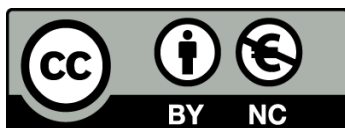




UNIVERSITAT DE
BARCELONA

La hiposmia y el trastorno de conducta durante el sueño REM idiopático como marcadores prodrómicos de las alfa-sinucleinopatías

Paula Marrero González



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0. Spain License.**



UNIVERSITAT^{DE}
BARCELONA

LA HIPOSMIA Y EL TRASTORNO DE CONDUCTA DURANTE EL
SUEÑO REM IDIOPÁTICO COMO MARCADORES
PRODRÓMICOS DE LAS ALFA-SINUCLEINOPATÍAS

Memoria de tesis doctoral presentada por

Paula Marrero González

para optar al grado de doctora por la Universitat de Barcelona

Dirigida y tutorizada por:

Dr. Alejandro Iranzo de Riquer

Sección de Pruebas Funcionales, Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona

Universitat de Barcelona

Programa de Doctorado de Medicina e Investigación Traslacional

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat de Barcelona

Abril 2023

AGRADECIMIENTOS

He desarrollado esta tesis doctoral con el grupo de trastornos del sueño del servicio de Neurología del Hospital Clínic de Barcelona, así que mi primer agradecimiento es para todos los profesionales que forman parte de este.

En primer lugar, agradezco al Dr. Alex Iranzo por la oportunidad de realizar esta tesis y por todos los conocimientos transmitidos que, sin duda, me acompañarán en mi trayectoria profesional. Ha tenido un papel fundamental en mi formación como neuróloga e investigadora y ha sabido guiarme con acierto durante estos años bajo su paraguas. Debo agradecer de forma especial al Dr. Joan Santamaría por su afán docente incansable y su capacidad para inculcar valores tan importantes como la perseverancia, la rigurosidad, la honestidad y el respeto. Al Dr. Carles Gaig por todo lo enseñado y por estar siempre disponible para resolver, de forma práctica, cualquier duda. Gracias a Amaia y a Gerard, compañeros de tardes, siempre dispuestos a ayudar. A la Dra. Tercero, a Mónica Serradell y a los técnicos del laboratorio de sueño por contribuir a mi formación. Al servicio de Otorrinolaringología (especialmente al Dr. Alobid, Dra. Vilaseca y Dr. Mullol) y de Medicina Nuclear (Dra. Niñerola y Dr. Perissinotti) por su colaboración en esta tesis.

También quiero agradecer por su acompañamiento durante estos años a los neurólogos con los que he compartido faena y muchas horas de trabajo. Sería injusto no agradecer de forma especial a la Dra. Fabregat y el Dr. Fernández por su apoyo en una época difícil para todos y por mantener siempre una sonrisa y buena actitud ante cualquier adversidad. Al servicio de Neurología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, donde me formé como neuróloga y pasé unos años que serán inolvidables. Allí, tuve la suerte de conocer a personas que se convirtieron en amigos, especialmente, a Álvaro, Nacho y Ana. Gracias a mis residentes mayores y a los pequeños que hicieron fáciles mis primeros años en Barcelona. Gracias a Chema, por poner el punto artístico siempre a nuestra residencia y por el diseño de la portada de esta tesis. A Roberto y a Noemí por su acogida en el mundo de las cefaleas. Al servicio de Neurología del Hospital Clínic, donde pude seguir formándome y desarrollé mi labor investigadora.

Gracias a mis amigos, tanto a los que están cerca como a los que dejé en Canarias, que me han ayudado a distraerme cuando lo necesitaba durante la elaboración de esta tesis. Gracias a los miembros del CαW, a los domingueros y a las diversas chupipandis. Gracias a Laura por estar siempre aunque ahora más lejos.

A mi familia, por darme las herramientas necesarias para que estudiase y me formase. Gracias a mis padres, Eva y Agustín, por el apoyo constante y los valores transmitidos, necesarios para llevar a cabo labores como la de esta tesis. Gracias a mi hermano, Guaya, por seguir siendo un ejemplo a seguir, por sus buenos consejos y por continuar cuidándome como siempre.

Por último, gracias a Daniel, por formar parte de mi vida y alegrarme, motivarme y animarme a seguir siempre adelante. Por acompañarme siempre a escuchar el mar.

