,f}, Santos Lasaosa S^{a,b},
Viloria Alebesque A^{a,b}, Martínez Horta S^{c,d,e},
Kulisevsky J^{c,d,e}, López del Val LJ^{a,b}

Parkinsonism Relat Disord. 2017 Nov; 44:95-100.

^a Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.

^b Grupo de Investigación de Trastornos del Movimiento y Cefaleas (GIIS070), Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, España.

^c Servicio de Neurología, Unidad de Trastornos del Movimiento, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

^d Instituto de Investigación Biomédica de Sant Pau (IIB-Sant Pau), Barcelona, España.

^e Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), España.

^f Instituto de Salud Carlos III, España.

6.1.1 PRESENTACIÓN

Como ya se ha mencionado, la triada clínica clásica que define la EH engloba, alteraciones motoras, deterioro cognitivo y manifestaciones psiquiátricas. Sin embargo, existe una conciencia creciente sobre otros síntomas no motores que producen un importante impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores, como son las alteraciones del sueño, siendo las más destacadas el insomnio de conciliación, la fragmentación del sueño con despertares nocturnos frecuentes y el retraso y disminución del sueño REM.

Asimismo, cada vez hay más evidencia de que existe un trastorno intrínseco del ritmo circadiano sueño-vigilia posiblemente secundaria a una disfunción hipotalámica. Esta alteración no solo afectaría al ritmo circadiano sueño-vigilia, sino que también podría dañar funciones autonómicas, como la regulación de la PA, así como metabólicas y endocrinas.

Con este artículo hemos querido valorar el ritmo circadiano en pacientes presintomáticos y en estadio leve de la EH, utilizando para ello la medición de la PA a lo largo de 24 horas, con el objetivo secundario de estudiar la relación entre ese patrón circadiano y problemas subjetivos del sueño de los pacientes.



Circadian rhythm and autonomic dysfunction in presymptomatic and early Huntington's disease



Elena Bellosta Diago ^{a, b, *}, Jesús Pérez Pérez ^{c, d, e, f}, Sonia Santos Lasasa ^{a, b},
Alejandro Viloria Alebesque ^{a, b}, Saül Martínez Horta ^{c, d, e}, Jaime Kulisevsky ^{c, d, e},
Javier López del Val ^{a, b}

^a Neurology Department, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, San Juan Bosco 15, 50009 Zaragoza, Spain

^b Research Group of Movement Disorders and Headache (GILS070), Aragon Institute of Health Sciences, San Juan Bosco 13, 50009 Zaragoza, Spain

^c Neurology Department, Movement Disorders Unit, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Carrer de Sant Quintí 89, 08026 Barcelona, Spain

^d Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB-Sant Pau), Carrer de Sant Quintí 89, Barcelona, Spain

^e Centro de Investigación Biomédica en Red-Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Spain

^f Instituto de Salud Carlos III, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 9 April 2017

Received in revised form

23 August 2017

Accepted 12 September 2017

Keywords:

Huntington's disease

Sleep

Circadian rhythm

Hypothalamus

Suprachiasmatic nucleus

ABSTRACT

Introduction: Sleep and circadian rhythm disturbances are common in patients with neurodegenerative diseases such as Huntington's disease (HD). The aim of this study was to evaluate variability in circadian blood pressure (BP) to determine the association between abnormal circadian BP and sleep quality in patients with HD.

Methods: Cross-sectional, multicenter study of 38 HD mutation carriers (23 premanifest and 15 early stage patients) who were compared to 38 age- and sex-matched controls. BP was evaluated by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). Based on the percentage decrease in nocturnal BP, subjects were classified as either dippers ($\geq 10\%$) or non-dippers ($< 10\%$). Sleep quality and daytime sleepiness were measured, respectively, using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and the Epworth Daytime Sleepiness Scale (ESS) and the scores on these indices were correlated with the ABPM findings.

Results: Sixty-three percent HD mutation carriers were non-dippers (86.7% of the symptomatic and 47.8% of the premanifest patients) versus 23.7% of controls ($p = 0.001$). In the HD group, sleep quality was significantly more impaired ($PSQI > 5$) ($p = 0.016$) with more excessive daytime sleepiness ($ESS > 9$) ($p = 0.001$) than in the control group. Nocturnal non-dipping was associated with worse sleep quality in patients ($p = 0.011$) but not in controls.

Conclusion: These results show that patients with HD present early disturbances in the circadian rhythm of BP and that this altered nocturnal BP is associated with poor sleep quality. These findings suggest the potential role of subtle hypothalamic dysfunction in this population.

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Huntington's disease (HD) is a neurodegenerative disorder caused by an expansion of the CAG (cytosine-adenine-guanine) triplet repeats in the *HTT* gene. The classic clinical triad in HD includes progressive motor disturbances (chorea being the most characteristic symptom), cognitive impairment, and psychiatric

manifestations. Clinical diagnosis of HD is based on the presence of unequivocal motor symptoms characterising the disease. However, the presence of subtle signs and symptoms may be evident several years before the onset of motor symptoms [1]. Although the primary symptoms of this disease—cognitive impairment, behavioural disturbances, and motor dysfunction—disrupt the quality of life of patients and caregivers in many ways, there is a growing awareness of the impact exerted by non-motor manifestations of HD, especially sleep abnormalities. Sleep disorders such as initial insomnia, sleep fragmentation with frequent nocturnal awakenings, and delayed and/or decreased REM sleep are common in patients with HD [2]. Although these disturbances may be

* Corresponding author. Neurology Department, Movement Disorders Unit, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, San Juan Bosco 15, 50009 Zaragoza, Spain.

E-mail address: elenabellosta@hotmail.com (E. Bellosta Diago).

attributable to neuropsychiatric symptoms (e.g., depression or anxiety), compelling evidence suggests the involvement of an intrinsic alteration in the circadian sleep-wake rhythm secondary to hypothalamic dysfunction which, in turn, affects the circadian sleep-wake cycle, autonomic function—including blood pressure (BP) regulation—and metabolic and endocrine functions [3–5].

The circadian rhythm of biological functions depends on external factors such as the light-dark cycle and on an internal biological clock located in the suprachiasmatic nucleus (SCN) of the hypothalamus. This internal clock has an intrinsic rhythm of approximately 24 h and is responsible for synchronizing diverse bodily functions, including autonomic nervous activity and the sleep-wake pattern [6]. Numerous neuroimaging studies conducted in patients with HD have demonstrated early changes in the hypothalamus—particularly the SCN—even in premanifest individuals [7,8]. These neuroimaging findings are further supported by metabolic studies showing that patients with mild or moderate HD present elevated cortisol and vasopressin levels [9,10]. Changes have also been observed in the secretion and plasma levels of melatonin—a hormone involved in important functions such as inducing and controlling sleep and lowering nocturnal BP [11].

Taken together, the aforementioned findings suggest that abnormal circadian BP may be, at least partially, caused by hypothalamic dysfunction in these patients. In this context, the primary objective of this study was to determine if there is an association between disordered circadian BP (assessed by 24-h BP monitoring) and subjective sleep disturbances in premanifest and early-stage HD patients. The presence of sleep disturbances could be an indirect marker of hypothalamic dysfunction affecting both circadian BP and sleep quality.

2. Methods

2.1. Design and participants

Thirty-eight early-stage and premanifest carriers of the HD mutation were recruited from the Movement Disorders Units of the Lozano Blesa Hospital (Zaragoza) and the Sant Pau Hospital (Barcelona) between January 2015 and December 2016. The control group was recruited during the same period and consisted of 38 family or staff members from our departments without the *HTT* mutation, matched with the two test groups for age (± 3 years) and sex. Based on the Unified Huntington's Disease Rating Scale total motor score (UHDRS-TMS), patients were classified as either premanifest (total motor score < 5 , diagnostic confidence level [DCL] < 4) or early stage (total motor score ≥ 5 ; total functional capacity [TFC] > 8 ; and DCL = 4).

We excluded all subjects with conditions known to affect autonomic nervous system regulation, including all of the following: cardiac rhythm disorders; cardiac insufficiency; coronary heart disease; poorly-controlled hypertension; chronic obstructive pulmonary disease; kidney and liver disease; endocrinological disorders (e.g., thyroid dysfunction or diabetes mellitus); and malnutrition and drug abuse (except for nicotine dependence). Subjects who presented signs of any other neurological disorder, particularly peripheral neuropathy, were also excluded. The study protocol was developed in collaboration with the Hypertension Unit at our hospital to determine which medications would be permitted. Medications such as certain antidepressants and other psychiatric medications whose effect on BP remain constant over the 24 h study period were allowed.

Sociodemographic characteristics, cardiovascular risks, pharmacological management, and body mass index (BMI) were recorded.

This multicenter study was approved by the Aragon Research

Ethics Committee (CEICA) and met the scientific and ethical guidelines for human research established by the Helsinki Accord. All patients and subjects provided written informed consent to participate in this study.

2.2. Measurement instruments

2.2.1. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM)

ABPM is used to objectively evaluate the circadian rhythm of BP, which fluctuates according to the subject's sleep-activity rhythm and endogenous circadian rhythms [12]. We assessed 24-h BP during a normal day using a validated, non-invasive portable recorder (Meditech Holter ABPM-05; Meditech, Inc., Budapest, Hungary). A BP cuff was fitted to the subject's non-dominant arm. The recorder was set to obtain diurnal BP readings at 15-min intervals (07:00–23:00) and nocturnal readings at 30-min intervals (23:00–07:00). Sleep BP was defined as the mean BP recorded from the time subjects went to bed until they got out of bed. Awake BP was defined as the mean BP recorded during the rest of the day. Subjects were instructed not to change their usual sleep-wake cycle or their regularly-scheduled activities. The ABPM study was considered adequate if $\geq 80\%$ of the measurements were obtained without errors.

During normal sleep, BP decreases relative to waking BP, a phenomenon known as “nocturnal dipping” that is caused, in part, by a decrease in sympathetic output. The absence of normal nocturnal dipping (i.e., “non-dipping”) is defined as a decrease of $< 10\%$ in nocturnal BP relative to daytime BP. The subjects were classified according to the sleep systolic BP (SBP) as either dippers (sleep SBP decrease $\geq 10\%$) or non-dippers (SBP $< 10\%$) [13].

2.2.2. Standardized questionnaires

The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (range: 0–21 points) [14] and the Epworth's Sleepiness Scale (ESS) (range: 0–24 points) [15] were used to assess sleep disturbances. Both of these scales have been previously used in HD studies and to assess other neurodegenerative diseases [16,17]. The ESS is a simple, 8-item self-administered questionnaire that measures the subject's general level of daytime sleepiness. The scores for the eight questions are summed to obtain a single total score; scores ranging from 0 to 9 are considered normal while scores from 10 to 24 indicate excessive daytime sleepiness. The PSQI is a self-rated questionnaire which assesses sleep quality and sleep disturbances over a 1-month time period. The scale contains 19 items that yield seven “component” scores: subjective sleep quality; sleep latency; sleep duration; habitual sleep efficiency; sleep disturbances; use of sleeping medication and daytime dysfunction. The sum of the scores for these seven components provides a single overall score. Total PSQI scores > 5 indicate abnormal nocturnal sleep.

2.2.3. Comparisons

Two patient groups were defined: 1) early stage HD [eHD] and 2) premanifest HD [preHD]. Two age- and sex matched control groups were created to compare with each patient group. Thus, a total of four groups were defined: eHD and a matching control group and preHD with a matched control group. The following comparisons were performed: 1) all patients ($n = 38$) vs. all controls ($n = 38$); 2) patient subgroups (preHD and eHD) versus controls; and 3) preHD vs. eHD groups.

2.3. Statistical analysis

All statistical analyses were performed using SPSS 22.0 for Windows (SPSS Iberica; Madrid, Spain). Continuous variables are described as means with standard deviation (SD) and qualitative

variables are given as frequencies and percentages. The Mann-Whitney *U* test was used to compare differences in continuous variables between two independent groups. For categorical variables, bivariate analyses were performed using the Fisher's exact test. A logistic regression analysis was performed to assess group differences after correcting for differences in age and medication use. For all tests, a two-sided *p* value of <0.05 was used to determine statistical significance.

2.4. Results

2.4.1. Participants

A total of 76 subjects (38 patients and 38 controls) participated in the study. The patient group consisted of 38 mutation carriers: 15 in the eHD group and 23 in the preHD group. The controls consisted of 38 healthy non gene-mutation carriers, divided into two control groups matched (by age and sex) to the patient subgroups (15 and 23 patients in each control group). There were no missing data for any of the variables studied. At baseline, there were no statistically significant differences between groups with regards to sex, age, BMI, smoking habit, arterial hypertension [AH], dyslipidemia, or any demographic variables. The only significant difference between the patient groups and controls was the medications used: in the patient groups, six patients were taking antidepressants (fluoxetine [2 patients], escitalopram [2 patients], sertraline [one patient], and venlafaxine retard [one patient]) and amantadine, which was more prevalent in the eHD group due to the presence of disease-related motor or psychiatric symptoms. Table 1 shows the distribution of the main demographic variables for the patient and control groups.

2.4.2. Circadian rhythm of BP

Based on the ABPM results (Fig. 1), the non-dipping pattern was significantly more prevalent in the two patient groups versus their respective controls: preHD vs. controls (47.8% vs. 17.4%; *p* = 0.028) and eHD vs controls (86.7% vs. 33.3%; *p* = 0.008). PreHD patients had a 4.35-fold greater risk of being non-dippers than controls (odds ratio [OR] = 4.35; 95% confidence interval [95% CI]: 1.13–16.85) while eHD patients had a 13-fold greater risk vs.

controls (OR = 13.00; 95% CI: 2.07–81.48). Significant differences were also observed between the two patient groups with regards to the percentage of patients presenting the non-dipping pattern (86.7% in the eHD group vs. 47.8% in the preHD group; *p* = 0.020). However, this difference was not maintained when corrected for age (OR = 2.304; 95% CI: 0.805–6.802). Overall, HD patients were significantly more likely (*p* = 0.001) to be non-dippers than controls, with a 5.52-fold greater risk than controls (OR = 5.52; 95% CI: 2.04–14.97). As shown in Table 2, significant differences were observed between the patient groups and their respective controls; in addition, differences in the pattern of nocturnal BP drop were still significant, even when taking into account the percentage of BP nocturnal decrease.

2.4.3. Quality of night-time sleep

As shown in Table 3, eHD patients had significantly higher (*p* = 0.026) mean PSQI scores than controls. By contrast, no significant differences (*p* = 0.083) were observed between the preHD group and controls. Sleep quality was significantly more impaired in the eHD group vs. controls, as indicated by the higher percentage of patients with a PSQI score >5 (73.3% vs. 26.7%, *p* = 0.027). No significant differences in PSQI scores were observed between the preHD group vs. controls (34.8% vs. 17.4%, respectively; *p* = 0.314). A significantly greater proportion of patients in the eHD group had PSQI scores >5 compared to the preHD group (73.3% vs. 34.8%, respectively; *p* = 0.045). Overall, sleep quality was significantly more impaired in the HD groups versus controls (*p* = 0.016).

To better assess the specific differences in sleep disturbances, we compared the groups based on the results on each of the seven different PSQI domains (Fig. 1). This analysis revealed that, compared to controls, symptomatic patients (i.e. the eHD group) had worse sleep efficiency (*p* = 0.048), more sleep disturbances (*p* = 0.03), and a greater use of sleeping medication (*p* = 0.042). By contrast, the only significant difference on these 7 domains between preHD patients and their control group was in sleep disturbances (*p* = 0.019), which were more common in the preHD group. The use of sleeping medication was significantly more common (*p* = 0.026) in the eHD group versus the preHD group.

Table 1
Demographic description of patients groups.

| | preHD | Ctrl preHD | eHD | Ctrl eHD | HD | Controls | Group Differences (<i>p</i> -value) | | | |
|--------------------------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---|--------------------------|------------------------------|--------------------------|
| | n = 23 | n = 23 | n = 15 | n = 15 | n = 38 | n = 38 | preHD- Ctrl preHD | eHD- Ctrl eHD | preHD-eHD | HD-Ctrl |
| Sex female, n (%) | 15 (65.2) | 15 (65.2) | 9 (60.0) | 9 (60.0) | 24 (63.2) | 24 (63.2) | 1.000 ^a | 1.000 ^a | 1.000 ^a | 1.000 ^a |
| Age mean ± SD | 37.87 ± 8.89 | 35.52 ± 9.12 | 49.60 ± 14.39 | 47.93 ± 13.63 | 42.50 ± 12.61 | 40.42 ± 12.55 | 0.322 ^b | 0.595 ^b | 0.010^b | 0.380 ^b |
| HT, n (%) | 2 (8.7) | 0 (0.0) | 4 (26.7) | 1 (6.7) | 6 (15.8) | 1 (2.6) | 0.489 ^a | 0.330 ^a | 0.188 ^a | 0.108 ^a |
| Stroke, n (%) | 1 (4.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.6) | 0 (0.0) | 1.000 ^a | – | 1.000 ^a | 1.000 ^a |
| Dyslipidemia, n (%) | 0 (0.0) | 1 (4.3) | 3 (20.0) | 5 (33.3) | 3 (7.9) | 6 (15.8) | 1.000 ^a | 0.682 ^a | 0.054 ^a | 0.480 ^a |
| Smoker, n (%) | 6 (26.1) | 6 (26.1) | 1 (6.7) | 1 (6.7) | 7 (18.4) | 7 (18.4) | 1.000 ^a | 0.595 ^a | 0.209 ^a | 1.000 ^a |
| Sleep medication, n (%) | 2 (8.7) | 1 (4.3) | 5 (33.3) | 2 (13.3) | 3 (7.9) | 0 (0.0) | 1.000 ^a | 0.390 ^a | 0.089 ^a | 0.309 ^a |
| Tetrabenazine, n (%) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (13.3) | 0 (0.0) | 2 (5.4) | 0 (0.0) | – | 0.483 ^a | 0.149 ^a | 0.493 ^a |
| Amantadine, n (%) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (26.7) | 0 (0.0) | 4 (10.5) | 0 (0.0) | – | 0.100 ^a | 0.018^a | 0.115 ^a |
| Neuroleptics, n (%) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (20.0) | 0 (0.0) | 3 (7.9) | 0 (0.0) | – | 0.224 ^a | 0.054 ^a | 0.240 ^a |
| Antidepressants, n (%) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (40.0) | 0 (0.0) | 6 (15.8) | 0 (0.0) | – | 0.017^a | 0.002^a | 0.025^a |
| BMI, mean ± SD | 25.05 ± 3.58 | 23.36 ± 2.63 | 24.06 ± 3.45 | 24.61 ± 4.28 | 24.66 ± 3.52 | 23.85 ± 3.38 | 0.089 ^b | 0.838 ^b | 0.425 ^b | 0.232 ^b |
| CAGn, mean ± SD | 42.17 ± 2.57 | – | 43.73 ± 3.17 | – | 42.79 ± 2.89 | – | – | – | 0.114 ^b | – |
| UHRS-m, mean ± SD | 0.43 ± 1.08 | – | 26.6 ± 21.42 | – | 10.76 ± 18.50 | – | – | – | 0.000^b | – |
| TFC, mean ± SD | 12.87 ± 0.63 | – | 11.60 ± 0.91 | – | 12.37 ± 0.97 | – | – | – | <0.001^b | – |

preHD = premanifest Huntington Disease; Ctrl preHD = Control premanifest Huntington Disease; eHD = early Huntington Disease; Ctrl eHD = Control early Huntington Disease; HD = Huntington Disease patients (preHD + eHD); Controls = Ctrl preHD + Ctrl eHD; SD = standard deviation; HT = Hypertension; BMI = body mass index; CAGn = mutant CAG repeat size UHRS-m = Unified Huntington's Disease Rating Scale motor score.

Bold: statistically significant *p*-value (*p* < 0.05), Italics: Group differences (*p*-value).

^a Fisher's exact test.

^b Mann-Whitney *U* test.

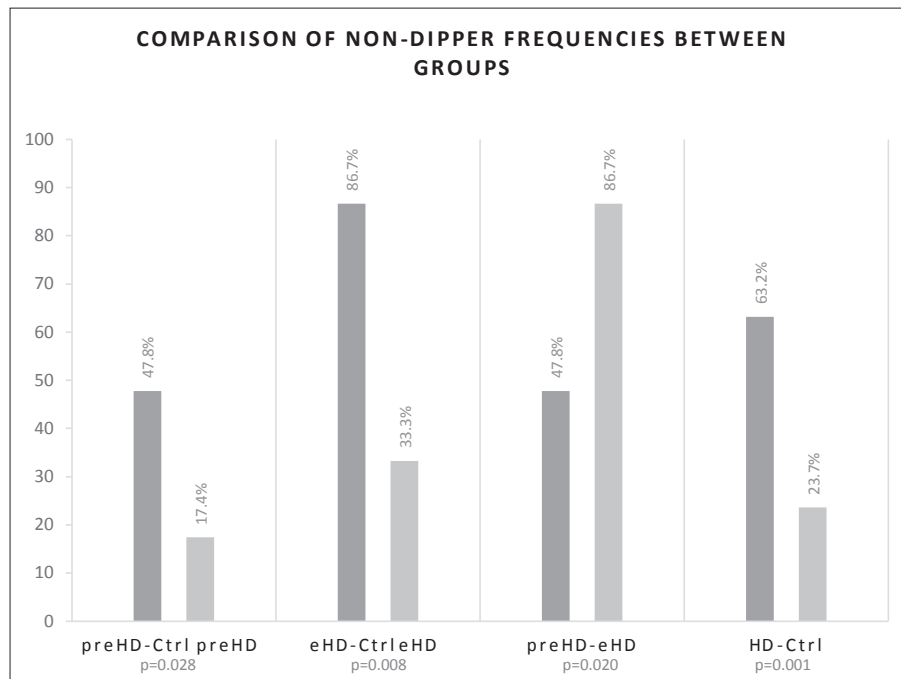


Fig. 1. preHD = premanifest Huntington Disease; Ctrl preHD = Control premanifest Huntington Disease; eHD = early Huntington Disease; Ctrl eHD = Control early Huntington Disease; HD=Huntington Disease patients (preHD + eHD); Controls = Ctrl preHD + Ctrl eHD.

Table 2

ABPM results of the study population.

| | preHD n = 23 | Ctrl preHD n = 23 | eHD n = 15 | Ctrl eHD n = 15 | HD n = 38 | Controls n = 38 | Group Differences (p-value) ^a | | | |
|---|-----------------|----------------------|---------------|--------------------|--------------|--------------------|---|------------------|--------------|------------------|
| | | | | | | | preHD- Ctrl preHD | eHD- Ctrl eHD | preHD-eHD | HD-Ctrl |
| 24-h systolic BP , mean ± SD | 115.4 ± 12.4 | 110.3 ± 8.9 | 114.3 ± 8.7 | 115.3 ± 11.6 | 114.9 ± 11.0 | 112.2 ± 10.2 | <i>0.116</i> | <i>0.935</i> | <i>1.000</i> | <i>0.270</i> |
| 24-h diastolic BP , mean ± SD | 72.3 ± 7.9 | 65.0 ± 6.3 | 69.1 ± 8.3 | 68.9 ± 9.6 | 71.0 ± 8.1 | 66.6 ± 7.8 | 0.001 | <i>1.000</i> | <i>0.202</i> | 0.017 |
| Daytime systolic BP , mean ± SD | 120.3 ± 12.9 | 117.2 ± 9.6 | 117.8 ± 9.2 | 122.4 ± 10.7 | 119.3 ± 11.5 | 119.2 ± 10.2 | <i>0.461</i> | <i>0.436</i> | <i>0.701</i> | <i>0.983</i> |
| Daytime diastolic BP , mean ± SD | 76.8 ± 8.3 | 70.2 ± 6.3 | 72.2 ± 8.5 | 73.9 ± 7.7 | 74.9 ± 8.6 | 71.6 ± 7.0 | 0.004 | <i>0.683</i> | <i>0.172</i> | <i>0.071</i> |
| Nighttime systolic BP , mean ± SD | 106.5 ± 12.1 | 100.0 ± 9.9 | 111.2 ± 8.6 | 104.8 ± 15.4 | 108.3 ± 11.0 | 101.9 ± 12.4 | <i>0.063</i> | <i>0.081</i> | <i>0.078</i> | 0.019 |
| Nighttime diastolic BP , mean ± SD | 63.1 ± 8.3 | 56.7 ± 7.4 | 65.5 ± 8.0 | 60.4 ± 9.7 | 64.0 ± 8.2 | 58.1 ± 8.5 | 0.007 | <i>0.089</i> | <i>0.329</i> | 0.003 |
| % dipping , mean ± SD | 11.4 ± 4.6 | 14.8 ± 5.8 | 5.8 ± 4.8 | 14.5 ± 8.8 | 9.1 ± 5.3 | 14.7 ± 7.0 | 0.027 | 0.009 | 0.001 | <0.001 |

preHD = premanifest Huntington Disease; Ctrl preHD = Control premanifest Huntington Disease; eHD = early Huntington Disease; Ctrl eHD = Control early Huntington Disease; HD=Huntington Disease patients (preHD + eHD); Controls = Ctrl preHD + Ctrl eHD; SD = standard deviation; BP = blood pressure.

Bold: statistically significant p-value ($p < 0.05$), Italics: Group differences (p-value).

^a Mann-Whitney U test.

Table 3

Sleep characteristics of the study population.

| | preHD n = 23 | Ctrl preHD n = 23 | eHD n = 15 | Ctrl eHD n = 15 | Group Differences(p-value) | | |
|--------------------------|-----------------|----------------------|---------------|--------------------|----------------------------|------------------|--------------|
| | | | | | preHD- Ctrl preHD | eHD- Ctrl eHD | preHD-eHD |
| PSQI global score | 5.26 ± 3.31 | 3.70 ± 2.51 | 8.67 ± 4.56 | 5.07 ± 2.69 | 0.083 | 0.026 | 0.026 |
| Sleep quality | 0.87 ± 0.76 | 0.74 ± 0.62 | 1.00 ± 0.93 | 0.93 ± 0.46 | 0.637 | 0.839 | 0.658 |
| Sleep latency | 1.04 ± 0.98 | 0.57 ± 0.66 | 1.53 ± 1.23 | 0.87 ± 0.83 | 0.091 | 0.091 | 0.202 |
| Sleep duration | 0.91 ± 0.90 | 0.91 ± 0.95 | 1.33 ± 1.11 | 1.13 ± 1.06 | 0.926 | 0.604 | 0.273 |
| Sleep efficiency | 0.35 ± 0.89 | 0.22 ± 0.67 | 1.00 ± 1.20 | 0.27 ± 0.59 | 0.660 | 0.048 | 0.068 |
| Sleep disturbances | 1.26 ± 0.54 | 0.91 ± 0.42 | 1.60 ± 0.74 | 1.07 ± 0.46 | 0.019 | 0.030 | 0.248 |
| Sleep medication | 0.43 ± 1.04 | 0.22 ± 0.60 | 1.60 ± 1.45 | 0.53 ± 1.06 | 0.598 | 0.042 | 0.026 |
| Daytime dysfunction | 0.39 ± 0.54 | 0.13 ± 0.34 | 0.60 ± 0.74 | 0.27 ± 0.46 | 0.080 | 0.195 | 0.460 |
| ESS score | 6.13 ± 4.58 | 3.87 ± 2.22 | 6.80 ± 3.65 | 4.40 ± 2.26 | <i>0.184</i> | <i>0.098</i> | <i>0.478</i> |

preHD = premanifest Huntington Disease; Ctrl preHD = Control premanifest Huntington Disease; eHD = early Huntington Disease; Ctrl eHD = Control early Huntington Disease.

All data are indicated as mean ± standard deviation.

All bivariate analyses were performed using the Mann-Whitney U test.

Bold: statistically significant p-value ($p < 0.05$), Italics: Group differences (p-value).

2.4.4. Daytime sleepiness

Both symptomatic and presymptomatic patients had higher ESS scores than their controls, but these differences were not statistically significant (Table 3). However, when we compared the presence of excessive daytime sleepiness (ESS > 9), a significantly higher percentage of patients in the eHD and preHD groups (33.3% and 21.7%, respectively) scored > 9 on the ESS versus 0% and 0% in the respective control groups ($p = 0.042$ and $p = 0.049$, respectively). Compared to controls, the patient groups presented more excessive daytime sleepiness ($p = 0.001$).

2.4.5. Association between abnormal circadian BP rhythm and sleep scale scores

Most (70.8%) of the non-dippers in the two patient groups also presented poor nocturnal sleep (PSQI > 5) versus only 14.3% of the patients with a normal dipping pattern, a significant difference ($p = 0.002$). No significant differences were observed between the controls: 22.2% of non-dipping controls had an abnormal PSQI score versus 20.7% of controls with a normal dipping pattern ($p = 1.000$).

We found no significant association between non-dipping and excessive daytime sleepiness in the patient groups: 33.3% of non-dippers had an ESS >9 compared to 14.3% of dippers ($p = 0.268$). None of the controls had excessive daytime sleepiness on the ESS scale.

3. Discussion

To our knowledge, this is the first study to use 24-h BP to assess circadian rhythm in patients with HD. Our results indicate that both premanifest and early symptomatic patients present abnormalities in the day-night BP pattern. Moreover, the presence of abnormal circadian BP was significantly associated with poor sleep quality on the PSQI.

Variation in circadian BP is caused by endogenous and environmental factors and by the individual's sleep pattern. BP is normally lower during the first few hours of sleep when stage 4 sleep predominates [18], indicating that the depth and quality of sleep may affect dipping. Patients with HD present impaired sleep efficiency due to (among other factors) a decrease in slow-wave and REM sleep attributable to frequent nocturnal awakenings and, consequently, circadian dysfunction [19]. We believe that this phenomenon could explain the association that we found between the non-dipping pattern and poor nocturnal rest, and may even explain the excessive daytime sleepiness that we observed in some patients.

Sleep and circadian rhythm disorders are among the most common early signs of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's disease. These sleep disorders may be partially attributable to the degeneration of brain nuclei containing sleep circuits and circadian clock-regulating circuits [20]. These rhythms are orchestrated by the endogenous pacemaker located in the SCN within the hypothalamus. Clinically, SCN pathology in patients with HD is suggested by abnormalities in the day-night pattern as well as by alterations in the secretion of hormones such as melatonin and cortisol [9]. The first authors to objectively describe (using actigraphy) this sleep disturbance in HD were Morton et al., in the year 2005 [21]. Those authors found an overall loss in the shape and definition of resting-activity profiles, suggesting a deterioration in circadian synchronization. An important aim of our study was to correlate this sleep-wake profile with variations in BP. The advantage of using BP (versus subjective scales such as the ESS or PSQI) is that BP is an objective, measurable value that changes according to the circadian rhythm, which is, in turn, controlled by the central autonomic nervous system located in the

hypothalamus.

Recently, Kalliola et al. reported that melatonin secretion is altered in patients with HD [11]. That study demonstrated that melatonin acrophase and melatonin secretion were both diminished in these patients, leading the authors to suggest that melatonin secretion decreases as the disease progresses. A growing body of evidence indicates that melatonin has both antioxidant and anti-inflammatory effects, and that it also plays a crucial role in regulating cardiovascular function, including daily BP variation [22]. Other studies have shown that chronic administration of melatonin reduces nocturnal BP, thereby improving the prognosis of patients with arterial hypertension [23]. For all these reasons, we believe that determining the BP pattern in patients with HD may provide valuable information about the functioning of several key circuits in the hypothalamus.

Although extensive research has been conducted to determine the pathogenesis of sleep disturbances in HD, the exact mechanisms remain poorly understood. Nonetheless, results obtained to date in mice [24,25] and humans [26,27] implicate the hypothalamus—the integrating center of the autonomic nervous system.

Even though our data suggest that the presence of HD is associated with circadian BP alterations and poor sleep quality, these findings must be interpreted cautiously due to the small sample size and the use of self-administered tests to evaluate night-time sleep. Larger studies are needed to confirm the findings presented here. BP circadian rhythm is an objective measure, closely related with sleep and the underlying associated rhythmic processes, controlled centrally by the hypothalamus. Therefore, by assessing nocturnal BP variations, we can indirectly evaluate alterations in the autonomic nervous system to determine the association between these alternations and sleep quality, and, in turn, the diurnal consequences of these alterations.

4. Conclusion

This is the first study to assess circadian rhythm in patients with HD using 24-h BP monitoring. Although the sample size was small, our findings suggest that a substantial proportion (>63% in our sample) of patients with HD may present abnormal circadian blood pressure, which was significantly associated with poorer sleep quality in our sample. Moreover, abnormal circadian BP was more common in symptomatic patients, although disordered BP in premanifest patients may precede the onset of motor involvement. These findings suggest a circadian rhythm disturbance in HD, which may stem directly from pathological molecular oscillations within the hypothalamic suprachiasmatic nucleus. Based on these results, we recommend further studies to improve our understanding of night-time sleep impairment and ANS function in presymptomatic and early symptomatic HD patients.

Authors contribution

All authors have materially participated in the research and/or article preparation, as described below:

- *Conception and design of the study*: Elena Bellosta Diago, Jesús Pérez-Pérez.
- *Acquisition of data*: Elena Bellosta Diago, Jesús Pérez-Pérez, Sonia Santos Lasasa, Saül Martínez Horta.
- *Analysis and interpretation of data*: Elena Bellosta Diago, Jesús Pérez-Pérez.
- *Drafting the article or revising it critically for important intellectual content*: Elena Bellosta Diago, Jesús Pérez-Pérez, Sonia Santos Lasasa, Alejandro Viloria Alebesque, Saül Martínez Horta, Jaime Kulisevsky, Javier López del Val.

- *Final approval of the version to be submitted*: Elena Bellosta Diago, Jesús Pérez-Pérez, Sonia Santos Lasaosa, Alejandro Viloria Alebesque, Saül Martínez Horta, Jaime Kulisevsky, Javier López del Val.

Funding

This research did not receive any specific grants from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

- [1] S. Martínez-Horta, J. Perez-Perez, E. van Duijn, R. Fernandez-Bobadilla, M. Carceller, J. Pagonabarraga, B. Pascual-Sedano, A. Campolongo, J. Ruiz-Idiogo, F. Sampedro, G.B. Landwehrmeyer, J. Kulisevsky, Neuropsychiatric symptoms are very common in premanifest and early stage Huntington's disease, *Park. Relat. Disord.* 25 (2016 Apr) 58–64.
- [2] A.O. Goodman, L. Rogers, S. Pilsworth, C.J. Mc Allister, J.M. Shneerson, A.J. Morton, R.A. Barker, Asymptomatic sleep abnormalities are a common early feature in patients with Huntington's disease, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* (2) (2011) 211–217.
- [3] S.J. Tabrizi, R.I. Scahill, A. Durr, R.A. Roos, B.R. Leavitt, R. Jones, G.B. Landwehrmeyer, N.C. Fox, H. Johnson, S.L. Kicks, C. Kerrard, D. Carufurd, C. Frost, D.R. Langbehn, R. Reilmann, J.C. Stout, Biological and clinical changes in premanifest and early stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: the 12-month longitudinal analysis, *Lancet Neurol.* 10 (1) (2011 Jan) 31–42.
- [4] J. Townhill, A.C. Hughes, B. Thomas, M.E. Busse, K. Price, S.B. Dunnett, M.H. Hastings, A.E. Rosser, Using Actiwatch to monitor circadian rhythm disturbance in Huntington' disease: a cautionary note, *J. Neurosci. Meth.* 265 (2016) 13–18.
- [5] A.S. Lazar, F. Panin, Ao Goodman, S.E. Lazic, Z.I. Lazar, S.L. Mason, L. Rogers, P.R. Murgatroyd, L.P. Watson, P. Singh, B. Borowsky, J.M. Shneerson, R.A. Barcker, Sleep deficits but no metabolic deficits in premanifest Huntington's disease, *Ann. Neurol.* 78 (4) (2015 Oct) 630–648.
- [6] R.M. Buijs, C.G. van Eden, V.D. Goncharuk, A. Kalsbeek, The biological clock tunes the organs of the body: timing by hormones and the autonomic nervous system, *J. Endocrinol.* 177 (1) (2003 Apr) 17–26.
- [7] M.I. Politis, N. Pavese, Y.F. Tai, S.J. Tabrizi, R.A. Barker, P. Piccini, Hypothalamic involvement in Huntington's disease: an in vivo PET study, *Brain* 131 (Pt 11) (2008 Nov) 2860–2869.
- [8] C. Sonesson, M. Fontes, Y. Zhou, V. Denisov, J.S. Paulsen, D. Kirik, A. Petersén, Early changes in the hypothalamic region in prodromal Huntington disease revealed by MRI analysis, *Neurobiol. Dis.* 40 (3) (2010 Dec) 531–543.
- [9] S. Hult, K. Schultz, R. Soylyu, A. Petersén, Hypothalamic and neuroendocrine changes in Huntington's disease, *Curr. Drug Targets* 11 (10) (2010 Oct) 1237–1249.
- [10] A.A. Huebers, R.C. van der Mast, A.M. Pereira, R.A. Roos, L.J. Veen, C.M. Cobbaert, E. van Duijn, E.J. Gilray, Hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning in Huntington's disease and its association with depressive symptoms and suicidality, *J. Neuroendocrinol.* 27 (3) (2015 Mar) 234–244.
- [11] E. Kalliolia, E. Silajdzic, R. Nambron, N.R. Hill, A. Doshi, C. Frost, H. Watt, P. Hindmarsh, M. Björkqvist, T.T. Warner, Plasma melatonin is reduced in Huntington's disease, *Mov. Disord.* 29 (12) (2014 Oct) 1511–1515.
- [12] M.H. Smolensky, R.C. Hermida, F. Portaluppi, Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning, *Sleep. Med. Rev.* 33 (2017 Jun) 4–16.
- [13] K.S. Taylor, C.J. Heneghan, R.J. Stevens, E.C. Adams, D. Nunan, A. Ward, Heterogeneity of prognostic studies of 24-hour blood pressure variability: systematic review and meta-analysis, *PLoS One* 10 (5) (2015 May 18) e0126375.
- [14] D.J. Buysse, C.F. Reynolds, T.H. Monk, S.R. Berman, D.J. Kupfer, The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research, *Psychiatry Res.* 28 (2) (1989 May) 193–213.
- [15] M.W. Johns, A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale, *Sleep* 14 (6) (1991 Dec) 540–545.
- [16] Na Aziz, G.V. Anguelova, J. Marinus, G.J. Lammers, R.A. Roos, Sleep and circadian rhythm alterations correlate with depression and cognitive impairment in Huntington's disease, *Park. Relat. Disord.* 16 (5) (2010 Jun) 345–350.
- [17] G. Pagano, S. Molloy, P.G. Bain, E.A. Rabiner, K.R. Chaudhuri, D.J. Brooks, N. Pavese, Sleep problems and hypothalamic dopamine D3 receptor availability in Parkinson disease, *Neurology* 87 (23) (2016 Dec 6) 2451–2456.
- [18] M. Pedulla, R. Silvestri, A. Lasco, G. Mento, B. Lanuzza, L. Sofia, N. Frisina, Sleep structure in essential hypertensive patients: differences between dippers and non-dippers, *Blood Press.* 4 (4) (1995) 232–237.
- [19] I. Arnulf, J. Nielsen, E. Lohmann, J. Schiefer, E. Wild, P. Jennum, E. Konofal, M. Walker, D. Oudiette, S. Tabrizi, A. Durr, Rapid eye movement sleep disturbances in Huntington disease, *Arch. Neurol.* 65 (4) (2008 Apr) 482–488.
- [20] A.A. Kondratova, R.V. Kondratov, The circadian clock and pathology of the ageing brain, *Nat. Rev. Neurosci.* 13 (5) (2012 Mar 7) 325–335.
- [21] A.J. Morton, N.I. Wood, M.H. Hastings, C. Hurelbrink, R.A. Barker, E.S. Maywood, Disintegration of the sleep-wake cycle and circadian timing in Huntington's disease, *J. Neurosci.* 25 (1) (2005 Jan 5) 157–163.
- [22] A. Dominguez-Rodriguez, P. Abreu-Gonzalez, J.J. Sanchez-Sanchez, J.C. Kaski, R.J. Reiter, Melatonin and circadian biology in human cardiovascular disease, *J. Pineal Res.* 49 (1) (2010 Aug) 14–22.
- [23] R.J. Reiter, D.X. Tan, A. Korkmaz, The circadian melatonin rhythm and its modulation: possible impact on hypertension, *J. Hypertens. Suppl.* 27 (6) (2009 Aug) S17–S20.
- [24] T. Kudo, A. Schroeder, D.H. Loh, D. Kuljis, M.C. Jordan, K.P. Roos, C.S. Colwell, Dysfunctions in circadian behavior and physiology in mouse models of Huntington's disease, *Exp. Neurol.* 228 (1) (2011 Mar) 80–90.
- [25] E.S. Maywood, E. Fraenkel, C.J. McAllister, N. Wood, A.B. Reddy, M.H. Hastings, A.J. Morton, Disruption of peripheral circadian timekeeping in a mouse model of Huntington's disease and its restoration by temporally scheduled feeding, *J. Neurosci.* 30 (2010) 10199–10204.
- [26] D.M. Bartlett, T.M. Cruickshank, A.J. Hannan, P.R. Eastwood, A.S. Lazar, M.R. Ziman, Neuroendocrine and neurotrophic signaling in Huntington's disease: implications for pathogenic mechanisms and treatment strategies, *Neurosci. Biobehav. Rev.* (2016 Dec);71:444-454.
- [27] A.J. Morton, Circadian and sleep disorder in Huntington's disease, *Exp. Neurol.* 243 (2013 May) 34–44.

6.1.2 RESULTADOS

Participantes

Un total de 76 sujetos participaron en el estudio: 38 portadores de la mutación (15 con EH manifiesta en estadio leve (eEH) y 23 presintomáticos (preEH)) y 38 controles sanos no portadores de la mutación, pareados por edad y sexo, con los dos grupos de pacientes (15 y 23 en cada grupo control). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a sexo, edad o variables demográficas como la HTA, dislipemia, hábito tabáquico o el índice de masa corporal (Tabla 3).

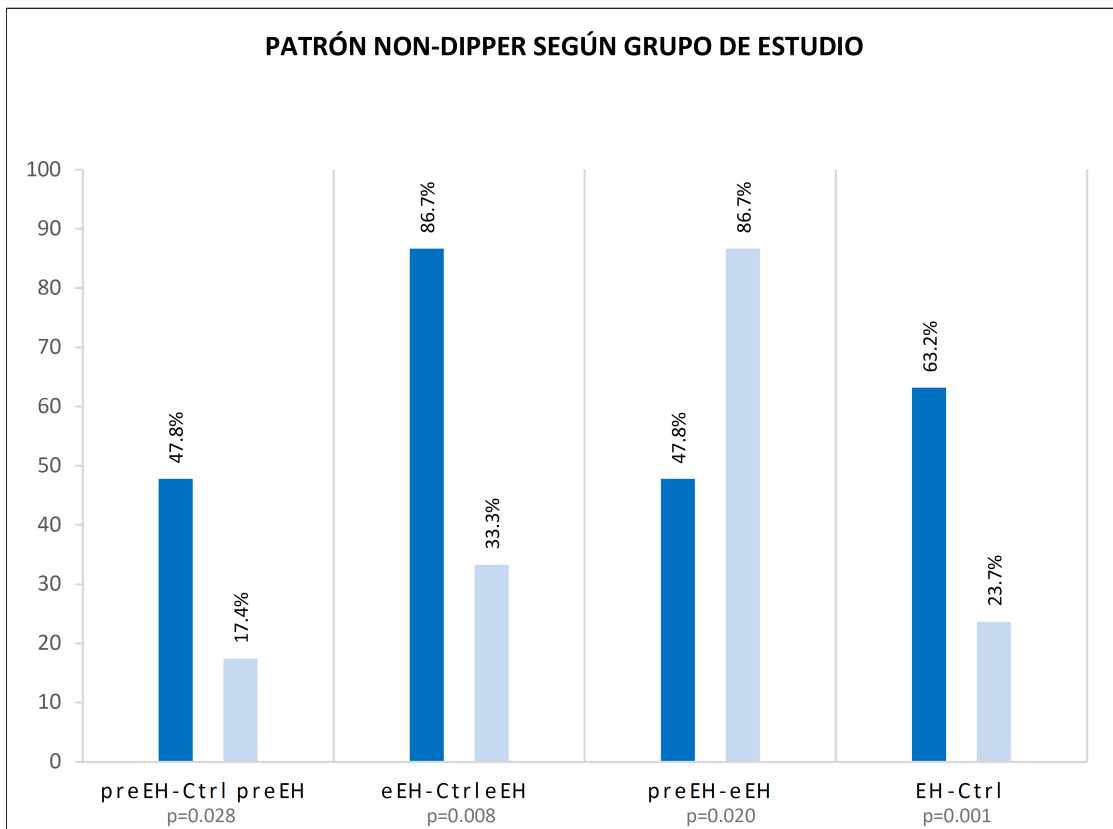
Tabla 3- Datos demográficos de los pacientes y controles.

| | Pacientes n=38 | Controles n=38 | p valor |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|
| Sexo mujer, n (%) | 24 (63,16) | 24 (63,16) | 1,000 |
| Edad, media±de | 42,50±12,61 | 40,42±12,55 | 0,380 |
| HTA, n (%) | 6 (15,79) | 1 (2,63) | 0,108 |
| Ictus, n (%) | 1 (2,63) | 0 (0,00) | 1,000 |
| Dislipemia, n (%) | 3 (7,89) | 6 (15,79) | 0,480 |
| Fumador activo, n (%) | 7 (18,42) | 7 (18,42) | 1,00 |
| Tetrabenazina, n (%) | 2 (5,4) | 0 (0,00) | 0,493 |
| Amantadina, n (%) | 4 (10,5) | 0 (0,00) | 0,115 |
| Neurolépticos, n (%) | 3 (7,89) | 0 (0,00) | 0,240 |
| Antidepresivos, n (%) | 6 (15,8) | 0 (0,00) | 0,025 |
| IMC media±de | 24,66±3,52 | 23,85±3,38 | 0,232 |

Ritmo circadiano de la PA

Basándonos en los resultados de la MAPA, el patrón non-dipper fue significativamente más prevalente en ambos grupos de pacientes respecto sus controles: preEH vs. controles (47,8% vs. 17,4%; $p=0,028$) y eEH vs. controles (86,7% vs. 33,3%; $p=0,008$) (Figura 7).

Figura 7- Resultados de la MAPA según grupo de estudio



Los pacientes presintomáticos tenían un riesgo 4,35 veces mayor que los controles de tener un patrón non-dipper (odds ratio [OR]=4,35 (intervalo de confianza [IC] 95%: 1,13-16,85)), mientras que los que ya presentaban síntomas tenían una OR=13 (IC 95%: 2,07-81,48), es decir un riesgo 13 veces mayor que sus controles de presentar un patrón non-dipper. Se observaron también diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes (86,7% en los eEH vs. 47,8% en los preEH; $p=0,020$).

A nivel global, los pacientes con EH tenían significativamente más probabilidades de ser non-dippers que los controles ($p=0,001$), con un riesgo 5,52 veces mayor que los controles $OR= 5,52$ (IC 95%: 2,04-14,97).

Calidad del sueño nocturno

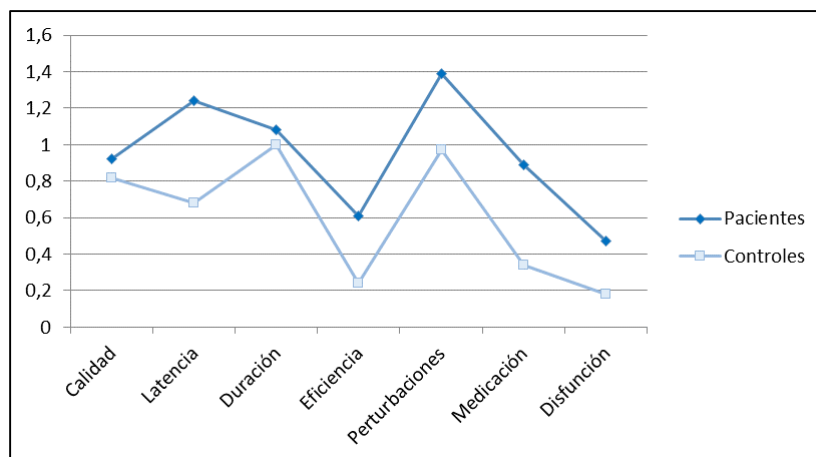
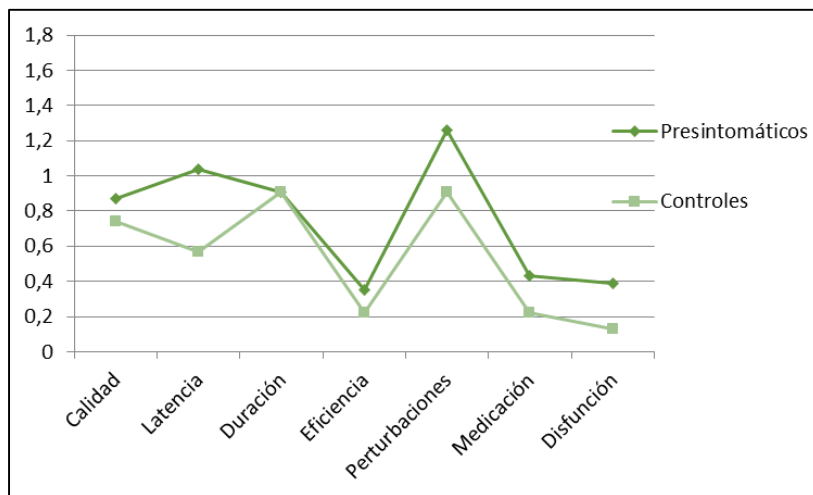
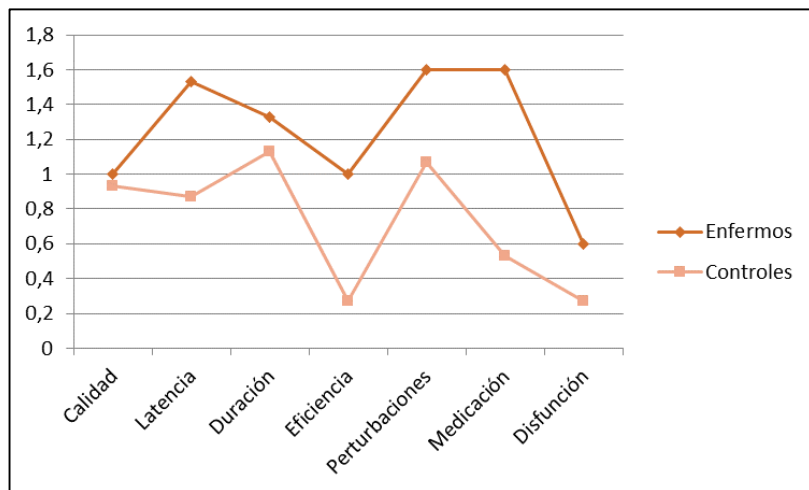
Las diferencias del valor medio del cuestionario PSQI para el grupo de pacientes sintomáticos leves con respecto a sus controles era estadísticamente significativa $p=0,026$. No era así para el grupo de presintomáticos y sus controles, $p=0,083$.

Los eEH tenían un deterioro de calidad de sueño significativamente mayor que sus controles, indicado por un porcentaje más elevado de pacientes con un resultado de la PSQI > 5 (73,3% vs. 26,7%, $p=0,027$). En el caso de los preEH y sus controles era de 34,8% vs. 17,4%, no llegando a alcanzar diferencias significativas ($p=0,314$). Al comparar ambos grupos de pacientes, el porcentaje era más elevado en el grupo de sintomáticos ($p=0,045$).

Con el fin de valorar la naturaleza de las diferencias en las alteraciones del sueño entre grupos, también comparamos los resultados de los diferentes siete dominios del cuestionario PSQI por separado. Los eEH tenían una peor eficiencia del sueño, mayores perturbaciones y un mayor uso de medicación para el insomnio que sus controles ($p=0,048$, $p=0,030$ y $p=0,042$, respectivamente). En el caso de los preEH, las diferencias eran significativas en el campo de las perturbaciones del sueño ($p=0,019$) (Figura 8).

Al comparar ambos grupos de pacientes, los sintomáticos presentaban peor eficiencia del sueño y mayor uso de medicación que los que aún no habían desarrollado síntomas ($p=0,026$ y $p=0,008$).

Figura 8- Puntuación media de la escala Pittsburgh según grupo de estudio



Somnolencia diurna

En cuanto a la escala ESS, la puntuación era superior en los pacientes sintomáticos y presintomáticos respecto a sus controles, sin ser estadísticamente significativa la diferencia.