ÍNDICE GENERAL

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	12
PRESENTACIÓN	13
1. INTRODUCCIÓN	14
1.1. Las alfa-sinucleinopatías	15
1.1.1. Enfermedad de Parkinson	15
1.1.2. Demencia con cuerpos de Lewy	17
1.1.3. Atrofia multisistémica	18
1.2. La fase prodrómica de las alfa-sinucleinopatías	19
1.3. Los marcadores prodrómicos de las alfa-sinucleinopatías	21
1.3.1. Hiposmia	22
1.3.1.1. Definición y prevalencia	22
1.3.1.2. Fisiopatología	22
1.3.1.3. Concepto de hiposmia idiopática	24
1.3.1.4. Diagnóstico	24
1.3.1.5. Hiposmia como marcador prodrómico de las alfa-sinucleinopatías	27
1.3.2. Trastorno de conducta durante el sueño REM idiopático	28
1.3.2.1. Definición y características	28
1.3.2.2. Fisiopatología	29
1.3.2.3. TCSR idiopático y secundario	30
1.3.2.4. Epidemiología	32
1.3.2.5. Diagnóstico	32
1.3.2.6. TCSRI como marcador prodrómico de las alfa-sinucleinopatías	36
1.3.3. Factores epidemiológicos	38
1.3.4. Factores genéticos	39
1.3.5. Otros marcadores prodrómicos clínicos	39
1.3.6. Marcadores de neuroimagen	40
1.4. Criterios de investigación para la enfermedad de Parkinson prodrómica de la <i>Movement Disorder Society</i>	42

1.5. Relevancia de los biomarcadores prodrómicos de las alfa-sinucleinopatías	46
2. HIPÓTESIS	48
3. OBJETIVOS	50
4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS	52
4.1 Trabajo 1: Prodromal Parkinson disease in patients with idiopathic hyposmia	53
4.2 Trabajo 2: Significance of hyposmia in isolated REM sleep behavior disorder	65
5. DISCUSIÓN	71
5.1 Trabajo 1: Prodromal Parkinson disease in patients with idiopathic hyposmia	72
5.2 Trabajo 2: Significance of hyposmia in isolated REM sleep behavior disorder	78
6. CONCLUSIONES	83
7. BIBLIOGRAFÍA	85

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Progresión neuropatológica y de los síntomas en la enfermedad de Parkinson prodrómica, basado en el modelo de Braak	20
Figura 2. Pruebas para la evaluación del olfato	24
Figura 3. Fragmento de V-PSG de un paciente con TCSR	33
Figura 4. Fragmento de V-PSG de un paciente con TCSR	34
Figura 5. Ejemplo de la cuantificación de la actividad muscular en REM de un paciente con TCSR según el método SINBAR	35
Figura 6. Tasas de supervivencia sin enfermedad neurológica según el momento del diagnóstico de TCSRI en una cohorte de 174 pacientes.	36
Figura 7. DAT-SPECT de un paciente con TCSRI e hiposmia	41

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Principales marcadores prodrómicos de las alfa-sinucleinopatías _____	21
Tabla 2. Principales causas de hiposmia _____	23
Tabla 3. Entidades que se asocian con el trastorno de conducta durante el sueño REM _____	31
Tabla 4. Principales hallazgos patológicos en pacientes con TCSRI _____	37
Tabla 5. LRs de los diferentes factores de riesgo y marcadores prodrómicos de la EP _____	43
Tabla 6. LRs requeridos para la EP prodrómica en función de la edad, según la MDS _____	44

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AMS: atrofia multisistémica

BAST-24: *Barcelona Smell Test 24* (prueba de olfato Barcelona-24)

DAT-SPECT: *dopamine transporter single photon emission computed tomography* (tomografía computarizada de emisión de fotón único con transportador de la dopamina)

DCLw: demencia con cuerpos de Lewy

EEG: electroencefalograma

EOG: electrooculograma

EP: enfermedad de Parkinson

HI: hiposmia idiopática

LR: *likelihood ratio* (cociente de probabilidad)

MDS: *Movement Disorder Society* (Sociedad de Trastornos del Movimiento)

MDS-UPDRS: *Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (escala unificada para la evaluación de la enfermedad de Parkinson modificada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento)

MIBG: metayodobencilguanidina

PET: *positron emission tomography* (tomografía de emisión de positrones)

REM: *rapid eye movement* (movimientos oculares rápidos)

RM: resonancia magnética

TCSR: trastorno de conducta durante el sueño REM

TCSRI: trastorno de conducta durante el sueño REM idiopático

UPSIT-40: *40-item University of Pennsylvania Smell Identification Test* (prueba de la identificación del olor de la Universidad de Pennsylvania-40)

V-PSG: video-polisomnograma

PRESENTACIÓN

Esta Tesis Doctoral se presenta en formato de compendio de publicaciones que corresponden a una línea de trabajo: la hiposmia idiopática y la hiposmia en el contexto del trastorno de conducta durante el sueño REM idiopático como marcadores prodrómicos de las alfa-sinucleinopatías.

La tesis consta de cinco objetivos principales que se desarrollan en dos artículos científicos originales.