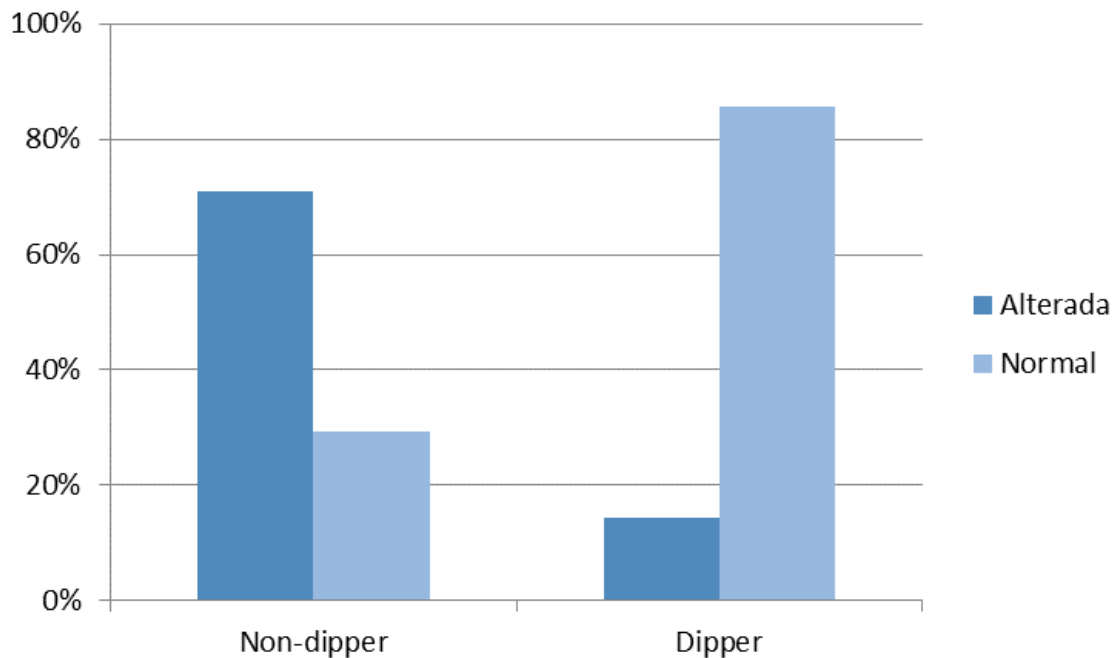
Al comparar los grupos según tuvieran una puntuación >9 (excesiva somnolencia diurna), el 33,3% de los eEH y el 21,7% de los preEH, presentaban esta puntuación, siendo las diferencias estadísticamente significativas con respecto a su grupo control, $p=0,042$ y $p=0,049$, respectivamente.

El grupo de pacientes presentaban mayor somnolencia diurna que el grupo control ($p=0,001$).

Relación entre un patrón circadiano alterado de la PA y las escalas de sueño

La mayoría (70,8%) de los pacientes con un patrón non-dipper dentro del grupo de pacientes también presentaban una mala calidad de sueño (PSQI >5) versus el 14,3% de los pacientes con un patrón dipper ($p=0,002$) (Figura 9). No se observaron diferencias en el grupo control (22,2% de los non-dippers y 20,7% de los dippers presentaban PSQI >5; $p=1,000$) (Figura 9).

Figura 9- Asociación entre MAPA y alteración de PSQI en pacientes con EH



6.1.3 CONCLUSIONES

Esta es la primera vez que se plantea un estudio del ritmo circadiano a través de la medición de la PA a lo largo de 24 horas en la EH. Teniendo siempre presentes las limitaciones que presenta, como el escaso tamaño muestral o la utilización de escalas subjetivas para la evaluación de la calidad del sueño, nuestros hallazgos sugieren que una proporción sustancial de pacientes con EH (> 63% en nuestra muestra) pueden presentar un patrón circadiano de PA anormal, relacionado de manera directa con un peor descanso nocturno. Hay que destacar que este desorden circadiano era más prevalente en el grupo de pacientes sintomáticos, aunque ya estaba presente en algunos pacientes presintomáticos, lo que nos lleva a pensar en que puede pertenecer al grupo de signos premotores de la enfermedad.

Basándonos en estos resultados, recomendamos más estudios para mejorar nuestra comprensión a cerca de los trastornos del sueño, la función del sistema nervioso autónomo y los trastornos circadianos en esta enfermedad.

CIRCADIAN RHYTHM, COGNITION AND MOOD DISORDERS IN HUNTINGTON'S DISEASE

Bellosta Diago E ^{a,b}, Martínez-Horta S ^{c,d}, Santos Lasaosa S ^{a,b},
Viloria Alebesque A ^{a,b}, Pérez-Pérez J ^{c,d}, Kulisevsky J ^{c,d}, López del Val J ^{a,b}

Journal of Huntington's Disease. 2018; 7(2): 193-198.

^a Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.

^b Grupo de Investigación de Trastornos del Movimiento y Cefaleas (GIIS070), Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, España.

^c Servicio de Neurología, Unidad de Trastornos del Movimiento, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

^d Instituto de Investigación Biomédica de Sant Pau (IIB-Sant Pau), Barcelona, España.

6.2.1 PRESENTACIÓN

Los trastornos del sueño son una característica temprana y relevante en la EH, con repercusión sustancial sobre la calidad de vida tanto de los pacientes como de los cuidadores. Hasta el 87,8% de los pacientes pueden presentar alteraciones del sueño, clasificadas como importantes en un 61,7% [Taylor et al., 1997]. Entre las mismas se encuentran: eficiencia del sueño disminuida, arquitectura alterada, aumento de la latencia de inicio, despertares frecuentes, así como retraso y disminución del sueño REM.

El impacto negativo de las anomalías en el sueño y los ritmos circadianos en la función cognitiva, emocional y psiquiátrica son bien conocidos en la población general. Sin embargo, el impacto de los problemas del sueño en los aspectos cognitivos y psiquiátricos de la EH ha recibido poca atención hasta el momento.

Por todo ello, el presente estudio tuvo dos objetivos: 1) evaluar alteraciones subjetivas del sueño en pacientes portadores de la mutación de EH y 2) investigar la asociación entre la calidad del sueño con el deterioro cognitivo y los trastornos psiquiátricos.

Research Report

Circadian Rhythm, Cognition, and Mood Disorders in Huntington's Disease

Elena Bellosta Diago^{a,b,*}, Saül Martínez-Horta^{c,d}, Sonia Santos Lasaosa^{a,b},
Alejandro Vilorio Alebesque^{a,b}, Jesús Pérez-Pérez^{c,d}, Jaime Kulisevsky^{c,d}
and Javier López del Val^{a,b}

^aDepartment of Neurology, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain

^bResearch group of Movement Disorders and Headache (GIIS070), Aragon Institute of Health Sciences, Zaragoza, Spain

^cDepartment of Neurology, Movement Disorders Unit, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

^dBiomedical Research Institute Sant Pau (IIB-Sant Pau), Barcelona, Spain

Abstract.

Background: Sleep disturbances are an early and prominent feature of Huntington's disease (HD).

Objective: The current study investigated the relation between sleep quality impairment and cognitive and psychiatric symptoms in patients with HD.

Methods: Sleep quality, daytime sleepiness, and neurocognitive symptoms were assessed in 38 mutation carriers (23 pre-manifest and 15 early stage) and 38 age- and sex-matched controls using standardized questionnaires (the Pittsburgh Sleep Quality Index, Epworth Sleepiness Scale, the cognitive section of the Unified Huntington's Disease Rating Scale, the Hospital Anxiety and Depression Scale, and the Irritability Scale).

Results: Compared to controls, HD patients had worse sleep quality ($p=0.016$), which was associated with more severe cognitive impairment and higher anxiety, depression and irritability scores. These findings suggest that HD patients may have a delayed sleep phase, as indicated by the increased sleep onset latency ($p=0.019$) and later wake-up time (0.013), which was associated with worse cognitive performance and greater depressive and anxiety symptoms.

Conclusions: Our data provide further evidence for an association between sleep quality in HD and cognitive performance and psychiatric symptoms

Keywords: Anxiety, circadian rhythm, depression, hypothalamus, suprachiasmatic nucleus

INTRODUCTION

Sleep disturbances are an early and prominent feature of Huntington's disease (HD) that can substantially impair the quality of life of both patients and caregivers [1]. Disturbed sleep is reported in

80% of cases of HD, with reduced sleep efficiency; altered architecture; increased latency of sleep onset; frequent nighttime waking and delayed and shortened rapid-eye-movement sleep [2–4]. As no studies have been performed in HD patients aimed at ameliorating circadian rhythm and sleep disturbances, it remains unclear what strategies should be followed in these patients. Individuals affected by HD often suffer from psychiatric symptoms and cognitive decline, as well as circadian rhythm and autonomic dysfunction

*Correspondence to: Elena Bellosta Diago, Department of Neurology, Hospital Clínico Lozano Blesa, San Juan Bosco 15, 50009 Zaragoza, Spain. Tel.: +34 629647864; E-mail: elenabellosta@hotmail.com.

[5, 6]. Hence, the clinical presentation of HD is manifested by a spectrum of non-motor features that often precede progressive motor dysfunction.

The negative impact of abnormalities in sleep and circadian rhythms on cognitive, emotional and psychiatric function are well known. In the general population, sleep deprivation studies have demonstrated impaired memory consolidation, increased irritability, depression, and a substantial negative impact on health [7, 8]. In HD, later wake-up time and nighttime sleep disturbances have been associated, respectively, with lower cognitive performance and depression [5]. Two studies conducted in an R6/2 mouse model of HD reported that manipulating sleep can restore cognitive deficits [9, 10]. However, the impact of sleep problems on the cognitive and psychiatric aspects of HD has received little attention.

Therefore, the present study had two aims: 1) to evaluate subjective sleep disturbances in early stage and premanifest HD mutation carriers compared to gene-negative healthy controls, and 2) to investigate the association between sleep quality and cognitive impairment and psychiatric disturbances.

MATERIALS AND METHODS

Thirty-eight early-stage and premanifest carriers of the HD mutation were recruited from the Movement Disorders Units of the Lozano Blesa Hospital (Zaragoza) and the Sant Pau Hospital (Barcelona) between January 2015 and December 2016. The control group was recruited during the same period and consisted of 38 family or staff members from our departments without the HTT mutation, matched with the two test groups for age (± 3 years) and sex. Based on the Unified Huntington's Disease Rating Scale total motor score (UHDRS-TMS), patients were classified as either premanifest (total motor score < 5 , diagnostic confidence level [DCL] < 4) or early stage (total motor score ≥ 5 ; total functional capacity [TFC] > 8 ; and DCL ≥ 4). We then calculated the disease burden score based on the formula ($\text{age} \times [\text{CAGn} - 35.5]$), which is proposed as an index of burden of pathology due to lifetime exposure to a mutant Huntingtin [11]. Then, the estimated time to disease onset with a probability of 0.6 was calculated using the conditional probability model developed by Langbehn et al. [12]. Premanifest subjects with estimated years to diagnosis over 10.8 years were classified as far-from and below 10.8 years as close-to disease onset. Sociodemographic character-

istics and pharmacological treatment were recorded. All participants underwent a rigorous screening process prior to recruitment, and were free from brain injury, neurological and/or severe diagnosed psychiatric conditions other than HD. The study protocol was approved by the Aragon Research Ethics Committee. All participants provided written informed consent to participate.

The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) [13] and the Epworth Sleepiness Scale (ESS) [14] are self-rated questionnaires used to assess sleep disturbances. The PSQI contains 19 items that yield seven "component" scores: subjective sleep quality; sleep latency; sleep duration; habitual sleep efficiency; sleep disturbances; use of sleeping medication and daytime dysfunction. Total PSQI scores > 5 indicate abnormal nocturnal sleep. Scores > 10 in the ESS, indicate excessive daytime sleepiness.

Cognitive function was assessed through the section of the UHDRS, which includes a phonetic verbal fluency test (FAS), Stroop word naming (SW), colour naming (SC), interference (SI) and the Symbol Digit Modality Test (SDMT) [15]. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was used to rate anxiety and depression. Irritability severity was measured with the Irritability Scale (IS) [16].

Statistical analysis

Continuous variables are presented as means with standard deviation (SD) and categorical variables as frequencies and percentages. Fisher's exact test was run to compare categorical variables between two independent groups, and the Mann-Whitney U test for continuous variables. Spearman's rank correlation coefficient was applied to determine associations between two continuous variables. Using multiple linear regression, group differences were also assessed after correcting for differences in age, sex UHDRS-motor score and medication use. For all tests, a two-sided p value of < 0.05 was used to determine statistical significance. Statistical analyses were performed using SPSS 22.0.

RESULTS

Table 1 shows the main characteristics of the study participants and the homogeneity in the preHD group, with an average of 18.65 ± 7.18 years to onset; 95.7% (22 patients) in the far-from disease onset group. As that table makes evident, mutation carriers were

Table 1
Clinical and sociodemographic data

| | PHD n = 23 | Ctrl PHD n = 23 | p-value | EHD n = 15 | Ctrl EHD n = 15 | p-value | HD n = 38 | Controls n = 38 | p-value |
|-------------------------|----------------|--------------------|---------|-----------------|--------------------|---------|-----------------|--------------------|---------|
| Sex female, n (%) | 15 (65.2) | 15 (65.2) | 1.000 | 9 (60.0) | 9 (60.0) | 1.000 | 24 (63.2) | 24 (63.2) | 1.000 |
| Age | 37.87 ± 8.89 | 35.52 ± 9.12 | 0.322 | 49.60 ± 14.39 | 47.93 ± 13.63 | 0.595 | 42.50 ± 12.61 | 40.42 ± 12.55 | 0.380 |
| Sleep medication, n (%) | 2 (8.7) | 1 (4.3) | 1.000 | 5 (33.3) | 2 (13.3) | 0.390 | 7 (18.4) | 3 (7.9) | 0.309 |
| Tetrabenazine, n (%) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | - | 2 (13.3) | 0 (0.0) | 0.483 | 2 (5.4) | 0 (0.0) | 0.493 |
| Amantadine, n (%) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | - | 4 (26.7) | 0 (0.0) | 0.100 | 4 (10.5) | 0 (0.0) | 0.115 |
| Neuroleptics, n (%) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | - | 3 (20.0) | 0 (0.0) | 0.224 | 3 (7.9) | 0 (0.0) | 0.240 |
| Antidepressants, n (%) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | - | 6 (40.0) | 0 (0.0) | 0.017* | 6 (15.8) | 0 (0.0) | 0.025* |
| BMI | 25.05 ± 3.58 | 23.36 ± 2.63 | 0.089 | 24.06 ± 3.45 | 24.61 ± 4.28 | 0.838 | 24.66 ± 3.52 | 23.85 ± 3.38 | 0.232 |
| CAGn | 42.17 ± 2.57 | - | - | 43.73 ± 3.17 | - | - | 42.79 ± 2.89 | - | - |
| DBS | 238.17 ± 60.88 | - | - | 382.53 ± 118.60 | - | - | 295.16 ± 112.25 | - | - |
| YTO | 18.65 ± 7.18 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| TFC | 12.87 ± 0.63 | - | - | 11.60 ± 0.91 | - | - | 12.37 ± 0.97 | - | - |
| Education | 14.13 ± 2.85 | 14.39 ± 1.41 | 0.696 | 12.53 ± 2.06 | 13.27 ± 2.28 | 0.364 | 13.50 ± 2.658 | 13.95 ± 1.859 | 0.398 |
| UHDRS-m | 0.43 ± 1.08 | - | - | 26.6 ± 21.42 | - | - | 10.76 ± 18.50 | - | - |
| UHDRS-cog | 309.30 ± 47.03 | 378.09 ± 38.00 | <0.001* | 181.33 ± 89.43 | 345.33 ± 75.86 | <0.001* | 258.79 ± 91.43 | 365.16 ± 57.44 | <0.001* |
| HADS anxiety | 3.74 ± 4.22 | 1.91 ± 1.12 | 0.123 | 4.60 ± 3.60 | 2.80 ± 2.18 | 0.202 | 4.08 ± 3.96 | 2.26 ± 1.65 | 0.035* |
| HADS depression | 2.74 ± 3.21 | 0.43 ± 0.95 | <0.001* | 3.33 ± 3.35 | 0.87 ± 1.92 | <0.015* | 2.97 ± 3.23 | 0.61 ± 1.40 | <0.001* |
| IS irritability | 3.35 ± 4.27 | 1.70 ± 1.29 | 0.330 | 4.53 ± 5.12 | 2.53 ± 2.20 | 0.412 | 3.82 ± 4.59 | 2.03 ± 1.73 | 0.195 |

PHD = presymptomatic Huntington Disease gene carriers; Ctrl PHD = Control PHD; EHD = early Huntington Disease; Ctrl EHD = Control EHD; HD = Huntington Disease patients (PHD+EHD); Controls = Ctrl PHD+Ctrl EHD; SD = standard deviation; BMI = body mass index; CAGn = mutant CAG repeat size; DBS = disease burden score; YTO = Years to Onset; TFC = total functional capacity scale; UHDRS-m = Unified Huntington's Disease Rating Scale motor score; UHDRS-cog = UHDRS cognitive score; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; IS = Irritability scale. Unless otherwise indicated, all data are given as mean ± standard deviation. **p* < 0.05.

Table 2
Sleep characteristics of the study population

| | PHD n=23 | Ctrl PHD PHD n=23 | EHD n=15 | Ctrl EHD n=15 | HD n=38 | Ctrl n=38 | Group Differences (p-value) | | |
|---------------------|--------------|----------------------|--------------|------------------|--------------|--------------|--------------------------------|------------------|-------------|
| | | | | | | | PHD- Ctrl PHD | EHD- Ctrl EHD | HD- Ctrl |
| | | | | | | | | | |
| PSQI global score | 5.26 ± 3.31 | 3.70 ± 2.51 | 8.67 ± 4.56 | 5.07 ± 2.69 | 6.61 ± 4.15 | 4.24 ± 2.63 | 0.083 | 0.026* | 0.016* |
| Sleep quality | 0.87 ± 0.76 | 0.74 ± 0.62 | 1.00 ± 0.93 | 0.93 ± 0.46 | 0.92 ± 0.82 | 0.82 ± 0.56 | 0.637 | 0.839 | 0.704 |
| Sleep latency | 1.04 ± 0.98 | 0.57 ± 0.66 | 1.53 ± 1.23 | 0.87 ± 0.83 | 1.24 ± 1.05 | 0.68 ± 0.74 | 0.091 | 0.091 | 0.019* |
| Sleep duration | 0.91 ± 0.90 | 0.91 ± 0.95 | 1.33 ± 1.11 | 1.13 ± 1.06 | 11.08 ± 0.99 | 1.00 ± 0.99 | 0.926 | 0.604 | 0.694 |
| Sleep efficiency | 0.35 ± 0.89 | 0.22 ± 0.67 | 1.00 ± 1.20 | 0.27 ± 0.59 | 0.61 ± 1.05 | 0.24 ± 0.63 | 0.660 | 0.048* | 0.088 |
| Sleep disturbances | 1.26 ± 0.54 | 0.91 ± 0.42 | 1.60 ± 0.74 | 1.07 ± 0.46 | 1.39 ± 0.64 | 0.97 ± 0.43 | 0.019* | 0.030* | 0.002* |
| Sleep medication | 0.43 ± 1.04 | 0.22 ± 0.60 | 1.60 ± 1.45 | 0.53 ± 1.06 | 0.89 ± 1.33 | 0.34 ± 0.815 | 0.598 | 0.042* | 0.068 |
| Daytime dysfunction | 0.39 ± 0.54 | 0.13 ± 0.34 | 0.60 ± 0.74 | 0.27 ± 0.46 | 0.47 ± 0.65 | 0.18 ± 0.39 | 0.080 | 0.195 | 0.033* |
| ESS score | 6.13 ± 4.58 | 3.87 ± 2.22 | 6.80 ± 3.65 | 4.40 ± 2.26 | 6.39 ± 4.19 | 4.08 ± 2.23 | 0.184 | 0.098 | 0.028* |
| Usual wake-up time | 7:44 ± 1:03 | 7:21 ± 0:42 | 8:32 ± 1:22 | 7:26 ± 0:59 | 8:03 ± 1:14 | 7:23 ± 0:49 | 0.184 | 0.026* | 0.013* |
| Usual bedtime | 23:51 ± 1:09 | 00:02 ± 0:28 | 23:20 ± 0:56 | 23:54 ± 0:37 | 23:39 ± 1:05 | 23:59 ± 0:32 | 0.273 | 0.089 | 0.049* |

PHD = premanifest Huntington Disease; Ctrl PHD = Control premanifest Huntington Disease; EHD = early Huntington Disease; Ctrl EHD = Control early Huntington Disease; HD = Huntington Disease; Ctrl = Control; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; ESS = Epworth's Sleepiness Scale. * $p < 0.05$. All data are given as mean ± standard deviation. All bivariate analyses were performed using the Mann-Whitney U test.

Table 3
Correlation between sleep quality and cognitive and behavioral data in HD patients

| | PSQI-global | Sleep latency | Sleep disturbances | Sleep dysfunction | ESS |
|---------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------|----------------|
| Cognitive score | -0.321 (0.049) | -0.205 (0.216) | -0.262 (0.112) | -0.048 (0.776) | 0.063 (0.706) |
| Verbal Fluency | -0.388 (0.016) | -0.222 (0.181) | -0.289 (0.078) | -0.218 (0.188) | -0.230 (0.164) |
| SDMT | -0.454 (0.004)* | -0.192 (0.248) | -0.418 (0.009)* | -0.213 (0.199) | 0.093 (0.580) |
| Stroop Word | -0.129 (0.442) | -0.112 (0.504) | -0.045 (0.790) | 0.095 (0.569) | 0.139 (0.404) |
| Stroop Color | -0.191 (0.252) | -0.062 (0.714) | -0.172 (0.303) | -0.093 (0.579) | 0.089 (0.596) |
| Stroop Interference | -0.271 (0.100) | -0.132 (0.429) | -0.215 (0.194) | -0.088 (0.599) | 0.074 (0.660) |
| HADS anxiety | 0.423 (0.008)* | 0.499 (0.001)* | 0.317 (0.052) | 0.024 (0.888) | 0.147 (0.378) |
| HADS depression | 0.457 (0.004)* | 0.181 (0.277) | 0.514 (0.001)* | 0.153 (0.358) | -0.033 (0.843) |
| IS irritability | 0.368 (0.023) | 0.224 (0.177) | 0.321 (0.050) | 0.193 (0.247) | 0.277 (0.092) |

PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; ESS = Epworth's Sleepiness Scale; SDMT = Symbol Digit Modality Test; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; IS = Irritability Scale. All data are indicated as correlation coefficient (p-value). * $p < 0.01$.

significantly more depressed and had lower cognitive scores than non-carriers ($p < 0.001$).

With regard to subjective sleep disturbances, the HD group had significantly higher mean PSQI scores ($p = 0.016$), longer sleep latency ($p = 0.019$), more daytime dysfunction ($p = 0.033$), and greater levels of excessive daytime sleepiness ($p = 0.028$) (Table 2). Sleep quality was significantly more impaired in the EHD group vs. controls, as indicated by the higher percentage of patients with a PSQI score > 5 (73.3% versus 26.7%, $p = 0.027$). A significantly greater percentage of patients in both the EHD and PHD groups (33.3% and 21.7%, respectively) presented excessive daytime sleepiness compared to controls ($p = 0.042$ and $p = 0.049$, respectively). Importantly, the usual wake-up time was significantly delayed in HD patients ($p = 0.013$).

The second aim of the study was to investigate the association between altered sleep parameters (signif-

icant differences observed in the HD group respect to controls) and cognitive impairment and psychiatric symptoms in the HD group. As Table 3 shows, there were inverse associations between sleep disturbances and the SDMT score and between that same test and the overall PSQI score. In terms of psychological aspects, anxiety and depression correlated with the global PSQI score. These associations were weak (< 0.5), except for depression score and sleep disturbances, and remain significant after correction for gender, age, medication use and UHDRS-m.

To assess the potential influence of circadian timing of sleep on cognitive functioning in HD patients, we examined the associations between habitual bed and wake-up times and indices of cognitive performance. Although the usual bedtime was not significantly associated with UHDRS cognitive scores, the habitual wake-up time was inversely associated with the SDMT and Stroop interference scores,

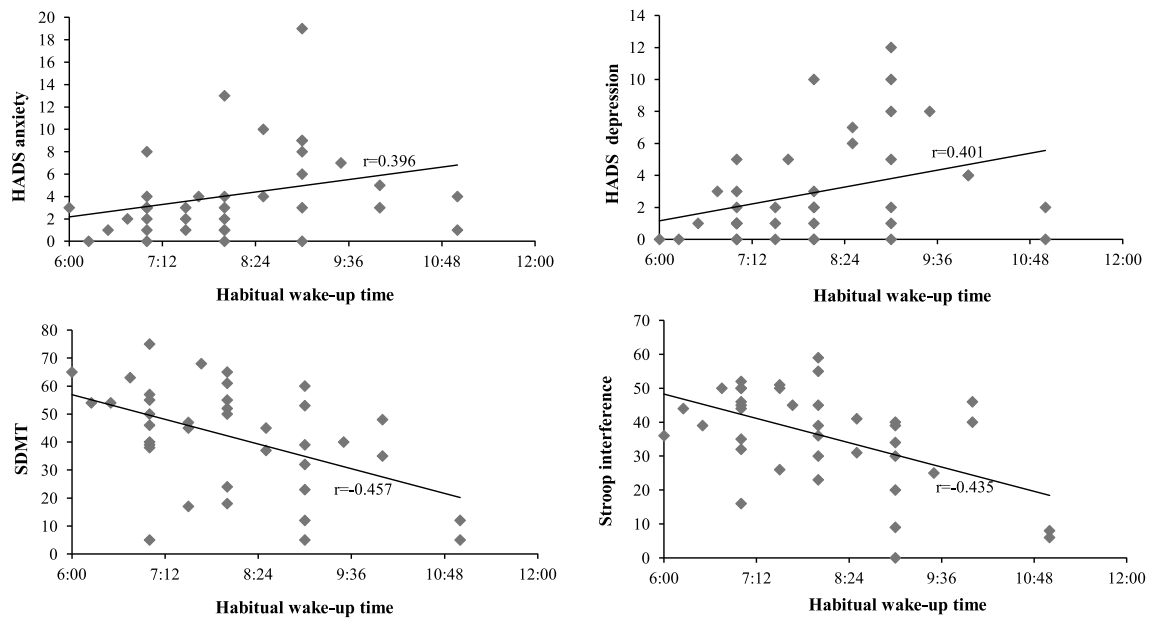


Fig. 1. Habitual wake-up time is related to cognition, anxiety and depression in HD patients. In each graph, the solid line shows the best fit by linear regression. HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; SDMT = Symbol Digit Modality Test. Spearman correlations.

as well as with anxiety and depression (Fig. 1). These associations remain significant after correction for gender, age, UHDRS-m, CAG repeat size, disease burden score and medication use.

DISCUSSION

The aim of the present study was to explore the relationship between sleep quality, neurocognitive decline, and neuropsychiatric symptoms in HD. The main findings of this study were as follows: 1) HD patients had impaired sleep quality due to (among other factors) sleep disturbances (such as nightmares, feeling cold or hot, coughing or snoring), which were present even in premanifest; 2) Sleep quality was related to cognitive impairment in the HD patients. The SDMT score showed the closest correlation with the global PSQI score and with the sleep disturbances domain; 3) Anxiety, depression, and irritability—three of the most common neuropsychiatric symptoms in HD—were correlated with sleep parameters; and 4) Sleep onset time and habitual wake-up time were both significantly delayed in HD patients. In addition, the habitual wake-up time was associated with cognitive and behavioral aspects.

Consistent with previous reports [17], our results suggest that HD patients present impaired sleep quality, which appears to be associated with poorer neuropsychiatric outcomes. In the mentioned study,

there was no relationship between subjective sleep problems and lower cognitive performance as Aziz et al. reported [5] and we have found, this difference could be due to the use of different tools for evaluation of sleep quality; they measured sleep problems using the sleep question on the Beck's Depression Inventory-Second Edition, while we perform the study with validated sleep questionnaires.

We acknowledge that an important limitation of the present work is the lack of objective measures specific to sleep problems in HD, such as polysomnography and actigraphy, in this way the impact that the lack of insight of these patients could have on the results could be avoided. There is a study using the mentioned objective measurements, which showed that sleep problems coincided with the development of cognitive, affective and subtle motor deficits [18]. The other important limitation is the small sample size, therefore, larger studies are needed to confirm the findings presented here.

The HD sleep phenotype includes an advanced sleep phase and a decrease in slow-wave and REM sleep attributable to frequent nocturnal awakenings and circadian dysfunction [2]. REM sleep and slow wave sleep in particular are thought to be implicated in neurobehavioral and cognitive performance [19, 20]. Circadian dysfunction is indirectly evidenced through sleep onset latency and delayed wake up time, and would also be consistent with previ-

ous reports indicating a phase delay in the secretion of melatonin [21] or with the damages observed in the suprachiasmatic nucleus in this disease [22]. With regards to the causal relation between the observed associations, it is important to emphasize that depressive symptoms and anxiety are known to negatively affect sleep quality. Thus, additional studies are needed to better elucidate the true reason(s) for decreased cognitive performance in HD patients.

In conclusion, our data provide further evidence for an association between sleep quality in HD and cognitive performance and psychiatric symptoms. Given the relevance of these issues for patients and caregivers alike, interventions designed to restore or improve sleep quality in patients with HD are needed.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflict of interest to report.

REFERENCES

- [1] Taylor N, Bramble D. Sleep disturbance and Huntington's disease. *Br J Psychiatry*. 1997;171:393.
- [2] Arnulf I, Nielsen J, Lohmann E, Schiefer J, Wild E, Jennum P, et al. Rapid eye movement sleep disturbances in Huntington disease. *Arch Neurol*. 2008;65(4):482-8.
- [3] Videnovic A, Leurgans S, Fan W, Jaglin J, Shannon KM. Daytime somnolence and nocturnal sleep disturbances in Huntington disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(6):471-4.
- [4] Wiegand M, Möller AA, Lauer CJ, Stolz S, Schreiber W, Dose M, et al. Nocturnal sleep in Huntington's disease. *J Neurol*. 1991;238(4):203-8.
- [5] Aziz NA, Anguelova GV, Marinus J, Lammers GJ, Roos RA. Sleep and circadian rhythm alterations correlate with depression and cognitive impairment in Huntington's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16(5):345-50.
- [6] Aziz NA, Anguelova GV, Marinus J, van Dijk JG, Roos RA. Autonomic symptoms in patients and pre-manifest mutation carriers of Huntington's disease. *Eur J Neurol*. 2010;17(8):1068-74.
- [7] Kyriacou CP, Hastings MH. Circadian clocks: Genes, sleep, and cognition. *Trends Cogn Sci*. 14(6):259-67.
- [8] Franzen PL, Buysse DJ. Sleep disturbances and depression: Risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(4):473-81.
- [9] Pallier PN, Maywood ES, Zheng Z, Chesham JE, Inyushkin AN, Dyball R, et al. Pharmacological imposition of sleep slows cognitive decline and reverses dysregulation of circadian gene expression in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Neurosci*. 2007;27(29):7869-78.
- [10] Pallier PN, Morton AJ. Management of sleep/wake cycles improves cognitive function in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Brain Res*. 2009;1279:90-8.
- [11] Orth M, Schwenke C. Age-at-onset in Huntington disease. *PLoS Curr*. 2011;3:RRN1258.
- [12] Langbehn DR, Brinkman RR, Falush D, Paulsen JS, Hayden MR. A new model for prediction of the age of onset and penetrance for Huntington's disease based on CAG length. *Clin Genet*. 2004;65(4):267-77.
- [13] Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213.
- [14] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.
- [15] Martinez-Horta S, Perez-Perez J, van Duijn E, Fernandez-Bobadilla R, Carceller M, Pagonabarraga J, et al. Neuropsychiatric symptoms are very common in premanifest and early stage Huntington's Disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;25:58-64.
- [16] Mestre TA, van Duijn E, Davis AM, Bachoud-Lévy AC, Busse M, Anderson KE, et al. Rating scales for behavioral symptoms in Huntington's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord*. 2016;31(10):1466-78.
- [17] Baker CR, Domínguez D JF, Stout JC, Gabery S, Churchyard A, Chua P, et al. Subjective sleep problems in Huntington's disease: A pilot investigation of the relationship to brain structure, neurocognitive, and neuropsychiatric function. *JNeurol Sci*. 2016;364:148-53.
- [18] Lazar AS, Panin F, Goodman AO, Lazic SE, Lazar ZI, Mason SL, et al. Sleep deficits but no metabolic deficits in premanifest Huntington's disease. *Ann Neurol*. 2015;78(4):630-48.
- [19] Van Der Werf YD, Altena E, Schoonheim MM, Sanz-Arigitia EJ, Vis JC, De Rijke W, et al. Sleep benefits subsequent hippocampal functioning. *Nat Neurosci*. 2009;12(2):122-3.
- [20] van Wamelen DJ, Roos RA, Aziz NA. Therapeutic strategies for circadian rhythm and sleep disturbances in Huntington disease. *Neurodegenerative disease management*. 2015;5(6):549-59.
- [21] Kalliolia E, Silajdzic E, Nambrun R, Hill NR, Doshi A, Frost C, et al. Plasma melatonin is reduced in Huntington's disease. *Mov Disord*. 2014;29(12):1511-5.
- [22] Politis M, Pavese N, Tai YF, Tabrizi SJ, Barker RA, Piccini P. Hypothalamic involvement in Huntington's disease: An in vivo PET study. *Brain*. 2008;131(Pt 11):2860-9.

6.2.2 RESULTADOS

Participantes

La descripción de la muestra es la misma que para el anterior artículo. Destacaremos la homogeneidad en el grupo preEH, con una estimación para el diagnóstico clínico de $18,65 \pm 7,18$ años para el 95,7% (22 pacientes), es decir en el grupo de lejanos al diagnóstico de EH (>10,8 años).

Cognición y conducta

En el grupo de pacientes se detectaron puntuaciones en las escalas cognitivas más bajas y mayores cifras en las de depresión, con respecto a los controles ($p < 0,001$ en ambas comparaciones) (Tabla 4).

Tabla 4- Datos cognitivos y conductuales según grupo de estudio

| | preEH n=23 | Ctrl preEH n=23 | eEH n=15 | Ctrl eEH n=15 | EH n=38 | Controles n=38 | <i>p-valor</i> |
|------------------|---------------|--------------------|--------------|------------------|--------------|-------------------|----------------|
| Educación | 14,13±2,85 | 14,39±1,41 | 12,53±2,06 | 13,27±2,28 | 13,50±2,658 | 13,95±1,859 | 0,398 |
| UHDRS-m | 0,43±1,08 | - | 26,6±21,42 | - | 10,76±18,50 | - | - |
| UHDRS-cog | 309,30±47,03 | 378,09±38,00 | 181,33±89,43 | 345,33±75,86 | 258,79±91,43 | 365,16±57,44 | <0,001 |
| HADS ansiedad | 3,74±4,22 | 1,91±1,12 | 4,60±3,60 | 2,80±2,18 | 4,08±3,96 | 2,26±1,65 | 0,035 |
| HADS depresión | 2,74±3,21 | 0,43±0,95 | 3,33±3,35 | 0,87±1,92 | 2,97±3,23 | 0,61±1,40 | <0,001 |
| IS irritabilidad | 3,35±4,27 | 1,70±1,29 | 4,53±5,12 | 2,53±2,20 | 3,82±4,59 | 2,03±1,73 | 0,195 |

Todos los datos están expresados en media±DE

Calidad de sueño y somnolencia diurna

Con respecto a las alteraciones subjetivas del sueño, en el grupo de pacientes se obtuvieron cifras promedio en la escala PSQI significativamente más elevadas ($p = 0,016$),

mayor latencia del sueño ($p = 0,019$), más disfunción diurna ($p = 0,033$) y mayores niveles de somnolencia diurna excesiva ($p = 0,028$) que los controles.

Como ya se ha mencionado en el segundo artículo, en el grupo de pacientes sintomáticos había un mayor porcentaje de “malos dormidores” (PSQI >5): 73,3% vs. 26,7% en los controles con $p = 0,027$. Es importante destacar que el tiempo habitual de despertar se retrasó significativamente en pacientes con EH ($p = 0,013$).

Un porcentaje significativamente mayor de pacientes en los grupos eEH y preEH (33,3% y 21,7%, respectivamente) presentaron somnolencia diurna excesiva en comparación con los controles ($p = 0,042$ y $p = 0,049$, respectivamente).

Asociación entre las alteraciones del sueño y los trastornos cognitivo-conductuales en pacientes con Enfermedad de Huntington

El segundo objetivo del estudio fue investigar, en el grupo de pacientes, la asociación entre los parámetros del sueño en los que se había detectado alteraciones significativas entre pacientes y controles, y la sintomatología cognitiva y psiquiátrica. Se observaron asociaciones inversas, entre las alteraciones del sueño y las puntuaciones del SDMT y entre esta prueba y la puntuación global del PSQI, asimismo la ansiedad y la depresión se correlacionaron con la puntuación global del PSQI. Estas asociaciones fueron débiles ($r < 0,5$), a excepción de la existente entre sintomatología depresiva y perturbaciones del sueño ($r = 0,514$). Después de corregir por edad, sexo, uso de medicación y UHDRS-m, las asociaciones permanecían siendo significativas (Tabla 5).

Tabla 5- Correlaciones entre calidad de sueño y datos cognitivos y conductuales en pacientes con EH

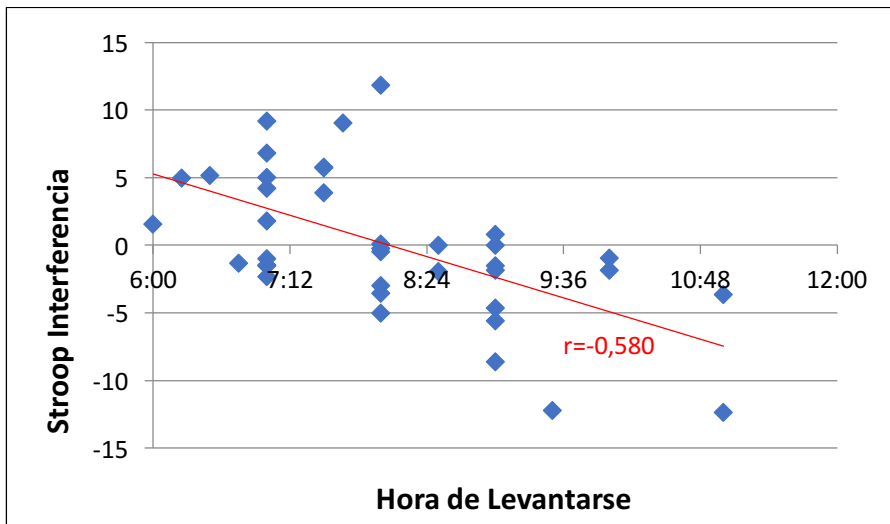
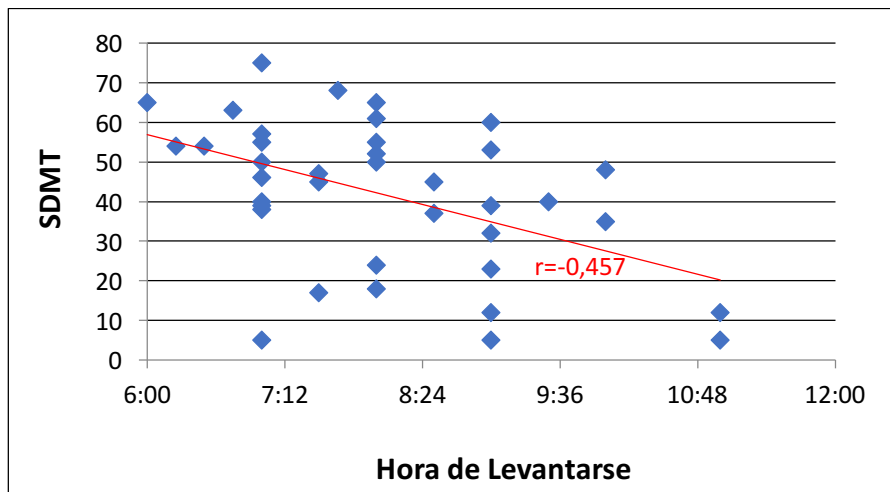
| | PSQI-total | Latencia de sueño | Perturbaciones de sueño | Disfunción de sueño | ESS |
|-----------------------------|-----------------------|----------------------|-------------------------|---------------------|----------------|
| UHDRS-cog | -0.321 (0.049) | -0.205 (0.216) | -0.262 (0.112) | -0.048 (0.776) | 0.063 (0.706) |
| Fluencia verbal | -0.388 (0.016) | -0.222 (0.181) | -0.289 (0.078) | -0.218 (0.188) | -0.230 (0.164) |
| SDMT | -0.454 (0.004) | -0.192 (0.248) | -0.418 (0.009) | -0.213 (0.199) | 0.093 (0.580) |
| Stroop Palabras | -0.129 (0.442) | -0.112 (0.504) | -0.045 (0.790) | 0.095 (0.569) | 0.139 (0.404) |
| Stroop Color | -0.191 (0.252) | -0.062 (0.714) | -0.172 (0.303) | -0,093 (0.579) | 0.089 (0.596) |
| Stroop Interferencia | -0.271 (0.100) | -0.132 (0.429) | -0.215 (0.194) | -0.088 (0.599) | 0.074 (0.660) |
| HADS ansiedad | 0.423 (0.008) | 0.499 (0.001) | 0.317 (0.052) | 0.024 (0.888) | 0.147 (0.378) |
| HADS depresión | 0.457 (0.004) | 0.181 (0.277) | 0.514 (0.001) | 0.153 (0.358) | -0.033 (0.843) |
| IS irritabilidad | 0.368 (0.023) | 0.224 (0.177) | 0.321 (0.050) | 0.193 (0.247) | 0.277 (0.092) |

En negrita se muestran las correlaciones con significación estadística

Asociación entre ritmo sueño-vigilia y cognición y conducta

Aunque la hora habitual de acostarse no se asoció significativamente con las puntuaciones cognitivas de la UHDRS, la hora de despertar sí que se relacionó inversamente con las puntuaciones del Stroop-interferencia y el SDMT, así como con la sintomatología ansiosa-depresiva. Después de corregir por sexo, edad, UHDRS-m, tamaño de repetición de CAG, puntuación de la carga de la enfermedad y el uso de medicamentos, las asociaciones permanecían siendo significativas (Figura 10).

Figura 10- Relaciones entre alteraciones cognitivas y hora habitual de levantarse.



6.2.3 CONCLUSIONES

El objetivo del presente estudio fue explorar la relación entre la calidad del sueño, el deterioro cognitivo y los síntomas neuropsiquiátricos en la EH.

Los principales hallazgos de este estudio fueron los siguientes:

1. Los pacientes con EH presentaban problemas de calidad del sueño debido, entre otros factores, a perturbaciones del sueño (como pesadillas, sensación de frío o calor, tos o ronquidos), que estaban presentes incluso en pacientes presintomáticos.
2. La calidad del sueño se relacionó con el deterioro cognitivo en los pacientes con EH. La puntuación en el SDMT mostró correlación con los resultados del PSQI, y dentro del mismo con el dominio de perturbaciones del sueño.
3. La clínica ansioso-depresiva, sintomatología muy común en la EH, se correlacionó con diferentes alteraciones del sueño.
4. La hora de acostarse y la hora de despertar, se retrasaron de manera significativa en los pacientes con EH. Además, la hora habitual de despertar se asoció con mayor afectación a nivel cognitivo y conductual.

NEUROCARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN PRE-MANIFEST AND EARLY-STAGE HUNTINGTON'S DISEASE

Bellosta Diago E^{a,b}, Pérez Pérez J^{c,d,e}, Santos Lasiosa S^{a,b},
Viloria Alebesque A^{a,b}, Martínez Horta S^{c,d,e}, Kulisevsky J^{c,d,e},
López del Val L^{a,b}

Eur J Neurol. 2018 Jul; 25(7): 956-962.

^aServicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.

^bGrupo de Investigación de Trastornos del Movimiento y Cefaleas (GIIS070), Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, España.

^cServicio de Neurología, Unidad de Trastornos del Movimiento, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

^dInstituto de Investigación Biomédica de Sant Pau (IIB-Sant Pau), Barcelona, España.

^eCentro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), España.

6.3.1 PRESENTACIÓN


Como ya hemos mencionado en el artículo de revisión, los estudios de mortalidad en la EH indican que la patología cardíaca es una causa importante de defunción y la naturaleza de estas anomalías cardíacas se desconoce. El sistema cardiovascular está controlado e influenciado no sólo por un sistema intrínseco único, sino también por el SNA, regulado en última instancia por el hipotálamo. Los hallazgos observados hasta ahora en la EH, indican una prevalencia de disautonomía, que puede tener efectos en la salud cardíaca, estar asociada a arritmias neurógenas e incluso producir una muerte cardíaca súbita.

Tomados en conjunto los datos anteriormente descritos, nos indican que las alteraciones vistas en pacientes con EH, particularmente algunas anomalías del control del sistema cardiovascular, pueden ser debidos (al menos en parte) a la disfunción hipotalámica.

Tal y como se ha descrito en la sección de material y métodos de esta tesis, la presencia de un patrón non-dipper se asocia con lesión de órgano diana y es considerado en sí mismo como un factor de riesgo vascular. Dado este contexto, los resultados de la MAPA podrían arrojar información valiosa sobre la función hipotalámica y su influencia sobre el sistema cardiovascular.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la presencia de diferentes marcadores de riesgo cardiovascular en pacientes portadores de la mutación de EH y si estos se relacionan con un patrón circadiano de la PA anómalo.

Neurocardiovascular pathology in pre-manifest and early-stage Huntington's disease

E. Bellosta Diago^{a,b} , J. Pérez-Pérez^{c,d,e}, S. Santos Lasasa^{a,b}, A. Viloria Alebesque^{a,b}, S. Martínez-Horta^{c,d,e}, J. Kulisevsky^{c,d,e} and J. López del Val^{a,b}

^aNeurology Department, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; ^bResearch Group of Movement Disorders and Headache (GIIS070), Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS-Aragón), Zaragoza; ^cNeurology Department, Movement Disorders Unit, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ^dBiomedical Research Institute Sant Pau (IIB-Sant Pau), Barcelona; and ^eCentro Investigación Biomedica en Red-Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Barcelona, Spain

Keywords:

autonomic dysfunction, cardiovascular risks, Huntington's disease, hypothalamus

Received 27 November 2017

Accepted 28 February 2018

European Journal of Neurology 2018, **0**: 1–7

doi:10.1111/ene.13630

Background and purpose: Cardiovascular events are a major cause of early death in the Huntington's disease (HD) population. Dysautonomia as well as deterioration of circadian rhythms can be detected early in the disease progression and can have profound effects on cardiac health. The aim of the present study was to determine if patients with HD and pre-manifest mutation carriers present a higher risk of cardiovascular disease than non-mutation-carrying controls.

Methods: This was a prospective, cross-sectional, multicentre study of 38 HD mutation carriers (23 pre-manifest and 15 early-stage patients) compared with 38 age- and gender-matched healthy controls. Clinical and epidemiological variables, including the main haematological vascular risk factors, were recorded. Ambulatory blood-pressure monitoring and carotid intima-media thickness (CIMT) measurement were performed to assess autonomic function and as target-organ damage markers.

Results: Most (63.2%) patients with HD (86.7% and 47.8%, respectively, of the early-stage and pre-manifest patients) were non-dippers compared with 23.7% of controls ($P = 0.001$). CIMT values were in the 75th percentile in 46.7% and 43.5%, respectively, of the early-stage and pre-manifest patients, whereas none of the controls presented pathological values ($P = 0.001$ and $P = 0.006$, respectively). Nocturnal non-dipping was significantly associated with CIMT values in patients ($P = 0.002$) but not in controls.

Conclusions: These results suggest that higher cardiovascular risks and target-organ damage are present even in pre-manifest patients. Although larger studies are needed to confirm these findings, clinicians should consider these results in the cardiovascular management of patients with HD.

Introduction

Huntington's disease (HD) has been characterized mainly by motor impairment, cognitive decline and psychiatric symptoms [1]. However, mortality surveys indicate that heart disease is a leading cause of death.

Correspondence: E. Bellosta Diago, Neurology Department, Movement Disorders Unit, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, San Juan Bosco 15, 50009 Zaragoza, Spain (tel.: +34 629 647 864; fax: +34 976 565 995; e-mail: elenabellosta@hotmail.com).

Nevertheless, the cause of such cardiac abnormalities in these patients remains unknown [2–5].

The cardiovascular system is controlled and influenced by not only a unique intrinsic system, but also the autonomic nervous system (ANS) [6]. Clinical data suggest that abnormalities in both the sympathetic and parasympathetic branches of the ANS often accompany, and may even precede, the onset of motor impairment in patients with HD [7]. Recent studies performed to evaluate cardiomyopathy in animal models suggest that alterations of central autonomic

pathway activity (e.g. the hypothalamus and its connection to the neocortex, limbic system, brainstem and spinal cord) may be one of the causes of heart failure in patients with HD [8–12].

Neuroimaging studies in individuals with HD have shown hypothalamic involvement even before clinical onset [13,14] and post-mortem studies have revealed histopathological damage in this region [15]. Circadian rhythms are orchestrated by the hypothalamic suprachiasmatic nucleus, which imposes a 24-h rhythm on endocrine and autonomic mechanisms, influencing the normal daily rhythm of blood pressure (BP), cardiovascular function, body temperature, sleep/wake cycles and secretion of hormones such as cortisol and melatonin [16]. Disrupted circadian rhythms can alter central autonomic pathways, such as BP changes and circadian control loss of heart rate, as demonstrated in a mouse model of HD [17,18].

Taken together, the data described above raise the possibility that the autonomic alterations seen in patients with HD, particularly abnormalities of autonomic control of the cardiovascular system, may be due (at least in part) to hypothalamic dysfunction. One measurable physiological function that is under circadian control is arterial BP pattern. Nocturnal dipping is part of this normal circadian pattern and its absence is associated with more severe end-organ damage and increased risk of cardiovascular events [19,20]. Given this context, 24-h ambulatory blood-pressure monitoring (ABPM) in patients with HD could yield valuable information about hypothalamic and cardiovascular function. A recent study published by our group showed that both patients with HD and pre-manifest mutation carriers were more likely to be non-dippers, with a 5.52-fold greater risk than controls (odds ratio, 5.52; 95% confidence interval, 2.04–14.97) [21].

The aim of the present study was to determine if patients with HD and pre-manifest mutation carriers present a higher risk of cardiovascular disease (CVD) than non-mutation-carrying controls.

Methods

Design and participants

A total of 38 early-stage and pre-manifest carriers of the HD mutation were recruited from the Movement Disorders Units of the Lozano Blesa Hospital (Zaragoza) and Sant Pau Hospital (Barcelona) between January 2015 and December 2016. The control group was recruited during the same period and consisted of randomly selected healthy family members without known HTT mutation. Based on the Unified

Huntington's Disease Rating Scale total motor score, patients were classified as either pre-manifest (pre-HD) (total motor score < 5; diagnostic confidence level < 4) or early HD (eHD) (total motor score \geq 5; total functional capacity > 8; diagnostic confidence level = 4).

We excluded all subjects with conditions known to affect ANS regulation, including all of the following: cardiac rhythm disorders, cardiac insufficiency, coronary heart disease, poorly controlled hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, kidney and liver disease, endocrinological disorders (e.g. thyroid dysfunction or diabetes mellitus), malnutrition, and drug abuse (except for nicotine dependence). Subjects who presented signs of any other neurological disorder, particularly peripheral neuropathy, were also excluded. The study protocol was developed in collaboration with the Hypertension Unit of the Lozano Blesa Hospital to establish which medications would be allowed in the study, including certain antidepressants and other psychiatric medications, whose effects on BP remain constant over a 24-h period.

Sociodemographic characteristics, cardiovascular risks, pharmacological management and body mass index were recorded.

This multicentre study was approved by the Aragon Research Ethics Committee (CEICA) and met the scientific and ethical guidelines for human research established by the Helsinki Declaration. All patients and subjects provided written informed consent to participate in this study.

Measurement instruments

Ambulatory blood-pressure monitoring acquisition

Patients underwent 24-h ABPM during a normal activity day using a non-invasive portable recorder (ABPM-05, Meditech Holter, Budapest, Hungary). A BP cuff was fitted to the subject's non-dominant arm. Daytime was defined as the time interval from 07.00 to 23.00 hours. The corresponding night-time interval ranged from 23.00 to 07.00 hours. BP readings were obtained at 15-min intervals during the day and 30-min intervals at night. Subjects were instructed not to change their usual sleep/wake cycle and scheduled activities. The study was considered adequate when a minimum of 80% of the measurements were obtained without errors.

During normal sleep, BP decreases relative to waking BP. This phenomenon, referred to as 'nocturnal dipping', is partly attributable to decreases in sympathetic output. An absence of nocturnal dipping (non-dipping) is defined as a <10% fall in night-time BP relative to daytime BP [22].

Carotid intima–media thickness

Arterial stiffness is considered to be a marker of sub-clinical atherosclerosis and an independent predictor of future cardiovascular events [23]. This stiffness can be non-invasively measured using the carotid intima–media thickness (CIMT) index.

Carotid duplex ultrasonography was performed (eub-6500, Hitachi Medical, Tokyo, Japan). CIMT was measured at the far wall of each common carotid artery; a region located 1 cm proximally to the bulb was first identified and the measurements were made at four continuous sites, with the mean values used as the study variable [24]. CIMT values were established according to a percentile distribution (25th, 50th and 75th) of the mean carotid artery CIMT in individuals without cardiovascular risk factors and stratified by age and sex. Any values greater than the 75th percentile were considered pathological [25].

Laboratory parameters

Venous blood was drawn in the morning after an overnight fast. On the day of the examination, we used standard techniques [26] to evaluate the following predictors of vascular risk: homocysteine (a marker of oxidative stress), C-reactive protein (CRP) (a marker of inflammation), leptin and lipid profiles including total cholesterol (T-CT), low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides and lipoprotein(a). The following values were considered pathological: homocysteine ≥ 12.5 mmol/L, CRP ≥ 0.5 mg/dL, leptin ≥ 5.6 ng/mL, T-CT ≥ 200 mg/dL, low-density lipoprotein cholesterol ≥ 130 mg/dL, high-density lipoprotein cholesterol ≤ 50 mg/dL, triglycerides ≥ 200 mg/dL and lipoprotein(a) ≥ 30 mg/dL.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using SPSS 22.0 for Windows (SPSS Iberica, Madrid, Spain). Continuous variables are described as means with SD and qualitative variables are given as frequencies and percentages. For categorical variables, bivariate analyses were performed using Fisher's exact test. The Mann–Whitney *U*-test was used to compare differences in continuous variables. Pearson correlation coefficient was applied to determine associations between two continuous variables. Using multiple linear regression, group differences were also assessed after correcting for differences in age, medication use and laboratory parameters. For all tests, a two-sided *P*-value of <0.05 was used to determine statistical significance.

Results

Participants

A total of 76 subjects were recruited (Table 1). Of these, 38 were mutation carriers [15 manifest HD (eHD) and 23 pre-HD] and 38 controls were divided into two groups matched (by age and sex) to the patient groups. The four groups did not differ with respect to sex, age, body mass index, hypertension, dyslipidaemia or smoking habit (Table 1). The only significant difference between the patient groups and controls was the medications used. In the patient groups, six patients were taking antidepressants [fluoxetine (two patients), escitalopram (two patients), sertraline (one patient) and venlafaxine retard (one patient)] and amantadine, which was more prevalent in the eHD group due to the presence of disease-related motor or psychiatric symptoms.

Blood-pressure pattern

Based on the ABPM results, the non-dipping pattern was significantly more prevalent in both patient groups compared with their respective controls (pre-HD vs. controls: 47.8% vs. 17.4%, $P = 0.028$; eHD vs. controls: 86.7% vs. 33.3%, $P = 0.008$). Patients with pre-HD had a 4.35 times greater risk of being non-dippers than controls (odds ratio, 4.35; 95% confidence interval, 1.13–16.85), whereas patients with eHD had a 13-fold greater risk compared with controls (odds ratio, 13.00; 95% confidence interval, 2.07–81.48) (Table 2). See Bellosta *et al.* [21] for complete ABPM results.

Carotid intima–media thickness

Significant differences in CIMT values (measured as a continuous variable) were observed between the pre-HD and eHD groups and their respective controls ($P < 0.001$ and $P = 0.001$) (Table 2). None of the controls presented pathological CIMT values ($>75^{\text{th}}$ percentile), whereas 43.5% and 46.7%, respectively, of the patients with pre-HD and eHD showed CIMT alterations, with significant differences with their respective control groups ($P = 0.001$ and $P = 0.006$). In the comparison of the three independent groups (controls, pre-HD and eHD), we found statistically significant differences between controls and pre-HD ($P < 0.001$) and for controls versus eHD ($P < 0.001$), even after correcting for age.

Table 1 Demographic description of patient groups

| | Pre-HD (n = 23) | | Ctrl pre-HD (n = 23) | | eHD (n = 15) | Ctrl eHD (n = 15) | HD (n = 38) | Controls (n = 38) | Group differences (P-value) | | |
|------------------|--------------------|--------------|----------------------------|---------------|-----------------|----------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|------------|
| | | | | | | | | | Pre-HD-Ctrl pre-HD | eHD-Ctrl eHD | Pre-HD-eHD |
| Sex (female) | 15 (65.2) | 15 (65.2) | 9 (60.0) | 24 (63.2) | 24 (63.2) | 1.000 ^a | 1.000 ^a | 1.000 ^a | 1.000 ^a | 1.000 ^a | |
| Age (years) | 37.87 ± 8.89 | 35.52 ± 9.12 | 49.60 ± 14.39 | 42.50 ± 12.61 | 40.42 ± 12.55 | 0.322 ^b | 0.595 ^b | 0.010 ^b | 0.380 ^b | 0.380 ^b | |
| BMI | 25.05 ± 3.58 | 23.36 ± 2.63 | 24.06 ± 3.45 | 24.66 ± 3.52 | 23.85 ± 3.38 | 0.089 ^b | 0.838 ^b | 0.425 ^b | 0.232 ^b | 0.232 ^b | |
| HT | 2 (8.7) | 0 (0.0) | 4 (26.7) | 6 (15.8) | 1 (2.6) | 0.489 ^a | 0.330 ^a | 0.188 ^a | 0.108 ^a | 0.108 ^a | |
| Stroke | 1 (4.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.6) | 0 (0.0) | 1.000 ^a | – | 1.000 ^a | 1.000 ^a | 1.000 ^a | |
| Dyslipidaemia | 0 (0.0) | 1 (4.3) | 3 (20.0) | 3 (7.9) | 6 (15.8) | 1.000 ^a | 0.682 ^a | 0.054 ^a | 0.480 ^a | 0.480 ^a | |
| Smoker | 6 (26.1) | 6 (26.1) | 1 (6.7) | 7 (18.4) | 7 (18.4) | 1.000 ^a | 0.595 ^a | 0.209 ^a | 1.000 ^a | 1.000 ^a | |
| Pack years | 2.24 ± 4.30 | 3.07 ± 7.76 | 0.55 ± 2.13 | 1.57 ± 3.66 | 1.83 ± 4.92 | 0.227 ^b | 0.481 ^b | 0.006^b | 0.435 ^b | 0.435 ^b | |
| Sleep medication | 2 (8.7) | 1 (4.3) | 5 (33.3) | 7 (18.4) | 3 (7.9) | 1.000 ^a | 0.390 ^a | 0.089 ^a | 0.309 ^a | 0.309 ^a | |
| Tetrabenazine | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (13.3) | 2 (5.4) | 0 (0.0) | – | 0.483 ^a | 0.149 ^a | 0.493 ^a | 0.493 ^a | |
| Amantadine | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (26.7) | 4 (10.5) | 0 (0.0) | – | 0.100 ^a | 0.018^a | 0.115 ^a | 0.115 ^a | |
| Neuroleptics | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (20.0) | 3 (7.9) | 0 (0.0) | – | 0.224 ^a | 0.054 ^a | 0.240 ^a | 0.240 ^a | |
| Antidepressants | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (40.0) | 6 (15.8) | 0 (0.0) | – | 0.017^a | 0.002^a | 0.025^a | 0.025^a | |

BMI, body mass index; controls, Ctrl pre-HD + Ctrl eHD; Ctrl eHD, control early Huntington's disease; Ctrl pre-HD, control pre-HD; eHD, early Huntington's disease; HD, patients with Huntington's disease (pre-HD + eHD); HT, hypertension; pack years, number of packs of cigarettes smoked per day multiplied by the number of years that the person has smoked; pre-HD, pre-manifest Huntington's disease. ^aFisher's exact test; ^bMann-Whitney U-test. Data are given as n (%) and mean ± SD. Values in bold indicate statistical significance $P < 0.05$.

Table 2 Main cardiovascular factors in the patients and controls

| | Pre-HD | Ctrl pre-HD | <i>P</i> | eHD | Ctrl eHD | <i>P</i> | <i>P</i> -value pre-HD vs. eHD |
|----------------------------------|----------------|----------------|------------------------------|----------------|----------------|--------------------------|--------------------------------|
| T-CT | 196.43 ± 40.20 | 174.48 ± 22.79 | 0.029^b | 190.95 ± 29.61 | 193.80 ± 32.44 | 0.604 | 0.917 |
| HDL-C | 62.09 ± 21.01 | 67.83 ± 22.59 | 0.377 | 63.16 ± 19.78 | 59.07 ± 13.53 | 0.339 | 0.811 |
| LDL-C | 110.72 ± 32.51 | 91.35 ± 24.62 | 0.081 | 115.02 ± 30.25 | 113.17 ± 29.13 | 0.866 | 0.622 |
| TG | 109.70 ± 66.56 | 76.87 ± 25.84 | 0.147 | 113.73 ± 71.77 | 107.67 ± 61.33 | 0.693 | 0.917 |
| Lp(a) | 34.00 ± 37.04 | 16.65 ± 20.87 | 0.106 | 22.56 ± 26.48 | 20.42 ± 23.98 | 0.824 | 0.630 |
| Homocysteine | 12.03 ± 5.36 | 11.68 ± 3.49 | 0.827 | 11.16 ± 3.07 | 10.33 ± 1.72 | 0.386 | 1.000 |
| Leptin | 26.94 ± 1.80 | 14.61 ± 1.27 | 0.057 | 9.27 ± 4.11 | 20.76 ± 2.33 | 0.533 | 0.053 |
| CRP | 0.87 ± 1.27 | 0.16 ± 0.12 | 0.229 | 2.03 ± 1.64 | 0.12 ± 0.09 | 0.001^b | 0.037^b |
| % dipping | 11.4 ± 4.6 | 14.8 ± 5.8 | 0.027^b | 5.8 ± 4.8 | 14.5 ± 8.8 | 0.009^b | 0.001^b |
| Non-dipper pattern | 11 (47.8) | 4 (17.4) | 0.040^a | 13 (86.7) | 5 (33.3) | 0.008^a | 0.020^a |
| CIMT | 0.68 ± 0.10 | 0.55 ± 0.06 | <0.001^a | 0.74 ± 0.14 | 0.61 ± 0.08 | 0.001^b | 0.121 |
| CIMT 75 th percentile | 10 (43.5) | 0 (0.0) | 0.001^a | 7 (46.7) | 0 (0.0) | 0.006^a | 0.847 |

CIMT, carotid intima-media thickness; controls, Ctrl pre-HD + Ctrl eHD; CRP, C-reactive protein; Ctrl eHD, control eHD; Ctrl pre-HD, control pre-HD; eHD, early Huntington's disease; HD, patients with Huntington's disease (pre-HD + eHD); HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; Lp(a), lipoprotein(a); pre-HD, pre-manifest Huntington's disease; T-CT, total cholesterol; TG, triglycerides. ^aFisher's exact test; ^bMann-Whitney *U*-test. Data are given as *n* (%) and mean ± SD. Values in bold indicate statistical significance *P* < 0.05.

Laboratory parameters

The only significant differences in laboratory parameters between groups were observed for T-CT and CRP, i.e. there were significant differences in T-CT (*P* = 0.025) between the pre-HD group and controls and in CRP between the eHD group and controls (*P* = 0.001) and between the two patient groups (*P* = 0.037) (Table 2).

Association between the non-dipper pattern and other cardiovascular risk parameters in patients with Huntington's disease

We evaluated the relationship between the night-time blood-pressure dipping percentage and clinical and demographic variables in patients with HD. Of all measures, age, CIMT values, Unified Huntington's Disease Rating Scale total motor score and total functional capacity scores significantly correlated with dipping percentage (Fig. 1). Moreover, stepwise regression also identified Unified Huntington's Disease Rating Scale total motor score and CIMT values as the only independent variables that correlated with BP dipping.

We also evaluated the relation between dipping percentage and the scores from the Hospital Anxiety and Depression Scale and Irritability Scale, without obtaining significant correlations (depression, *r* = -0.141; anxiety, *r* = -0.135; irritability, *r* = 0.212), as well as a non-significant relationship between the use of antidepressants and the non-dipper pattern (*P* = 0.067).

Discussion

The aim of this study was to determine if patients with HD and pre-manifest mutation carriers present a higher risk of CVD than non-mutation-carrying controls. We examined the association between HD and the presence of potential vascular and inflammatory risk factors. Compared with controls, we found the non-dipper BP pattern and alterations in vascular structure to be more prevalent in the patients with HD, even in pre-manifest patients. Additionally, both of these parameters (CIMT and non-dipping) were associated with each other, confirming a previous report in normotensive patients [27]. Regarding the analytical parameters, the study highlights the differences observed in CRP levels between eHD and controls. Differences in homocysteine levels between both groups of patients have been reflected in previous studies [28], but not in the present study, an aspect that should be assessed by expanding the sample size.

Nocturnal dipping of arterial BP is a normal part of the pattern of circadian rhythm and its absence (non-dipping) is associated with more severe end-organ damage and increased risk of cardiovascular events [19]. Although the underlying mechanisms of nocturnal decreases in BP are not yet fully understood, there is some evidence to suggest that non-dippers may have an impaired autonomic system, including abnormal parasympathetic and increased sympathetic nervous system activity [29].

Few studies of ANS function in HD have been performed to date. However, as noted above, the available studies [9,30] have demonstrated the presence of

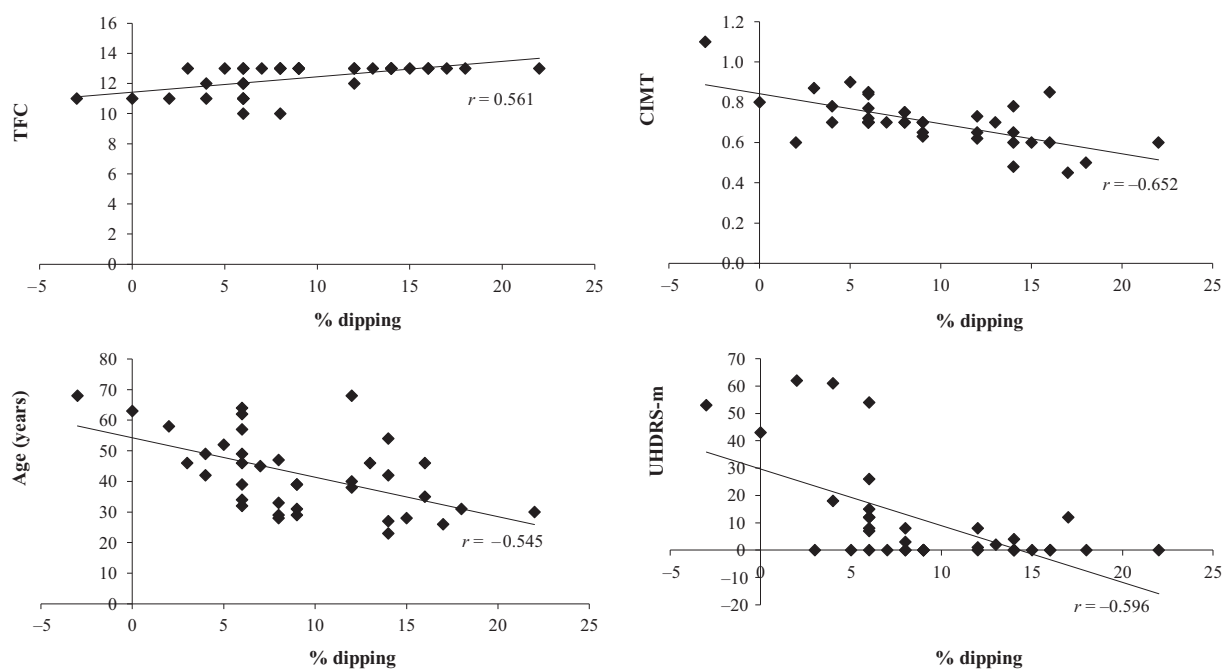


Figure 1 Correlations between dipping percentage and age, carotid intima-media thickness (CIMT) values, Unified Huntington's Disease Rating Scale total motor score (UHDRS-m) and total functional capacity (TFC) scores in patients with Huntington's disease.

sympathetic hyperfunction in asymptomatic HD gene carriers and patients with HD with mild symptoms, which may be associated with cognitive and motor function impairment. The origin of these ANS alterations is still to be determined. However, most studies suggest dysfunction in the central autonomic network, especially related to the hypothalamus and its connections [7,10,11,31,32]. Indeed, studies (both clinical studies involving patients as well as animal models) have found substantial hypothalamic pathology [9,13–15] as well as lower concentrations of melatonin [33], a hormone that in turn has several cardiovascular roles, including daily variations in BP and antioxidant and anti-inflammatory functions [34].

Early autonomic dysfunction in HD may be due to the toxic effects of mutant huntingtin on high-order cortical autonomic centres, leading to sympathetic and parasympathetic dysregulation, and a combination of metabolic and neuroendocrine factors, whose origin may be in peripheral damage, affecting other target organs, such as the heart or vessels, thereby causing CVD [35].

To our knowledge, this is the first study to use this method to evaluate the possible association between CVD and HD. Although our data suggest that HD is associated with an increased risk of CVD, these findings must be interpreted cautiously due to the small sample size and other comorbid conditions, such as smoking behaviour, depression or potential cardiac effects, such as QT interval lengthening, related to the

use of some antipsychotic drugs [36], which might be potential risks. Larger studies are needed to confirm the findings presented here.

Conclusions

In the present study we have analysed the 24-h BP pattern and laboratory and structural parameters to determine whether patients with HD present a greater risk of CVD. The non-dipper pattern was highly prevalent among patients with HD in this study and a high percentage of the patient sample presented CIMT values above the 75th percentile. These results are consistent with our initial hypothesis that patients with HD are at increased risk of CVD and thus suggest the presence of sympathetic hyperactivity that may be secondary to early degeneration and decreased inhibition of the higher autonomous centres.

Disclosure of conflicts of interest

The authors declare no financial or other conflicts of interest.

References

1. Wang R, Ross CA, Cai H, *et al.* Metabolic and hormonal signatures in pre-manifest and manifest Huntington's disease patients. *Front Physiol* 2014; **5**: 231.

2. Abildtrup M, Shattock M. Cardiac dysautonomia in Huntington's disease. *J Huntingtons Dis* 2013; **2**: 251–261.
3. Sorensen SA, Fenger K. Causes of death in patients with Huntington's disease and in unaffected first degree relatives. *J Med Genet* 1992; **29**: 911–914.
4. Haines JL, Conneally PM. Causes of death in Huntington disease as reported on death certificates. *Genet Epidemiol* 1986; **3**: 417–423.
5. Heemskerk AW, Roos RA. Aspiration pneumonia and death in Huntington's disease. *PLoS Curr* 2012; **4**: RRN1293.
6. Fukuda K, Kanazawa H, Aizawa Y, Ardell JL, Shivkumar K. Cardiac innervation and sudden cardiac death. *Circ Res* 2015; **116**: 2005–2019.
7. Aziz NA, Angelova GV, Marinus J, van Dijk JG, Roos RA. Autonomic symptoms in patients and pre-manifest mutation carriers of Huntington's disease. *Eur J Neurol* 2010; **17**: 1068–1074.
8. Mielcarek M, Inuabasi L, Bondulich MK, et al. Dysfunction of the CNS-heart axis in mouse models of Huntington's disease. *PLoS Genet* 2014; **10**: e1004550.
9. Kiriazis H, Jennings NL, Davern P, et al. Neurocardiac dysregulation and neurogenic arrhythmias in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Physiol* 2012; **590**: 5845–5860.
10. Kobal J, Meglic B, Mesec A, Peterlin B. Early sympathetic hyperactivity in Huntington's disease. *Eur J Neurol* 2004; **11**: 842–848.
11. Andrich J, Schmitz T, Saft C, et al. Autonomic nervous system function in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; **72**: 726–731.
12. Sharma KR, Romano JG, Ayyar DR, Rotta FT, Facca A, Sanchez-Ramos J. Sympathetic skin response and heart rate variability in patients with Huntington disease. *Arch Neurol* 1999; **56**: 1248–1252.
13. Politis M, Pavese N, Tai YF, Tabrizi SJ, Barker RA, Piccini P. Hypothalamic involvement in Huntington's disease: an in vivo PET study. *Brain* 2008; **131**: 2860–2869.
14. Sonesson C, Fontes M, Zhou Y, et al. Early changes in the hypothalamic region in prodromal Huntington disease revealed by MRI analysis. *Neurobiol Dis* 2010; **40**: 531–543.
15. Van Wamelen DJ, Aziz NA, Anink JJ, et al. Suprachiasmatic nucleus neuropeptide expression in patients with Huntington's Disease. *Sleep* 2013; **36**: 117–125.
16. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Sanchez-Sanchez JJ, Kaski JC, Reiter RJ. Melatonin and circadian biology in human cardiovascular disease. *J Pineal Res* 2010; **49**: 14–22.
17. Schroeder AM, Loh DH, Jordan MC, Roos KP, Colwell CS. Baroreceptor reflex dysfunction in the BACHD mouse model of Huntington's disease. *PLoS Curr* 2011; **3**: RRN1266.
18. Kudo T, Schroeder A, Loh DH, et al. Dysfunctions in circadian behaviour and physiology in mouse models of Huntington's disease. *Exp Neurol* 2011; **228**: 80–90.
19. Cai A, Zhong Q, Liu C, et al. Associations of systolic and diastolic blood pressure night-to-day ratios with atherosclerotic cardiovascular diseases. *Hypertens Res* 2016; **39**: 874–878.
20. Redon J. The importance of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients at risk of cardiovascular events. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2013; **20**: 13–18.
21. Bellosta E, Pérez J, Santos S, et al. Circadian rhythm and autonomic dysfunction in presymptomatic and early Huntington's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; **44**: 95–100.
22. Okutucu S, Karakulak UN, Kabakçi G. Circadian blood pressure pattern and cardiac autonomic functions: different aspects of same pathophysiology. *Anadolu Kardiyol Derg* 2011; **11**: 168–173.
23. Allison MA, Tiefenbrun J, Langer RD, et al. Atherosclerotic calcification and intimal medial thickness of the carotid arteries. *Int J Cardiol* 2005; **103**: 98–104.
24. Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; **20**: 159–169.
25. Grau M, Subirana I, Marrugat J, Elosua R. Percentiles of carotid intima-media thickness in a Spanish population with and without cardiovascular risk factors. *Rev Esp Cardiol* 2013; **66**: 749–751.
26. Folsom AR. Classical and novel biomarkers of cardiovascular risk prediction in the United States. *J Epidemiol* 2013; **23**: 158–162.
27. Albert BB, de Bock M, Derraik JG, et al. Non-dipping and cardiometabolic profile: a study on normotensive overweight middle-aged men. *Heart Lung Circ* 2016; **25**: 1218–1225.
28. Andrich J, Saft C, Arz A, et al. Hyperhomocysteinaemia in treated patients with Huntington's disease homocysteine in HD. *Mov Disord* 2004; **19**: 226–228.
29. Sherwood A, Steffen PR, Blumenthal JA, Kuhn C, Hinderliter AL. Nighttime blood pressure dipping: the role of the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 2002; **15**: 111–118.
30. Kobal J, Melik Z, Cankar K, Struel M. Cognitive and autonomic dysfunction in presymptomatic and early Huntington's disease. *J Neurol* 2014; **261**: 1119–1125.
31. Kobal J, Cankar K, Pretnar J, et al. Functional impairment of precerebral arteries in Huntington disease. *J Neurol Sci* 2017; **372**: 363–368.
32. Kobal J, Melik Z, Cankar K, et al. Autonomic dysfunction in presymptomatic and early symptomatic Huntington's disease. *Acta Neurol Scand* 2010; **121**: 392–399.
33. Kalliolia E, Silajdzic E, Nambron R, et al. Plasma melatonin is reduced in Huntington's disease. *Mov Disord* 2014; **29**: 1511–1515.
34. Tengattini S, Reiter RJ, Tan DX, Terron MP, Rodella LF, Rezzani R. Cardiovascular diseases: protective effects of melatonin. *J Pineal Res* 2008; **44**: 16–25.
35. Carroll JB, Bates GP, Steffan J, Saft C, Tabrizi SJ. Treating the whole body in Huntington's disease. *Lancet Neurol* 2015; **14**: 1135–1142.
36. Dorado P, Berez R, Peñas-Lledó EM, Llerena A. Antipsychotic drugs and QTc prolongation: the potential role of CYP2D6 genetic polymorphism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2007; **3**: 9–19.

6.3.2 RESULTADOS

Participantes

Un total de 76 sujetos fueron reclutados. De estos, 38 eran portadores de la mutación (15 eEH y 23 preEH) y 38 controles que fueron divididos en dos grupos emparejados (por edad y sexo) a los grupos de pacientes. Los cuatro grupos no diferían con respecto al sexo, edad, índice de masa corporal, HTA, dislipemia o tabaquismo. La única diferencia significativa entre los grupos de pacientes y controles fueron los fármacos prescritos. En la Tabla 6 se resumen los principales hallazgos en las variables de medición del riesgo cardiovascular.

Tabla 6- Principales factores de riesgo cardiovascular en pacientes y controles

| | PreEH | Ctrl preEH | <i>p-valor</i> | eEH | Ctrl eEH | <i>p-valor</i> | <i>p-valor</i> <i>PreEH vs eEH</i> |
|--|--------------|--------------|------------------|--------------|--------------|----------------|---------------------------------------|
| T-CT , media±DE | 196,43±40,20 | 174,48±22,79 | 0,029 | 190,95±29,61 | 193,80±32,44 | 0,604 | 0,917 |
| HDL , media±DE | 62,09±21,01 | 67,83±22,59 | 0,377 | 63,16±19,78 | 59,07±13,53 | 0,339 | 0,811 |
| LDL , media±DE | 110,72±32,51 | 91,35±24,62 | 0,081 | 115,02±30,25 | 113,17±29,13 | 0,866 | 0,622 |
| TG , media±DE | 109,70±66,56 | 76,87±25,84 | 0,147 | 113,73±71,77 | 107,67±61,33 | 0,693 | 0,917 |
| Lp(a) , media±DE | 34,00±37,04 | 16,65±20,87 | 0,106 | 22,56±26,48 | 20,42±23,98 | 0,824 | 0,630 |
| Homocisteína , media±DE | 12,03±5,36 | 11,68±3,49 | 0,827 | 11,16±3,07 | 10,33±1,72 | 0,386 | 1,000 |
| Leptina , media±DE | 26,94±1,80 | 14,61±1,27 | 0,057 | 9,27±4,11 | 20,76±2,33 | 0,533 | 0,053 |
| PCR , media±DE | 0,87±1,27 | 0,16±0,12 | 0,229 | 2,03±1,64 | 0,12±0,09 | 0,001 | 0,037 |
| % dipping , mean±SD | 11,4±4,6 | 14,8±5,8 | 0,027 | 5,8±4,8 | 14,5±8,8 | 0,009 | 0,001 |
| Patrón non-dipper , n (%) | 11 (47,8) | 4 (17,4) | 0,040 | 13 (86,7) | 5 (33,3) | 0,008 | 0,020 |
| GIM , media±DE | 0,68±0,10 | 0,55±0,06 | <0,001 | 0,74±0,14 | 0,61±0,08 | 0,001 | 0,121 |
| GIM 75th percentil , n (%) | 10 (43,5) | 0 (0,0) | 0,001 | 7 (46,7) | 0 (0,0) | 0,006 | 0,847 |

En negrita se muestran los resultados estadísticamente significativos

Patrón de PA

Estos resultados han sido descritos con más detalle en el Artículo 2.

Basándonos en los resultados arrojados por la MAPA, el patrón non-dipper fue más prevalente en ambos grupos de pacientes respecto a sus controles: preEH vs. controles: 47,8% vs. 17,4%, $p = 0,028$; eEH vs. controles: 86,7% vs. 33,3%, $p = 0,008$.

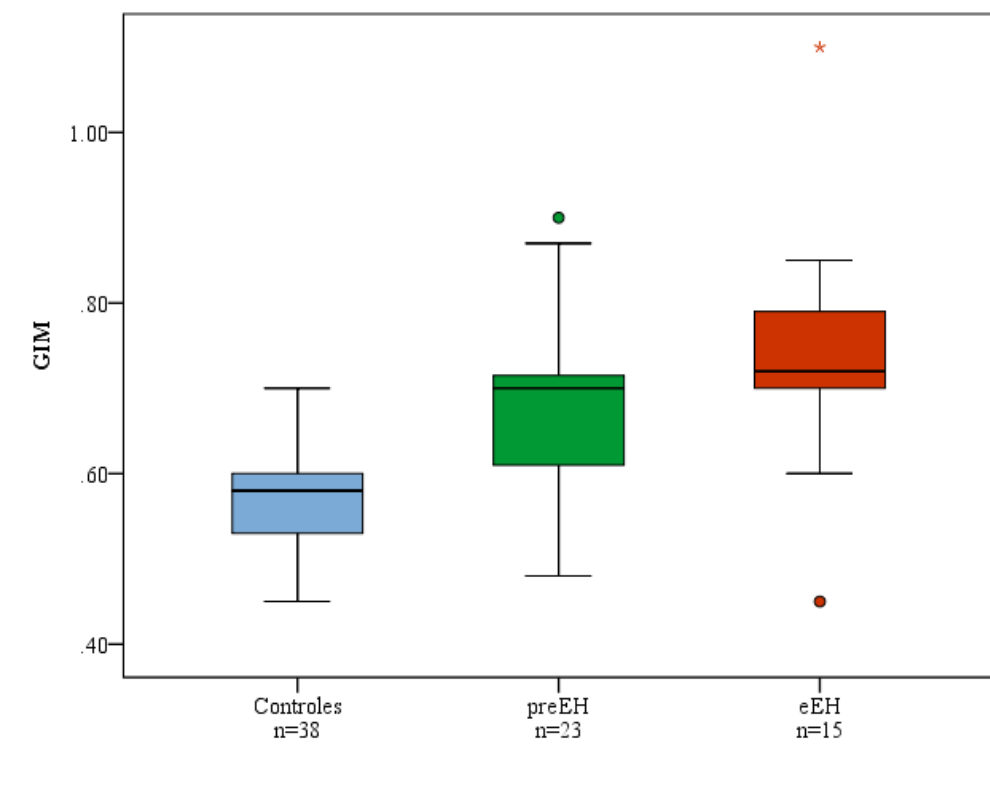
Grosor íntima-media carotídeo (GIM)

Encontramos diferencias significativas en los valores del GIM (medido como una variable continua) entre los grupos preEH y eEH y sus respectivos controles ($p < 0,001$ y $p = 0,001$).

Ninguno de los controles presentó valores patológicos del GIM ($>$ percentil 75, según tabla 2 de la sección de material y métodos de esta tesis), sin embargo, el 43,5% y 46,7%, de los preEH y eEH respectivamente, sí que lo presentó; siendo estas diferencias significativas al compararlas con sus grupos control: $p = 0,001$ y $p = 0,006$.

Al dividir los grupos en: controles, preEH y eEH, se encontraron diferencias entre controles y preEH ($p < 0,001$) y para controles vs. eEH ($p < 0,001$), diferencias presentes incluso después de corregir por edad (Figura 11).

Figura 11- Gráfica GIM: comparativa entre controles, preEH (preHD) y eEH (eHD)



Parámetros de laboratorio

Las únicas diferencias significativas se observaron para T-CT y PCR; es decir, hubo diferencias significativas en T-CT ($p=0,025$) entre el grupo preEH y los controles y en PCR entre el grupo eEH y los controles ($p=0,001$) y entre los dos grupos de pacientes ($p=0,037$).

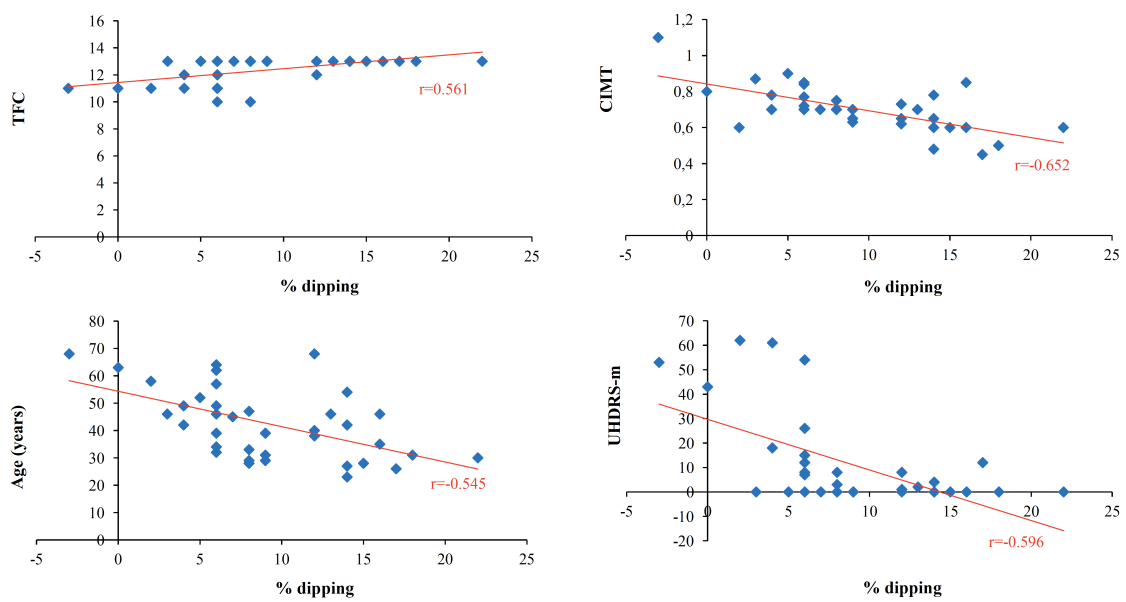
Asociación entre el patrón non-dipper y otros parámetros en pacientes con Enfermedad de Huntington

Evaluamos la relación entre el porcentaje de variación circadiana de la PA y variables clínicas y demográficas, en pacientes con EH.

De todas las variables analizadas, las que se correlacionaban de manera significativa con el porcentaje de *dipping*, fueron: la edad, el GIM, y las puntuaciones de las escalas UHDRS motora (UHDRS-m) y la escala de capacidad funcional total (Figura 12)

Tras realizar regresión lineal, las únicas variables independientes que seguían correlacionándose con el porcentaje de *dipping* fueron la UHDRS-m y los valores del GIM.

Figura 12- Correlaciones entre el % de *dipping* y TFC, GIM, edad y UHDRS-m



6.3.3 CONCLUSIONES

Con este estudio quisimos valorar, a través del patrón circadiano de la PA y diferentes parámetros analíticos y estructurales, si los pacientes con EH presentaban un mayor riesgo cardiovascular.

Como se describe en los resultados, existía mayor prevalencia de patrón non-dipper, así como de valores patológicos del GIM en los pacientes. Estos resultados sugieren la presencia de hiperactividad simpática, pudiendo corresponder con una degeneración temprana y disminución de inhibición de los centros autónomos superiores.

Aun cuando nuestros datos sugieren que la EH se asocia con un riesgo cardiovascular incrementado, estos hallazgos deben ser interpretados de manera cautelosa, debido al pequeño tamaño muestral y otras condiciones comórbidas, que pueden ser riesgos potenciales. Por ello, son necesarios estudios más amplios, que confirmen los resultados presentados.

DISCUSIÓN

Esta es la primera vez que se plantea un estudio del ritmo circadiano a través de la medición de la PA a lo largo de 24 horas en la EH. Nuestros hallazgos sugieren que una proporción sustancial de pacientes (> 63% en nuestra muestra) pueden presentar un patrón circadiano de PA alterado, relacionado de manera directa con un peor descanso nocturno. Destacar que este desorden estaba presente desde etapas presintomáticas, aumentando su frecuencia en etapas sintomáticas. A su vez, se correlacionó una mala calidad de sueño y un retraso en la hora de despertar, con peores resultados en el rendimiento cognitivo, así como con sintomatología ansioso-depresiva. Por último, a través de diferentes parámetros analíticos, sonológicos y patrón de descenso nocturno de la PA, se comprobó que estos pacientes presentaban un riesgo cardiovascular incrementado.

Los síntomas cardinales de la EH engloban las alteraciones motoras, el deterioro cognitivo progresivo y la sintomatología psiquiátrica. A lo largo de este trabajo hemos querido poner énfasis en la existencia de otras características clínicas menos conocidas, pero no por ello menos incapacitantes, como son las alteraciones del sueño y del ritmo circadiano o la disfunción del sistema nervioso autónomo. La investigación en este campo ha despertado un interés mayor en los últimos años, debido entre otras cosas, a la creciente importancia de la sintomatología no motora en otras enfermedades neurodegenerativas, así como a la búsqueda incansable de biomarcadores de progresión de la enfermedad, ante la llegada inminente de posibles terapias modificadoras de la enfermedad [Dickey et al., 2018]. Sin embargo, hasta el momento, la patogénesis de estas características menos conocidas de la EH, está todavía por dilucidar y actualmente no existen opciones de tratamiento disponibles. Consideramos que es de suma importancia su estudio, con el fin de poder diseñar y aplicar intervenciones terapéuticas más efectivas, con el objetivo de mejorar las perspectivas de futuro de esta devastadora enfermedad.

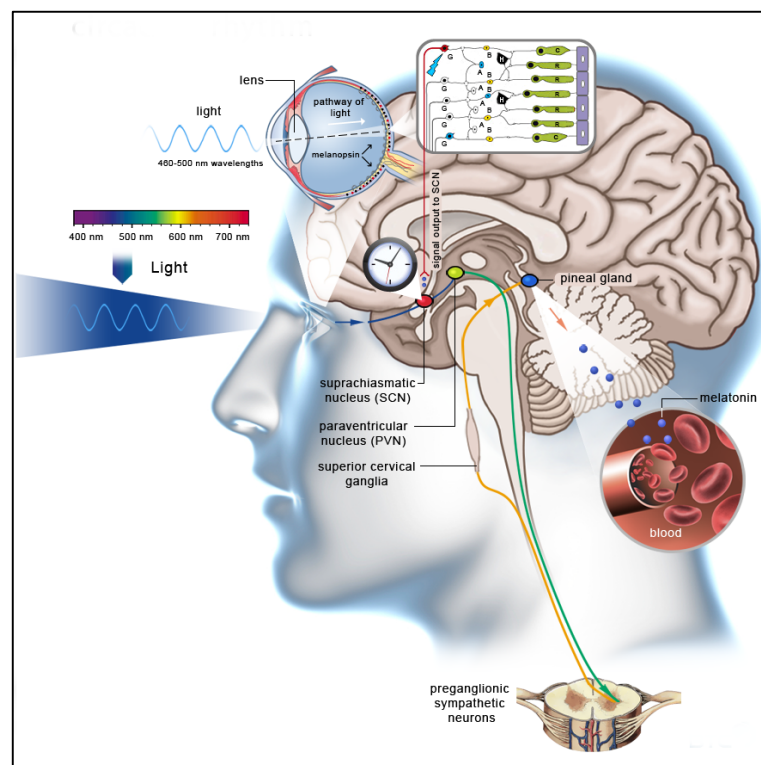
El hipotálamo es el principal centro regulador del cerebro involucrado en la homeostasis del cuerpo, los ciclos sueño-vigilia y la coordinación de funciones autonómicas. Con este proyecto, hemos tratado de aportar más datos a la premisa de que una disfunción a nivel del mismo podría contribuir a la aparición de varios de estos signos y síntomas no motores.

Como hemos mencionado, nuestros resultados indican que tanto los pacientes presintomáticos como los sintomáticos leves presentan una alteración del patrón día-noche de la PA y que ello se relaciona con una deficiente calidad de sueño según la escala PSQI. La variación de la PA obedece a factores endógenos y ambientales, así como al patrón de sueño del individuo. Como se ha demostrado en estudios en población general, la PA más baja a lo largo del ciclo de 24 horas tiene lugar durante las primeras horas de sueño, momento en el que predomina el estadio 4 de sueño profundo [Pedulla et al., 1995], lo que indica que la profundidad y calidad del sueño pueden afectar al *dipping*.

Los estudios realizados hasta la fecha en pacientes con EH, sugieren que estos presentan deterioro de sueño progresivo, dificultad tanto en la conciliación como en su mantenimiento y asocian despertares nocturnos frecuentes, con un tiempo total de sueño reducido [Wiegand et al., 1991] [Arnulf et al., 2008]. Hallazgos polisomnográficos y mediante el uso de actígrafos en estos pacientes, han documentado, entre otros, un retraso y acortamiento del sueño REM, disminución del sueño de ondas lentas y una pérdida global de la forma y definición de los perfiles de reposo-actividad [Morton et al., 2005; Videonic et al., 2009; Goodman et al., 2011]. Por todo ello, se puede explicar la asociación observada en nuestros pacientes entre el patrón non-dipper y un peor descanso nocturno e incluso la tendencia a la somnolencia diurna excesiva que presenta alguno de los pacientes.

La degeneración de núcleos cerebrales que contienen circuitos del sueño y reguladores del reloj circadiano, es una de las posibles causas que explicarían las alteraciones del sueño y del ritmo circadiano observadas en enfermedades neurodegenerativas [Kondratova et al., 2012]. Se sabe que estos ritmos son orquestados por el marcapasos endógeno localizado en el NSQ, formando parte del hipotálamo. Clínicamente la patología del NSQ en los pacientes con EH es sugerida a través de anomalías del patrón día-noche, así como alteraciones en el ritmo de secreción de hormonas como la melatonina y el cortisol. Con nuestro estudio hemos querido valorar ese perfil vigilia-sueño con la variación de la PA, considerando que es un dato objetivo y medible, que se modifica según un ritmo circadiano y que a su vez es controlado por el sistema nervioso autónomo central, localizado también a nivel hipotalámico (Figura 13).

Figura 13- Circuito y vías del ritmo circadiano



(Tomada de: <http://www.chromatherapylight.com>)

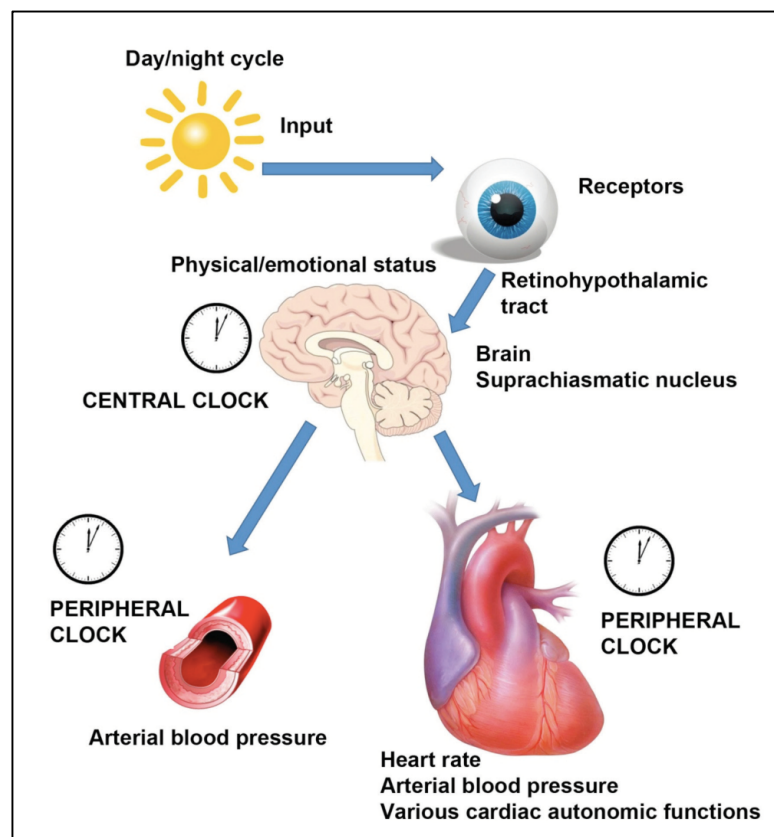
Uno de los hallazgos recientes, realizado por Kalliolia y colaboradores, es la alteración en la secreción de melatonina en estos pacientes. Sus datos demostraron que las concentraciones en acrofase y la amplitud de secreción de esta hormona estaban disminuidos y planteaban que la secreción de la melatonina descendía con la progresión de la enfermedad [Kalliolia et al., 2014]; progresión que se ha visto reflejada en la frecuencia de patrón non-dipper de presintomáticos con respecto a sintomáticos de nuestro estudio (86,7% en los eEH vs. 47,8% en los preEH; $p=0,020$).

Existe evidencia creciente sobre los efectos antioxidantes, antiinflamatorios y el papel crucial de la melatonina sobre funciones cardiovasculares, tales como la variación diaria de la PA [Dominguez-Rodriguez, 2010]. Este aspecto nos conduce a los resultados obtenidos en el último artículo, donde se refleja que los pacientes con EH presentan un mayor riesgo cardiovascular observado a través de un mayor porcentaje de patrón non-dipper, (la ausencia del descenso nocturno de la PA se asocia a daño de órgano diana [Cai et al., 2016]), así como valores patológicos de grosor íntima-media carotídeo, correlacionados entre sí. Aunque los mecanismos subyacentes a la disminución de la PA nocturna no se comprenden por completo, existen evidencias para sugerir que los non-dippers puedan tener un daño a nivel del sistema nervioso autónomo, incluyendo un incremento de la actividad simpática, así como una alteración de la función parasimpática [Sherwood et al., 2002]. Esta hiperfunción simpática ya ha sido observada en pacientes con EH [Kobal et al., 2014].

El origen de estas alteraciones del SNA todavía está por determinar, la hipótesis que manejamos es la de la existencia de una disfunción autonómica temprana, posiblemente secundaria a efectos tóxicos por acúmulo de huntingtina mutada en regiones de control central autonómico, incluido entre ellas el hipotálamo. Ya hemos mencionado el NSQ como posible origen de las alteraciones en el ritmo sueño-vigilia, este núcleo se encuentra

interconectado con el núcleo paraventricular, localizado también en el hipotálamo, con un papel crucial en la coordinación de la función autonómica, el estrés y el metabolismo [Ferguson et al., 2008]. De esta manera, el NSQ influye en la fisiología circadiana, anticipándose y preparando el cuerpo para el comienzo del día. En estos pacientes, aparte de las alteraciones del sueño, se observa también una mala salud cardiovascular, que se agrava con la evolución de la enfermedad [Sorensen et al., 1992; Haines et al., 1986]. Con todo ello se puede plantear que una disfunción hipotalámica no sólo tendría un impacto en el ritmo circadiano, sino que también podría afectar a otras funciones relevantes controladas a través del SNA (Figura 14).

Figura 14- Ritmo circadiano y relojes biológicos



(Tomada de: Okutoku et al., 2011)

Todos estos hallazgos se ven reflejados en varios estudios realizados en modelos animales. Destacaremos un estudio con ratones R6/1, donde se observó que incluso en fases tempranas de la enfermedad había alteraciones en los sistemas nerviosos simpático y parasimpático, lo que originaba un ritmo inestable del corazón, provocando diversas arritmias, y en última instancia la muerte. Relacionaron dichos hallazgos con cambios en las regiones cerebrales encargadas de la regulación autonómica. Todo lo cual sugiere un mecanismo mediado centralmente [Kiriakis et al., 2012]. Los estudios de mortalidad en la EH indican que la patología cardíaca es una causa importante de defunción, y la naturaleza de estas anomalías cardíacas se desconoce [Abildtrup et al., 2013]. Con todo lo mencionado, los hallazgos indican una alta prevalencia de disautonomía en la EH, que puede tener efectos en la salud cardíaca, estar asociada a arritmias neurógenas y muerte cardíaca súbita.

Por otro lado, el sueño es crucial para un funcionamiento óptimo tanto físico como mental. La privación del mismo, produce disregulación metabólica, así como deterioro de la memoria y aprendizaje, disminución del tiempo de reacción, irritabilidad, depresión y estrés [Fava et al., 2004; Wulff et al., 2010]. Varios de estos aspectos clínicos nos hacen recordar sintomatología propia de la EH. Por ello, quisimos determinar si las alteraciones en la calidad subjetiva del sueño se relacionaban con un peor rendimiento cognitivo o alteraciones conductuales en nuestros pacientes y obtuvimos unos resultados que confirmaban nuestra hipótesis: se observaron asociaciones inversas, entre las alteraciones del sueño y las puntuaciones del SDMT y entre esta prueba y la puntuación global del PSQI, mientras que la ansiedad y la depresión se correlacionaron con la puntuación global del PSQI. Estas asociaciones fueron débiles ($r < 0,5$), a excepción de la existente entre sintomatología depresiva y perturbaciones del sueño ($r = 0,514$).

Es importante destacar que las alteraciones del sueño en la población general, particularmente la disminución del sueño de ondas lentas y la privación del sueño, pueden condicionar un deterioro cognitivo, así como alteraciones conductuales [Ferrie et al., 2011] [Mander et al., 2013]. Como ya hemos mencionado al inicio de la discusión, el fenotipo de sueño en EH incluye un retraso en el inicio del sueño y una disminución en el sueño REM y sueño de ondas lentas, atribuible a despertares nocturnos frecuentes y disfunción circadiana [Goodman et al., 2011]. Se ha relacionado una mayor latencia de sueño, detectada mediante polisomnografía, con peores resultados en los test de disfunción del lóbulo frontal [Cuturic et al., 2009] e incluso, en estudios con ratones portadores de la mutación que eran tratados con alprazolam se observó que se revertía la alteración de la expresión de genes del NSQ, así como una mejoría de la función cognitiva [Pallier et al., 2007].

La disfunción circadiana se puede ver reflejada indirectamente a través de una mayor latencia de inicio del sueño y retraso en el despertar, consistente con informes previos que indican un retraso de fase en la secreción de melatonina o con los daños observados en el núcleo supraquiasmático en esta enfermedad. Con respecto a la relación causal entre las asociaciones observadas, es importante enfatizar que se sabe que los síntomas depresivos y la ansiedad afectan negativamente la calidad del sueño. Por lo tanto, se necesitan estudios adicionales para dilucidar mejor la verdadera etiología del rendimiento cognitivo en pacientes con EH.

No podemos obviar que el hipotálamo forma parte del sistema límbico; principal responsable de nuestra vida emocional, con un papel de vital importancia en la formación e integración de la memoria [Pessoa, 2010]. En consecuencia, y bajo la hipótesis principal de la que surge este proyecto, las alteraciones observadas a nivel cognitivo y conductual podrían ser debidas, al menos en parte, a un daño en uno de los componentes del sistema límbico, el

hipotálamo.

Aunque nuestros datos sugieren que existe un patrón circadiano de la PA alterado, que se relaciona con alteraciones del sueño, así como un deterioro cognitivo-conductual asociado a un peor descanso nocturno, y un mayor riesgo cardiovascular en pacientes portadores de la mutación de EH, estos hallazgos han de ser interpretados con cautela, debido al pequeño tamaño muestral y el uso de escalas autoadministradas para la evaluación de la calidad de sueño (PSQI y ESS). Dada la relevancia de estas cuestiones tanto para los pacientes, como para sus cuidadores, se necesitan estudios más amplios para confirmar estos hallazgos y poder plantear intervenciones terapéuticas encaminadas a mejorar estos aspectos de la calidad de vida en la EH.

CONCLUSIONES

En base a nuestros resultados podemos concluir que:

1. Los pacientes con EH presentan un patrón circadiano de la PA alterado, que se agrava con la evolución de la enfermedad.
2. Existe una peor calidad de sueño con mayor somnolencia diurna en los pacientes con EH, presentando en etapas presintomáticas de la enfermedad una prevalencia mayor de perturbaciones durante el sueño. Estas alteraciones del sueño se relacionan de manera directa con un patrón circadiano de la PA anómalo.
3. Las alteraciones en la calidad de sueño de los pacientes con EH se correlacionan con peores resultados a nivel cognitivo, así como puntuaciones superiores en las escalas de ansiedad y depresión.
4. Existe un retraso en el patrón circadiano de sueño-vigilia en los pacientes con EH, con una asociación directa entre la hora habitual de despertar y peor rendimiento cognitivo así como sintomatología ansioso-depresiva.
5. Los pacientes portadores de la mutación de EH presentan un mayor riesgo cardiovascular, objetivado a través de un mayor porcentaje de patrón non-dipper, así como valores patológicos de grosor íntima-media carotídeo, correlacionados entre sí.

BIBLIOGRAFÍA

9.1 INTRODUCCIÓN

- Boulant JA. Hypothalamic neurons regulating body temperature. En: Fregly MJ, Blatteis CM. APS handbook of physiology. Section 4: Environmental physiology. Nueva York: Oxford University Press; 1996. 105-126.
- Buijs RM. The autonomic nervous system: a balancing act. *Handb Clin Neurol.* 2013; 117:1-11.
- Cowan CM, Raymond LA. Selective neuronal degeneration in Huntington's disease. *Curr Top Dev Biol.* 2006; 75: 25–71.
- Craufurd D, Thomson JC, Snowden JS. Behavioral changes in Huntington Disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 2001 Oct-Dec; 14(4): 219-26.
- Fahn S, Jankovic J, Hallett M. Huntington's disease. En: Fahn S, Jankovic J, Hallett M, eds. *Principles and practice of movement disorders.* 2a ed. China: Elsevier Saunders; 2011. p. 311-334.
- Gil JM, Rego AC. Mechanisms of neurodegeneration in Huntington's disease. *Eur J Neurosci.* 2008 Jun; 27: 2803-20; 2008.
- Hardy SG, Chronister RB, Parent AD. Hipotálamo. En: Haines DE. *Principios de neurociencia.* Segunda edición. Madrid: Elsevier España; 2004. 479-491.
- Harper PS. The epidemiology of Huntington's disease. *Hum Genet.* 1992; 89: 365-376.
- Hess Wr, Akert K. Experimental data on role of hypothalamus in mechanism of emotional behavior. *AMA Arch Neurol Psychiatry.* 1955 Feb(2): 127-9.
- Hult S, Schultz K, Soylu R, Petersén A. Hypothalamic and neuroendocrine changes in Huntington's disease. *Curr Drug Targets.* 2010; 11: 1237-49.

- Huntington G. On Chorea. Medical and Surgical Reporter of Philadelphia 1872; 26: 320-321.
- Kondratova AA, Kondratov RV. The circadian clock and pathology of the ageing brain. Nat Rev Neurosci. 2012 Mar; 13(5):325-35.
- López del Val LJ, Martínez Martínez L, López García E. Historia natural de la enfermedad. En: López del Val LJ, Bruguera Hernández JA, eds. Enfermedad de Huntington. Claves y respuestas para un desafío singular. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 19-24.
- Martinez-Horta S, Perez-Perez J, van Duijn E, Fernandez-Bobadilla R, Carceller M, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, Campolongo A, Ruiz-Idiago J, Sampedro F, Landwehrmeyer GB; Spanish REGISTRY investigators of the European Huntington's Disease Network, Kulisevsky J. Neuropsychiatric symptoms are very common in premanifest and early stage Huntington's Disease. Parkinsonism Relat Disord. 2016 Apr;25:58-64.
- Morton AJ. Circadian and sleep disorder in Huntington's disease. Exp Neurol. 2013 May; 243:34-44.
- Nieuwenhuyus R, Voogd J, van Huijzen C. Diencéfalo: Hipotálamo. En: Nieuwenhuyus R, Voogd J, van Huijzen C. El sistema nervioso central humano: Tomo 1. 4ª edición. Madrid: Panamericana; 2009. 289-322.
- Paulsen JS, Langbehn DR, Stout JC, Aylward E, Ross CA, Nance M, Guttman M, Johnson S, MacDonald M, Beglinger LJ, Duff K, Kayson E, Biglan K, Sholuson I, Oakes D, Hayden M; Predict-HD Investigators and Coordinators of the Huntington Study Group. Detection of Huntington's disease decades before

diagnosis: the Predict-HD study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Aug; 79: 874-80.

- Peinemann A, Schuller S, Pohl C, Jahn T, Weindl A, Kassubek J. Executive dysfunction in early stages of Huntington's disease is associated with striatal and insular atrophy: a neuropsychological and voxel-based morphometric study. *J Neurol Sci*. 2005 Dec; 239(1): 11-9.
- Ross CA, Tabrizi SJ. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol*. 2011 Jan; 10(1): 83-98.
- Sassone J, Colciago C, Cislighi G, Silani V, Ciammola A. Huntington's disease: the current state of research with peripheral tissues. *Exp Neurol*. 2009 Oct; 219(2): 385-97.
- Schwartz JR, Roth T. Neurophysiology of sleep and wakefulness: basic science and clinical implications. *Curr Neuropharmacol*. 2008 Dec; 6: 367-78.
- Semaka A, Creighton S, Warby S, Hayden MR. Predictive testing for Huntington disease: interpretation and significance of intermediate alleles. *Clin Genet*. 2006 Oct; 70(4): 283-94.
- Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Spence DW, Poeggeler B, Hardeland R, Cardinali DP. Melatonin and melatonergic drugs on sleep: possible mechanisms of action. *Int J Neuosci*. 2009; 119: 821-46.
- Swaab DF. Biological rhythms in health and disease: the suprachiasmatic nucleus and the autonomic nervous system. In: Appenzeller. *The autonomic nervous system, Part 1. Normal functions*. Amsterdam. Elsevier; 1999. 467-521.

- Tabrizi SJ, Langbehn DR, Leavitt BR, Roos RA, Durr A, Caufurd D, Kennard C, Hicks SL, Fox NC, Scahill RI, Borowsky B, Tobin AJ, Rosas HD, Johnson H, Reilmann R, Landwehrmeyer B, Stout JC; TRACK-HD investigators. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol.* 2009 Jul; 8: 791-801.
- Tabrizi SJ, Scahill RI, Owen G, Durr A, Leavitt BR, Roos RA, Borowsky B, Landwehrmeyer B, Frost C, Johnson H, Craufurd D, Reilmann R, Stout JC, Langbehn DR; TRACK-HD Investigators. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early stage Huntington's disease in the TRACKHD study: analysis of 36 month observational data. *Lancet Neurol.* 2013 Jul; 12: 637-49.
- Tasset I, Sánchez F, Túnez I. Bases moleculares de la enfermedad de Huntington: papel del estrés oxidativo. *Rev Neurol.* 2009 Oct; 49: 424-9.
- The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable in Huntington's disease chromosomes. *Cell.* 1993; 72: 971.
- Thu DC, Oorschot DE, Tippett LJ, Nana AL, Hogg VM, Synek BJ, Luthi-Carter R, Waldvogel HJ, Faull RL. Cell loss in the motor and cingulate cortex correlates with symptomatology in Huntington's disease. *Brain.* 2010;133(Pt 4):1094-110.
- Vonsattel JPG. Huntington disease models and human neuropathology: similarities and differences. *Acta Neuropathol.* 2008 Jan; 115: 55-69.
- Walker FO. Huntington's disease. *Lancet.* 2007 Jan; 369(9557): 218-28.

- Woods SC, Seeley RJ, Porte D, Schwartz MW. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 1998 May. 280:1378-1383.

9.2 MATERIAL Y MÉTODOS

- Aziz NA, Anguelova GV, Marinus J, Lammers GJ, Roos RA. Sleep and circadian rhythm alterations correlate with depression and cognitive impairment in Huntington's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 Jun; 16(5) 345-350.
- Berrut G, Bouhanick B, Fabbri P, Guilloteau G, Lalanne P, Marre M, Fressinaud P. Loss of the nocturnal decline in blood pressure in subjects with essential hypertension and microalbuminuria. *Blood Press Monit*. 1996 Dec; 1(6):469-473.
- Dauvilliers Y, Jausseint I, Krams B, Scholz s, Lado S, Levy P, Pepin JL. Non-dipping blood pressure profile in narcolepsy with cataplexy. *PLoS One*. 2012; 7(6): e38977.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec; 14(6): 540-5.
- Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension*. 1996 Jan; 27(1):130-5.
- Kohara K, Nishida W, Maguchi M, Hiwada K. Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Hypertension*. 1995 Nov; 26(5): 808-14.

- Langbehn DR, Brinkman RR, Falush D, Paulsen JS, Hayden MR. A new model for prediction of the age of onset and penetrance for Huntington's disease based on CAG length. *Clin Genet*. 2004 Apr; 65(4): 267-77.
- Mayet J, Shahi M, Hughes AD, Stanton AV, Poulter NR, Sever PS, Foale RA, Thom SA. Left ventricular structure and function in previously untreated hypertensive patients: the importance of blood pressure, the nocturnal blood pressure dip and heart rate. *J Cardiovasc Risk*. 1995 Jun; 2(3): 255-61.
- Mestre TA, van Duijn E, Davis AM, Bachoud-Lévi AC, Busse M, Anderson KE, Ferreira JJ, Mahlknecht P, Tumas V, Sampaio C, Goetz CG, Cubo E, Stebbins GT, Martínez-Martín P, Members of the MDS Committee on Rating Scales Development. Rating scales for behavioral symptoms in Huntington's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord*. 2016 Oct; 31(10): 1466-1478.
- Narkiewicz K, Winnicki M, Schroeder K, Philips BG, Kato M, Cwalina E, Somers VK. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and diurnal blood pressure profile. *Hypertension*. 2002 Jan; 39(1): 168-72.
- Orth M, Schwenke C. Age-at-onset in Huntington disease. *PLoS Curr*. 2011 Jul 29; 3: RRN1258.
- Pagano G, Molloy S, Bain PG, Rabiner EA, Chaudhuri KR, Brooks DJ, Pavese N. Sleep problems and hypothalamic dopamine D3 receptor availability in Parkinson disease. *Neurology*. 2016 Dec; 87(23): 2451-2456.
- Pedulla M, Silvestri R, Lasco A, Mento G, Lanuzza B, Sofia L, Frisina N. Sleep structure in essential hypertensive patients: differences between dippers and non-dippers. *Blood Press* 1995 Jul; 4(4): 232-237.

- Pessoa L. Emergent processes in cognitive-emotional interactions. *Dialogues Clin Neurosci.* 2010;12(4):433-48.
- Ragot S, Herpin D, Siché JP, Ingrand P, Mallion JM. Autonomic nervous system activity in dipper and non-dipper essential hypertensive patients. What about sex differences?. *J Hypertens.* 1999 Dec; 17(12 Pt 2): 1805-11.
- Salvetti M, Muiesan ML, Rizzoni D, Bettoni G, Monteduro C, Corbellini C, Viola S, Agabiti-Rosei E. Night time blood pressure and cardiovascular structure in a middle-aged general population in northern Italy: the Vobarno Study. *J Hum Hypertens.* 2001 Dec; 15(12): 879-85.
- Sherwood A, Steffen PR, Blumenthal JA, Kuhn C, Hinderliter AL. Nighttime blood pressure dipping: the role of the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens.* 2002 Feb; 15(2 Pt 1): 111-8.
- Shoulson I, Fahn S. Huntington disease: clinical care and evaluation. *Neurology.* 1979 Jan; 29(1): 1-3.
- Smolensky MH, Hermida RC, Portaluppi F. Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning, *Sleep. Med. Rev.* 2017 Jun; 33; 4e16.
- Starkstein SE, Brandt J, Folstein S, Strauss M, Berthier ML, Pearlson GD, Wong D, McDonnell A, Folstein M. Neuropsychological and neuroradiological correlates in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988 Oct; 51(10): 1259-63.
- Steubner E, Vichayanrat E, Low DA, Mathias CJ, Isenmann S, Haensch CA. Twenty-four hour non-invasive ambulatory blood pressure and heart rate monitoring in Parkinson's disease. *Front Neurol.* 2013 May; 4: 49.

- Stout JC, Gilkman-Johnston Y, Andrews SC. Cognitive assessment strategies in Huntington's disease research. *J Neurosci Methods*. 2016 May 30; 265: 19-24.
- Struss DT, Floden D, Alexander MP, Levine B, Katz D. Stroop performance in focal lesion patients: dissociation of processes and frontal lobe lesion location. *Neuropsychologia*. 2001; 39(8): 771-86.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Kownator S, Prati P, Rundek T, Taylor A, Bornstein N, Csiba L, Vicaute E, Woo KS, Zannad F. Manheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis*. 2004 ;18(4): 346-9.

9.3 RESULTADOS

- Taylor N, Bramble D: Sleep disturbance and Huntington's disease. *Br J Psychiatry*. 1997; 171: 393.

9.4 DISCUSIÓN

- Abildtrup M, Shattock M. Cardiac dysautonomia in Huntington's disease. *J Huntingtons Dis*. 2013; 2: 251-61.
- Arnulf I, Nielsen J, Lohmann E, Schiefer J, Wild E, Jennum P, Konofal E, Walker M, Oudiette D, Tabrizi S, Durr A. Rapid eye movement sleep disturbances in Huntington disease. *Arch Neurol*. 2008 Apr; 65: 482-8.

- Cai A, Zhong Q, Liu C, et al. Associations of systolic and diastolic blood pressure night-to-day ratios with atherosclerotic cardiovascular diseases. *Hypertens Res.* 2016; 39: 874–878.
- Cuturic M, Abramson RK, Vallini D, Frank EM, Shamsnia M. Sleep patterns in patients with Huntington’s disease and their unaffected first-degree relatives: a brief report. *Behav Sleep Med.* 2009; 7: 245-54.
- Dickey AS, La Spada AR. Therapy development in Huntington disease: From current strategies to emerging opportunities. *Am J Med Genet A.* 2018 Apr; 176(4): 842-861.
- Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Sanchez-Sanchez JJ, Kaski JC, Reiter RJ. Melatonin and circadian biology in human cardiovascular disease. *J. Pineal Res.* 2010 Aug; 49(1): 14e22.
- Fava M. Daytime sleepiness and insomnia as correlates of depression. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (Suppl 16): S27-32.
- Ferguson AV, Latchford KJ, Samson WK. The paraventricular nucleus of the hypothalamus: a potential target for integrative treatment of autonomic dysfunction. *Expert Opin Ther Targets.* 2008; 12: 717-27.
- Ferrie JE, Shipley MJ, Akbaraly TN, Marmot MG, Kivimäki M, Singh-Manoux A. Change in sleep duration and cognitive function: findings from the Whitehall II Study. *Sleep.* 2011; 34: 565-73.
- Goodman AO, Rogers L, Pilsworth S, McAllister CJ, Shneerson JM, Morton AJ, Barker RA. Asymptomatic sleep abnormalities are a common early feature in patients with Huntington’s disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011 Apr; 11(2): 211-7.

- Haines JL, Conneally PM. Causes of death in Huntington's disease as reported on death certificates. *Genet Epidemiol.* 1986; 3: 417-23.
- Kalliolia E, Silajdzic E, Nambron R, Hill NR, Doshi A, Frost C, Watt H, Hindmarsh P, Bjorkqvist M, Warner TT. Plasma melatonin is reduced in Huntington's disease. *Mov. Disord.* 2014 Oct; 29(12): 1511e1515.
- Kiriazis H, Jennings NL, Davern P, Lambert G, Su Y, Pang T, Du X, La Greca L, Head GA, Hannan AJ, Du XJ. Neurocardiac dysregulation and neurogenic arrhythmias in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Physiol.* 2012 Nov; 590: 5845-60.
- Kobal J, Melik Z, Cankar K, Strucl M. Cognitive and autonomic dysfunction in presymptomatic and early Huntington's disease. *J Neurol.* 2014; 261: 1119–1125.
- Kondratova AA, Kondratov RV. The circadian clock and pathology of the ageing brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2012 Mar 7;13(5): 325-35.
- Mander BA, Rao V, Lu B, Saletin JM, Lindquist JR, Ancoli-Israel S, Jagust W, Walker MP. Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nat Neurosci* 2013 Mar; 16: 357-64.
- Morton AJ, Wood NI, Hastings MH, Hurelbrink C, Barker RA, Maywood ES. Disintegration of the sleep-wake cycle and circadian timing in Huntington's disease. *J Neurosci.* 2005; 25: 157-63.
- Okutucu S, Karakulak UN, Kabakçi G. Circadian blood pressure pattern and cardiac autonomic functions: different aspects of same pathophysiology. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2011 Mar; 11(2): 168-73.

- Pallier PN, Maywood ES, Zheng Z, Chesham JE, Inyushkin AN, Dyball R, Hastings MH, Morton AJ. Pharmacological imposition of sleep slows cognitive decline and reverses dysregulation of circadian gene expression in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Neurosci*. 2007 Jul; 27: 7869-78.
- Pedulla M, Silvestri R, Lasco A, Mento G, Lanuzza B, Sofia L, Frisina N. Sleep structure in essential hypertensive patients: differences between dippers and non-dippers. *Blood Press* 1995; 4(4); 232e237.
- Pessoa L. Emergent processes in cognitive-emotional interactions. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(4):433-48.
- Sherwood A, Steffen PR, Blumenthal JA, Kuhn C, Hinderliter AL. Nighttime blood pressure dipping: the role of the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens*. 2002; 15: 111–118.
- Sorensen SA, Fenger K. Causes of death in patients with Huntington's disease and in unaffected first degree relatives. *J Med Genet*. 1992; 29: 911-4.
- Videnovic A, Leurgans S, Fan W, Jaglin J, Shannon KM. Daytime somnolence and nocturnal sleep disturbances in Huntington disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009; 15: 471-4.
- Wiegand M, Möller AA, Lauer CJ, Stolz S, Schreiber W, Dose M, Krieg JC. Nocturnal sleep in Huntington's disease. *J Neurol* 1991 Jul;238: 203-8.
- Wulff K, Gatti S, Wettstein JG, Foster RG. Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurosci*. 2010 Aug; 11: 589-99.
- Foto de portada tomada de: <https://www.dreamstime.com/>

APÉNDICES

CONTRIBUCIONES DE LA DOCTORANDA

La doctoranda Elena Bellosta Diago, es la primera autora en los cuatro trabajos incluidos en esta Tesis Doctoral, un artículo de revisión y tres artículos originales. Su participación en la elaboración de todos ellos fue directa e incluyó la concepción de las hipótesis principales, a raíz de las cuales se elaboraron los diferentes objetivos y el diseño de la metodología empleada.

Al tratarse de un estudio sobre una enfermedad poco prevalente, requirió la colaboración de profesionales de otro centro fuera de la Comunidad Autónoma de Aragón, por lo que la recolección de datos, requirió el desplazamiento de la doctoranda durante los meses de marzo, abril y mayo del 2016 a la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital de Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

Durante la realización del doctorado, solicitó y le fue otorgada, la beca de estancia en centro investigador de European Huntington's Disease Network (EHDN) y Movement Disorders Society (MDS) para una estancia de dos meses en la Unidad Clínica de EH en el John Van Geest Centre of Brain Repair de la Universidad de Cambridge.

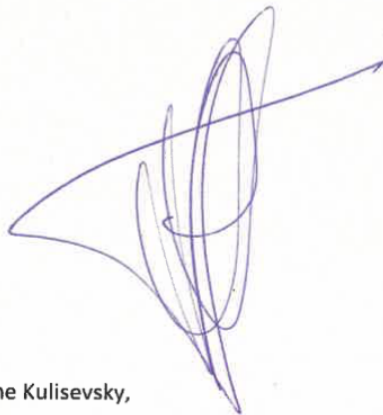
En la interpretación de los resultados, la elaboración de la discusión y la emisión de las conclusiones, ha tenido un papel principal junto con el resto de investigadores que forman parte de este proyecto. Asimismo, ha sido la responsable de la redacción del manuscrito que constituye esta tesis y ha sido copartícipe del análisis estadístico de los datos.

Jaime Kulisevsky, Jefe de la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital de Sant Pau,
certifica que,

Elena Bellostá Diago, médico especialista en Neurología, adscrita al Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, he desarrollado parte de su proyecto de Tesis Doctoral "Alteraciones del Ritmo Circadiano en la Enfermedad de Huntington" en la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital Santa Creu i Sant Pau, bajo la supervisión de los doctores Jesús Pérez Pérez y Jaime Kulisevsky durante los meses de marzo, abril y mayo del 2016.

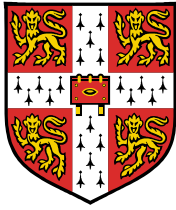
Para cumplir con los requisitos de la Escuela de Doctorado de la Universidad de Zaragoza, acreditamos con este documento la estancia de Elena Bellostá en nuestro centro.

Atentamente,



Dr. Jaime Kulisevsky,

Jefe de la Unidad de Trastornos del Movimiento del servicio de Neurología del Hospital de Sant Pau.



UNIVERSITY OF CAMBRIDGE

JOHN VAN GEEST CENTRE FOR BRAIN REPAIR

The E. D. Adrian Building, Forvie Site, Robinson Way, Cambridge CB2 0PY, UK

Professor Roger Barker
Department of Neurology (Box 165)
Addenbrooke's NHS Trust

Roger Barker MRCP PhD

Professor and Honorary Consultant In Neurology

Telephone +44 1223 331160

Fax +44 1223 331174

E-mail rab46@cam.ac.uk

4th January 2018

Roger Barker, Professor of Clinical Neuroscience and Head of the regional Huntington's Disease Clinic in the John van Geest Centre for Brain Repair in Cambridge, certifies that,

Elena Bellosta Diago, Neurologist from Zaragoza (Spain), has been in our Centre during the months of September and October of 2017, thanks to the EHDN and MDS-ES joint Fellowship Exchange Programme in Huntington's Disease (HD-FEP).

Yours Sincerely,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'MRB', written over a horizontal line.

Professor Roger Barker

ÁREA TEMÁTICA E INDEXACIÓN DE LAS REVISTAS

REVISTA DE NEUROLOGÍA

Revista de Neurología fomenta y difunde el conocimiento generado en lengua española sobre neurociencia, tanto clínica como experimental. Se edita en 24 números al año de periodicidad quincenal. Ha sido promotora de la Federación de Revistas Neurológicas en español, que concentra y difunde buena parte de la producción científica iberoamericana en neurología. La edición electrónica de Revista de Neurología (www.neurologia.com) cuenta con más de 320.000 usuarios registrados y recibe más de 7.500 visitas diarias.

Es revista fuente de citas del Journal Citation Report (JCR) con un factor de impacto de 0,743, encontrándose en el cuartil 4 (Q4). ISSN: 0210-0010

PARKINSONISM & RELATED DISORDERS

Parkinsonism & Related Disorders es una revista que publica los resultados de investigaciones básicas y clínicas que contribuyen a la comprensión, el diagnóstico y el tratamiento de todos los síndromes neurodegenerativos en los que el parkinsonismo, el temblor esencial u otros trastornos del movimiento pueden ser una característica.

Está incluida en JCR, con un índice de impacto de 4,484, incluida en el cuartil 1 (Q1) de su categoría y se publica 12 veces al año. ISSN: 1353-8020.

JOURNAL OF HUNTINGTON'S DISEASE

Journal of Huntington's Disease es una revista internacional cuyo objetivo es facilitar el progreso en la comprensión de la genética, los correlatos moleculares, la patogénesis, la farmacología, el diagnóstico y el tratamiento de la EH y otros trastornos relacionados.

La revista publica artículos originales, reseñas, comunicaciones breves y cartas al editor. Está dedicada a proporcionar un foro abierto para la investigación original en ciencias básicas, investigación traslacional y medicina clínica, para mejorar la comprensión y valorar nuevas estrategias terapéuticas, específicamente en la EH. ISSN: 1879-6397, 1879-6400.

EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY

European Journal of Neurology cubre todas las áreas de investigación clínica y básica en neurología. Hace especial énfasis en las principales enfermedades de mayor relevancia clínica y socioeconómica (demencia, ictus, epilepsia, cefalea, esclerosis múltiple, trastornos del movimiento y enfermedades infecciosas).

La revista proporciona un foro para la actividad europea en neurociencia clínica y práctica médica y ayuda a fortalecer los vínculos entre los investigadores y los médicos en Europa y otras partes del mundo. Es la revista oficial de la European Academy of Neurology (Academia Europea de Neurología), por lo que también publica los documentos oficiales de la misma.

Esta revista se encuentra incluida en JCR, con un índice de impacto de 4,621 y está incluido en el primer cuartil de su categoría (Q1). ISSN:1468-1331

ANEXOS

Escala Motora y
Escala Capacidad Funcional Total



REGISTRY V3
ESCALA UNIFICADA PARA LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON '99 - EVALUACIÓN M

Centro:

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| | | |

 Participante:

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | |
| | | | | | |

Evaluador:

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
| | | | |

 Fecha de obtención de datos:

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

Debe contestar todas las preguntas. Utilice U si la información no está disponible, utilice N si no ha lugar.

General

Puntuación motora:

| | | |
|--|--|--|
| | | |
|--|--|--|

Examen motor

Seguimiento ocular:

- 0 = completo (normal)
- 1 = movimiento irregular
- 2 = seguimiento interrumpido/rango completo
- 3 = rango incompleto
- 4 = no puede realizar el seguimiento

| | |
|----------------------|----------------------|
| Horizontal | Vertical |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> |

Iniciación de los movimientos sacádicos:

- 0 = normal
- 1 = únicamente latencia aumentada
- 2 = parpadeo o movimiento de cabeza suprimible al inicio
- 3 = movimientos de cabeza no suprimibles
- 4 = no puede iniciar las sacadas

| | |
|----------------------|----------------------|
| Horizontal | Vertical |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> |

Velocidad de las sacadas:

- 0 = normal
- 1 = ligero enlentecimiento
- 2 = enlentecimiento moderado
- 3 = muy lento, rango completo
- 4 = rango incompleto

| | |
|----------------------|----------------------|
| Horizontal | Vertical |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> |

Disartria:

- 0 = articulación normal
- 1 = articulación anormal, pero comprensible fácilmente sin repetición
- 2 = articulación anormal comprensible solo con frecuente repetición
- 3 = lenguaje casi incomprensible
- 4 = anartria, imposibilidad de articular

Protrusión de la lengua:

- 0 = puede mantener la lengua protruida durante 10 segundos
- 1 = no puede mantener la lengua protruida totalmente durante 10 segundos
- 2 = no puede mantener la lengua totalmente protruida durante 5 segundos
- 3 = no puede protruir totalmente la lengua
- 4 = no puede protruir la lengua sobrepasando los labios

Golpeteo con los dedos:

- 0 = normal ($\geq 15/5$ seg.)
- 1 = algo lento, amplitud reducida (11-14/5 seg.)
- 2 = alteración moderada (7-10/5 seg.)
- 3 = alteración grave (3-6/5 seg.)
- 4 = casi no puede realizar la tarea (0-2/5 seg.)

| | |
|----------------------|----------------------|
| Derecho | Izquierdo |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> |

Pronar/supinar las manos:

- 0 = normal
- 1 = algo enlentecido y/o irregular
- 2 = enlentecido e irregular
- 3 = muy enlentecido e irregular
- 4 = no puede realizarlo

| | |
|----------------------|----------------------|
| Derecha | Izquierda |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> |



REGISTRY V3
ESCALA UNIFICADA PARA LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON '99 - EVALUACIÓN M

Centro:

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| | | |

 Participante:

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | |
| | | | | | |

Evaluador:

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
| | | | |

 Fecha de obtención de datos:

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

Debe contestar todas las preguntas. Utilice U si la información no está disponible, utilice N si no ha lugar.

Luria:

- 0 = ≥4 en 10 seg, sin ayuda
- 1 = <4 en 10 seg, sin ayuda
- 2 = ≥4 en 10 seg con ayuda
- 3 = <4 en 10 seg con ayuda
- 4 = incapaz de realizarlo

Rigidez - Brazos:

- 0 = ausente
- 1 = ligera rigidez o presente sólo a la activación
- 2 = de leve a moderada
- 3 = importante, rango completo
- 4 = importante, rango limitado

Derecho Izquierdo

Bradiquinesia del cuerpo:

- 0 = normal
- 1 = mínimamente enlentecido (¿normal?)
- 2 = leve pero claramente enlentecido
- 3 = moderadamente lento, alguna vacilación
- 4 = muy lento, gran latencia

Distonía máxima:

- 0 = ausente
- 1 = ligera/intermitente
- 2 = suave/común o moderada/intermitente
- 3 = moderada/común
- 4 = marcada/prolongada

Tronco
 MSD
 MSI
 MID
 MII

Corea máxima:

- 0 = ausente
- 1 = ligera/intermitente
- 2 = leve/común o moderada/intermitente
- 3 = moderada/común
- 4 = marcada/prolongada

Cara
 BOL
 Tronco
 MSD
 MSI
 MID
 MII

Equilibrio:

- 0 = equilibrio normal, base estrecha
- 1 = amplia base de sustentación y/o lento
- 2 = amplia base de sustentación y camina con dificultad
- 3 = sólo camina con ayuda
- 4 = no puede realizar la tarea



REGISTRY V3
ESCALA UNIFICADA PARA LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON '99 - EVALUACIÓN M

Centro:

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| | | |

 Participante:

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | |
| | | | | | |

Evaluador:

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
| | | | |

 Fecha de obtención de datos:

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | |
| | | | | | |

D D . M M . Y Y Y Y

Debe contestar todas las preguntas. Utilice U si la información no está disponible, utilice N si no ha lugar.

Punta-talón:

- 0 = normal durante 10 pasos
- 1 = de 1 a 3 desviaciones de la línea recta
- 2 = >3 desviaciones
- 3 = no puede completarlo
- 4 = no puede realizarlo

Prueba de retropulsión:

- 0 = normal
- 1 = se recupera espontáneamente
- 2 = se caería si no se le sujeta
- 3 = tiende a caerse espontáneamente
- 4 = no puede estar de pie

Confianza diagnóstica

Nivel de confianza diagnóstica:

- 0 = Normal (sin alteraciones)
- 1 = Alteraciones motoras no específicas (nivel de confianza inferior al 50 %)
- 2 = Alteraciones motoras que pueden ser debidas a la EH (nivel de confianza entre el 50 - 89%)
- 3 = Alteraciones motoras que muy probablemente sean debidas a la EH (nivel de confianza entre el 90 - 98%)
- 4 = Alteraciones motoras que son atribuibles sin duda a la EH (nivel de confianza \geq 99%)



REGISTRY V3
ESCALA UNIFICADA PARA LA VALORACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Centro:

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| | | |

 Participante:

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | |
| | | | | | |

Evaluador:

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
| | | | |

 Fecha de obtención de datos:

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | |
| D | D | . | M | M | . | Y | Y | Y | Y |

Debe contestar todas las preguntas. Utilice U si la información no está disponible, utilice N si no ha lugar.

General

Puntuación funcional:

| | | |
|--|--|--|
| | | |
|--|--|--|

Capacidad funcional

Ocupación:

| |
|--|
| |
|--|

- 0 = incapaz
- 1 = sólo trabajo marginal
- 2 = capacidad reducida para realizar el trabajo habitual
- 3 = normal

Contabilidad:

| |
|--|
| |
|--|

- 0 = incapaz
- 1 = precisa mucha ayuda
- 2 = precisa algo de ayuda
- 3 = normal

Tareas domésticas:

| |
|--|
| |
|--|

- 0 = incapaz
- 1 = disminuída
- 2 = normal

Actividades de la vida diaria:

| |
|--|
| |
|--|

- 0 = cuidados constantes
- 1 = sólo realiza tareas básicas
- 2 = ciertas limitaciones
- 3 = normal

Nivel de cuidados:

| |
|--|
| |
|--|

- 0 = residencia especializada
- 1 = cuidados crónicos en casa o residencia
- 2 = en casa

Informante:

La información para la evaluación funcional ha sido obtenida de:

| |
|--|
| |
|--|

- 1 = sólo el participante
- 2 = el participante y el familiar / acompañante

Cuestionarios De Sueño

PSQI^{206,207}: Pittsburgh Sleep Quality Index. Índice de Calidad del sueño de Pittsburgh

INSTRUCCIONES: Las siguientes cuestiones hacen referencia a tus **hábitos de sueño sólo durante el último mes**. Tus respuestas deben **reflejar fielmente lo ocurrido la mayoría de días y noches del último mes**. Por favor contesta a todas las preguntas.

1. Durante el último mes, ¿a qué hora solías acostarte por la noche?

HORA HABITUAL DE ACOSTARSE: _____

2. Durante el último mes, ¿cuánto tiempo (en minutos) te ha costado quedarte dormido después de acostarte por las noches?

NUMERO DE MINUTOS PARA CONCILIAR EL SUEÑO: _____

3. Durante el último mes, ¿a qué hora te has levantado habitualmente por la mañana?

HORA HABITUAL DE LEVANTARSE: _____

4. Durante el último mes, ¿cuántas horas de sueño real has mantenido por las noches? (puede ser diferente del número de horas que estuviste acostado)

HORAS DE SUEÑO POR NOCHE: _____

Para cada una de las cuestiones siguientes, selecciona la respuesta más adecuada a tu situación. Por favor contesta todas las preguntas de detrás de la página.

5. Durante el último mes, ¿con qué frecuencia has tenido un sueño alterado a consecuencia de....?
(a) no poder conciliar el sueño después de 30 minutos de intentarlo:

- | | | | |
|--|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes | <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana |
|--|---|--|---|

(b) despertarse en mitad de la noche o de madrugada:

- | | | | |
|--|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes | <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana |
|--|---|--|---|

(c) tener que ir al baño:

- | | | | |
|--|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes | <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana |
|--|---|--|---|

(d) no poder respirar adecuadamente:

- | | | | |
|--|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes | <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana |
|--|---|--|---|

(e) tos o ronquidos:

- | | | | |
|--|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes | <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana |
|--|---|--|---|

(f) sensación de frío:

- | | | | |
|--|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes | <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana |
|--|---|--|---|

(g) sensación de calor:

- | | | | |
|--|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes | <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana |
|--|---|--|---|

(h) pesadillas

- | | | | |
|--|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> No me ha ocurrido durante el último mes | <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana | <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana | <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana |
|--|---|--|---|

(i) sentir dolor

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

(j) otra causa(s), describir: _____

¿Con qué frecuencia ha tenido un sueño alterado a consecuencia de este problema?

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

6. Durante el último mes, ¿cómo calificarías, en general, la calidad de tu sueño?

- Muy buena
 Bastante buena
 Bastante mala
 Muy mala

7. Durante el último mes, ¿con que frecuencia tuviste que tomar medicinas (prescritas o automedicadas) para poder dormir?

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

8. Durante el último mes, ¿con que frecuencia tuviste dificultad para mantenerte despierto mientras conducías, comías o desarrollabas alguna actividad social?

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

9. Durante el último mes, ¿cómo de problemático ha resultado para ti el mantener el entusiasmo por hacer las cosas?

- No ha resultado problemático en absoluto
 Sólo ligeramente problemático
 Moderadamente problemático
 Muy problemático

10. ¿Tienes pareja o compañero/a de habitación?

- No tengo pareja ni compañero/a de habitación
 Si tengo pero duerme en otra habitación
 Si tengo, pero duerme en la misma habitación y distinta cama
 Si tengo y duerme en la misma cama

Si tienes pareja o compañero/a de habitación con el que duermes, con qué frecuencia, durante el último mes, te ha dicho que has tenido...

(a) ronquido fuertes

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

(b) largas pausas entre las respiraciones mientras dormía

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

(c) temblor o sacudidas de las piernas mientras dormía

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

(d) episodios de desorientación o confusión durante el sueño

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

(e) otro tipo de trastorno mientras dormía, por favor descríbelo: _____

- No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

Interpretación: Las 4 primeras preguntas se contestan de forma concreta. Las restantes se contestan mediante una escala con 4 grados. Al ser corregido sólo se valoran las 18 primeras preguntas, que son las que debe contestar el propio sujeto (las 5 últimas las debería contestar el compañero de cama). De la puntuación se obtienen 7 puntuaciones que nos informan de otros tantos componentes de la calidad de sueño: calidad subjetiva, latencia de sueño, duración de sueño, "eficiencia de sueño", perturbaciones de sueño (frecuencia de alteraciones como tos, ronquidos, calor, frío...), uso de medicación hipnótica, disfunción diurna (facilidad para dormirse realizando alguna actividad como cansancio). Cada componente recibe una puntuación discreta que puede ir de 0 a 3. Una puntuación 0 indica que no existen problemas a ese respecto, mientras que si es de 3 señala graves problemas a ese nivel. La suma de las puntuaciones obtenidas en cada uno de los componentes parciales genera una puntuación total (PT), que puede ir de 0-21. Según Buysse y cols, una PT de 5 sería el punto de corte que separaría a los sujetos que tienen buena calidad de sueño de aquellos que la tienen mala: una puntuación igual o inferior a 5 señalaría a los buenos dormidores.

Cuestionario de Somnolencia Diurna de Epworth

Nombre:..... ID#.....Fecha:.....Edad:.....

Este cuestionario pretende valorar la facilidad para amodorrarse o quedarse dormido en cada una de las diferentes situaciones. Aunque no haya vivido alguna de estas situaciones recientemente, intente imaginar cómo le habría afectado.

| Situación | Probabilidad de que le dé sueño |
|--|---|
| 1.- Sentado y leyendo | <ul style="list-style-type: none"> a) Nunca tengo sueño b) Ligera probabilidad de tener sueño c) Moderada probabilidad de tener sueño d) Alta probabilidad de tener sueño |
| 2.- Viendo la TV | <ul style="list-style-type: none"> a) Nunca tengo sueño b) Ligera probabilidad de tener sueño c) Moderada probabilidad de tener sueño d) Alta probabilidad de tener sueño |
| 3.- Sentado, inactivo en un lugar público (ej: cine, teatro, conferencia, etc.) | <ul style="list-style-type: none"> a) Nunca tengo sueño b) Ligera probabilidad de tener sueño c) Moderada probabilidad de tener sueño d) Alta probabilidad de tener sueño |
| 4.- Como pasajero de un coche en un viaje de 1 hora sin paradas | <ul style="list-style-type: none"> a) Nunca tengo sueño b) Ligera probabilidad de tener sueño c) Moderada probabilidad de tener sueño |

d) Alta probabilidad de tener sueño

5.- Estirado para descansar al mediodía cuando las circunstancias lo permiten

a) Nunca tengo sueño

b) Ligera probabilidad de tener sueño

c) Moderada probabilidad de tener sueño

d) Alta probabilidad de tener sueño

6.- Sentado y hablando con otra persona

a) Nunca tengo sueño

b) Ligera probabilidad de tener sueño

c) Moderada probabilidad de tener sueño

d) Alta probabilidad de tener sueño

7.- Sentado tranquilamente después de una comida sin alcohol

a) Nunca tengo sueño

b) Ligera probabilidad de tener sueño

c) Moderada probabilidad de tener sueño

d) Alta probabilidad de tener sueño

8.- En un coche, estando parado por el tránsito unos minutos (ej: semáforo, retención,...)

a) Nunca tengo sueño

b) Ligera probabilidad de tener sueño

c) Moderada probabilidad de tener sueño

d) Alta probabilidad de tener sueño

Escalas de Evaluación Cognitiva



REGISTRY V3
FLUENCIA FONETICA

Fecha . . (DD.MM.AAAA) Pseudónimo - -

Debe contestar todas las preguntas. Utilice U si la información no está disponible, utilice N si no ha lugar.

Hoja de respuesta de fluencia fonética

| Letra | 0-15 segundos | 16-30 segundos | 31-45 segundos | 46-60 segundos |
|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| F | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| Nº de aciertos | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |

Subtotal

Total intrusiones

Total repeticiones



REGISTRY V3
FLUENCIA FONETICA

Fecha . . (DD.MM.AAAA) Pseudónimo - -

Debe contestar todas las preguntas. Utilice U si la información no está disponible, utilice N si no ha lugar.

| Letra | 0-15 segundos | 16-30 segundos | 31-45 segundos | 46-60 segundos |
|----------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| A | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | Nº de aciertos | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |

Subtotal

Total intrusiones

Total repeticiones



REGISTRY V3
FLUENCIA FONETICA

Fecha . . (DD.MM.AAAA) Pseudónimo - -

Debe contestar todas las preguntas. Utilice U si la información no está disponible, utilice N si no ha lugar.

| Letra | 0-15 segundos | 16-30 segundos | 31-45 segundos | 46-60 segundos |
|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| S | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| | <hr/> | <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| Nº de aciertos | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |

Subtotal

Total intrusiones

Total repeticiones



REGISTRY V3
CLAVE DE NUMEROS

Fecha . . (DD.MM.AAAA) Pseudónimo - -

Debe contestar todas las preguntas. Utilice U si la información no está disponible, utilice N si no ha lugar.

Estímulo

SIMBOLOS

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (| ÷ | ┌ | ┐ | └ | > | + |) | ÷ |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (| └ | ÷ | (| ┌ | > | ÷ | ┐ | (| > | ÷ | (| > | (| ÷ |
| | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ┐ | > | (| ÷ | └ | > | ┌ | (| ÷ | > | ÷ | ┐ | ┌ |) |
| | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ┐ | └ | + |) | (| ┌ | + | ┐ |) | └ | ÷ | ÷ | ┌ | ┐ | + |
| | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ÷ | ┐ | └ | (| > | ┐ | (| └ | > | + | ÷ |) | ┌ | > | ┐ |
| | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ÷ | └ |) | ┌ | > | + | ┐ | └ | ÷ | ┌ | + | ÷ | ÷ |) | (|
| | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| > | ÷ | + | ÷ | ┌ | > | ┐ | ÷ | (| + | ÷ | └ | > |) | ┐ |
| | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ÷ |) | + | ÷ | ┌ | + |) | └ | (| ÷ | ÷ | (| ┐ | ┌ | > |
| | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| └ | ÷ | (| > | ┐ | ÷ | (| > | ÷ | + | ┌ | └ | ┐ |) | ÷ |
| | | | | | | | | | | | | | | |

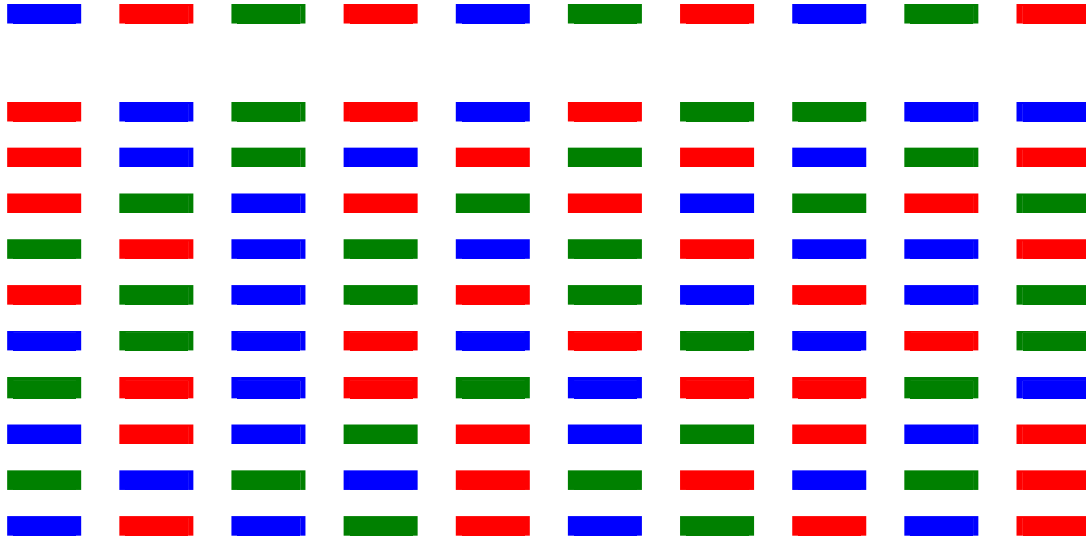


REGISTRY V3
PRUEBA DE STROOP: DENOMINACION DE COLORES

Fecha (DD.MM.AAAA) Pseudónimo

Debe contestar todas las preguntas. Utilice U si la información no está disponible, utilice N si no ha lugar.

Hoja de estímulos: Denominación de colores



REGISTRY V3
PRUEBA DE STROOP: LECTURA DE PALABRAS

Fecha (DD.MM.AAAA) Pseudónimo

Debe contestar todas las preguntas. Utilice U si la información no está disponible, utilice N si no ha lugar.

Hoja de estímulos: Lectura de palabras

| | | | | | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ROJO | VERDE | AZUL | VERDE | ROJO | AZUL | AZUL | VERDE | ROJO | VERDE |
| ROJO | AZUL | VERDE | ROJO | AZUL | ROJO | VERDE | VERDE | AZUL | AZUL |
| ROJO | AZUL | VERDE | AZUL | ROJO | VERDE | ROJO | AZUL | VERDE | ROJO |
| ROJO | VERDE | AZUL | ROJO | VERDE | ROJO | AZUL | VERDE | ROJO | VERDE |
| VERDE | ROJO | AZUL | VERDE | AZUL | VERDE | ROJO | AZUL | AZUL | ROJO |
| ROJO | VERDE | AZUL | VERDE | ROJO | VERDE | AZUL | ROJO | AZUL | VERDE |
| AZUL | VERDE | AZUL | ROJO | AZUL | ROJO | VERDE | AZUL | ROJO | VERDE |
| VERDE | ROJO | AZUL | ROJO | VERDE | AZUL | ROJO | ROJO | VERDE | AZUL |
| AZUL | ROJO | AZUL | VERDE | ROJO | AZUL | VERDE | ROJO | AZUL | ROJO |
| VERDE | AZUL | VERDE | AZUL | ROJO | VERDE | ROJO | AZUL | VERDE | ROJO |
| AZUL | ROJO | AZUL | VERDE | ROJO | AZUL | VERDE | ROJO | AZUL | ROJO |



REGISTRY V3
PRUEBA DE STROOP: INTERFERENCIA

Fecha (DD.MM. AAAA) Pseudónimo

Debe contestar todas las preguntas. Utilice U si la información no está disponible, utilice N si no ha lugar.

Hoja de estímulo: Interferencia

| | | | | | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ROJO | VERDE | AZUL | VERDE | ROJO | AZUL | AZUL | VERDE | ROJO | VERDE |
| ROJO | AZUL | VERDE | ROJO | AZUL | ROJO | VERDE | VERDE | AZUL | AZUL |
| ROJO | AZUL | VERDE | AZUL | ROJO | VERDE | ROJO | AZUL | VERDE | ROJO |
| ROJO | VERDE | AZUL | ROJO | VERDE | ROJO | AZUL | VERDE | ROJO | VERDE |
| VERDE | ROJO | AZUL | VERDE | AZUL | VERDE | ROJO | AZUL | AZUL | ROJO |
| ROJO | VERDE | AZUL | VERDE | ROJO | VERDE | AZUL | ROJO | AZUL | VERDE |
| AZUL | VERDE | AZUL | ROJO | AZUL | ROJO | VERDE | AZUL | ROJO | VERDE |
| VERDE | ROJO | AZUL | ROJO | VERDE | AZUL | ROJO | ROJO | VERDE | AZUL |
| AZUL | ROJO | AZUL | VERDE | ROJO | AZUL | VERDE | ROJO | AZUL | ROJO |
| VERDE | AZUL | VERDE | AZUL | ROJO | VERDE | ROJO | AZUL | VERDE | ROJO |
| AZUL | ROJO | AZUL | VERDE | ROJO | AZUL | VERDE | ROJO | AZUL | ROJO |

Cuestionarios de Evaluación Conductual



REGISTRY V3
HADS-SIS – PARTICIPANTE

Fecha . . (DD.MM.AAAA) Pseudónimo - -

Debe contestar todas las preguntas. Utilice U si la información no está disponible, utilice N si no ha lugar.

Los médicos son conscientes de que las emociones juegan un importante papel en la mayoría de las enfermedades. Si su médico conoce dichas emociones quizá le pueda ayudar más.

Este cuestionario está pensado para ayudar a su médico a saber cómo se siente usted. Lea cada una de las frases y marque la respuesta que describe mejor sus sentimientos durante la última semana.

No piense demasiado las respuestas, seguramente su primera reacción sea la más acertada.

| | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|------------------------------|--------------------------|
| | Siempre | Muchas veces | A veces, ocasionalmente | Nunca |
| | ▼ | ▼ | ▼ | ▼ |
| 1. Me siento tenso o nervioso. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Como siempre | No lo bastante | Sólo un poco | Nada |
| | ▼ | ▼ | ▼ | ▼ |
| 2. Todavía disfruto con lo que antes me gustaba. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Sí y es muy fuerte | Sí pero no es muy fuerte | Un poco, pero no me preocupa | No |
| | ▼ | ▼ | ▼ | ▼ |
| 3. Tengo una sensación de miedo, como si algo horrible me fuera a suceder. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Sí | Sí, a veces | No mucho | No |
| | ▼ | ▼ | ▼ | ▼ |
| 4. Pierdo los nervios y grito y pego a los demás: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Como siempre | Ya no tanto | Casi nunca | Nunca |
| | ▼ | ▼ | ▼ | ▼ |
| 5. Puedo reírme y ver el lado divertido de las cosas. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |



REGISTRY V3
HADS-SIS – PARTICIPANTE

Fecha . . (DD.MM.AAAA) Pseudónimo - -

Debe contestar todas las preguntas. Utilice U si la información no está disponible, utilice N si no ha lugar.

| | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Siempre | Casi siempre | A veces | Casi nunca |
| | ▼ | ▼ | ▼ | ▼ |
| 6. Tengo paciencia con los demás: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Nunca | No muy a menudo | A veces | Casi siempre |
| | ▼ | ▼ | ▼ | ▼ |
| 7. Me siento alegre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Sí | A veces | Rara vez | No |
| | ▼ | ▼ | ▼ | ▼ |
| 8. Me enfado conmigo mismo y me insulto: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Siempre | Por lo general | No muy a menudo | Nunca |
| | ▼ | ▼ | ▼ | ▼ |
| 9. Puedo estar sentado confortablemente y sentirme relajado. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Casi siempre | Muy a menudo | A veces | Nunca |
| | ▼ | ▼ | ▼ | ▼ |
| 10. Me siento como si cada día estuviera más lento. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Sí | Sí, a veces | Rara vez | No |
| | ▼ | ▼ | ▼ | ▼ |
| 11. Me gustaría hacerme daño | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |



REGISTRY V3
HADS-SIS – PARTICIPANTE

Fecha . . (DD.MM.AAAA) Pseudónimo - -

Debe contestar todas las preguntas. Utilice U si la información no está disponible, utilice N si no ha lugar.

| | | | | |
|--|--------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| | Casi siempre | Muy a menudo | No muy a menudo | Poco |
| | ▼ | ▼ | ▼ | ▼ |
| 12. Me asaltan pensamientos preocupantes: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Totalmente | No me preocupo tanto como debiera | Podría tener un poco más de cuidado | Me preocupo igual que siempre |
| | ▼ | ▼ | ▼ | ▼ |
| 13. He perdido interés por mi aspecto personal. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | A veces | Rara vez | Casi nunca | No |
| | ▼ | ▼ | ▼ | ▼ |
| 14. Tengo ideas autolesivas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Mucho | Bastante | No mucho | No |
| | ▼ | ▼ | ▼ | ▼ |
| 15. Me siento inquieto, como si no pudiera parar de moverme. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Como siempre | Algo menos de lo que solía hacerlo | Mucho menos de lo que solía hacerlo | Prácticamente no |
| | ▼ | ▼ | ▼ | ▼ |
| 16. Me enfrento a las cosas con entusiasmo: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | A veces | Ocasionalmente | Rara vez | Nunca |
| | ▼ | ▼ | ▼ | ▼ |
| 17. Siento que puedo perder el control y pegar o dañar a alguien | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |



REGISTRY V3
HADS-SIS – PARTICIPANTE

Fecha . . (DD.MM.AAAA) Pseudónimo - -

Debe contestar todas las preguntas. Utilice U si la información no está disponible, utilice N si no ha lugar.

| | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | No | A veces | Con bastante frecuencia | Muy a menudo |
| | ▼ | ▼ | ▼ | ▼ |
| 18. Tengo una sensación extraña, como si tuviera mariposas en el estómago. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Sí, a menudo | Sí, a veces | Sólo rara vez | No |
| | ▼ | ▼ | ▼ | ▼ |
| 19. La gente me irrita y me entran ganas de pegar un portazo o dar un golpe: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Muy frecuentemente | Bastante a menudo | No muy a menudo | No |
| | ▼ | ▼ | ▼ | ▼ |
| 20. Me asaltan sentimientos repentinos de pánico. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | A menudo | A veces | No muy a menudo | Rara vez |
| | ▼ | ▼ | ▼ | ▼ |
| 21. Me divierto con un buen libro, la radio, o un programa de televisión. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | Mucho | Bastante | No mucho | No |
| | ▼ | ▼ | ▼ | ▼ |
| 22. Últimamente me enfado conmigo mismo: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

“Les he hablado de las cosas simples que pasan entre médicos y enfermos, y que la historia no recoge nunca. Esta historia pequeña, insignificante para muchos, tiene para mí, el sabor de humanidad que deben tener todas las cosas”

Americo Negrette