El primer objetivo de la tesis es calcular la probabilidad de enfermedad de Parkinson prodrómica, de acuerdo con los criterios de investigación de la *Movement Disorder Society*, en sujetos con hiposmia idiopática. El segundo objetivo consiste en valorar la conversión a enfermedad de Parkinson y otras alfa-sinucleinopatías en los pacientes con hiposmia idiopática durante el seguimiento. Estos dos objetivos se abarcan en el primer trabajo:

Paula Marrero-González, Alex Iranzo, David Bedoya, Mónica Serradell, Aida Niñerola-Baizán, Andrés Perissinotti, Carles Gaig, Isabel Vilaseca, Isam Alobid, Joan Santamaría, Joaquim Mollol. *Prodromal Parkinson disease in patients with idiopathic hyposmia*. Journal of Neurology. 2020. 267(12):3673-3682. Factor de impacto (JRC 2020): 4.849. Cuartil (JRC 2020): 1^{er} cuartil

Los otros tres objetivos principales de las tesis se centran en determinar si la hiposmia en pacientes con trastorno de conducta durante el sueño REM idiopático 1) es un marcador de conversión a corto plazo de alfa-sinucleinopatía, 2) si empeora con el tiempo y, 3) si identifica conversión a una alfa-sinucleinopatía específica. Estos tres objetivos se estudian en el segundo trabajo:

Alex Iranzo, **Paula Marrero-González**, Mónica Serradell, Carles Gaig, Joan Santamaria, Isabel Vilaseca. *Significance of hyposmia in isolated REM sleep behavior disorder*. Journal of Neurology. 2021. 268(3):963-966. Factor de impacto (JRC 2021): 6.682. Cuartil (JRC 2021): 1^{er} cuartil

1. INTRODUCCIÓN

1. 1. Las alfa-sinucleinopatías

Las alfa-sinucleinopatías o enfermedades por depósito de alfa-sinucleína constituyen un grupo de entidades neurodegenerativas en las que el sustrato anatomopatológico es, junto a la pérdida neuronal, el depósito anómalo de alfa-sinucleína en las neuronas y/o células gliales. La alfa-sinucleína es una proteína localizada de forma fisiológica en los terminales presinápticos nerviosos y cuya función se ha relacionado con los procesos de reparación de ADN y con el transporte axonal de proteínas (1,2). Su depósito patológico en el soma y axón de las neuronas, junto con el de otras proteínas como la ubiquitina o los neurofilamentos, da lugar a los denominados cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy, que constituyen el hallazgo patológico distintivo de las alfa-sinucleinopatías (3).

Desde el punto de vista clínico, estas enfermedades tienen en común la aparición de parkinsonismo, que se define como la presencia de bradicinesia junto con rigidez y/o temblor de reposo. Las alfa-sinucleinopatías son la enfermedad de Parkinson (EP), la demencia con cuerpos de Lewy (DCLw) y la atrofia multisistémica (AMS). Las dos primeras suponen las enfermedades más frecuentes de este grupo y se caracterizan, a nivel anatomopatológico, por la presencia de los cuerpos y las neuritas de Lewy mencionados previamente, compuestos mayoritariamente por depósitos anómalos de alfa-sinucleína (4,5). En cambio, en la AMS el depósito de alfa-sinucleína se produce principalmente en inclusiones dentro de las células gliales.

La etiopatogenia de estas enfermedades es desconocida, considerándose el resultado de la interacción de factores genéticos, ambientales y del envejecimiento (6).

1.1.1 Enfermedad de Parkinson (EP)

La EP es la alfa-sinucleinopatía más frecuente. Afecta al 1% de la población mayor de 60 años, con ligero predominio masculino, siendo la enfermedad neurodegenerativa más común después de la enfermedad de Alzheimer (7–9). El síntoma cardinal de esta patología es la afectación motora, esto es, el parkinsonismo. Para su diagnóstico, según los criterios de la *Movement Disorder Society (MDS)*, es necesario la presencia de bradicinesia junto con rigidez muscular y/o temblor en reposo a 4-6 Hz. La bradicinesia se define como la lentitud en el inicio del movimiento voluntario, con una reducción progresiva de la velocidad y de la amplitud de este al realizar una acción repetitiva (10).

Además, existen unos criterios de apoyo diagnóstico entre los que se encuentran una buena respuesta al tratamiento con fármacos dopaminérgicos, la presencia de discinesias inducidas por la levodopa, el temblor de reposo en una extremidad y la presencia de pérdida de olfato o de denervación cardíaca en la gammagrafía miocárdica (10).

Además de los síntomas motores clásicos, los pacientes con EP presentan con frecuencia síntomas no motores, entre los que destacan el estreñimiento, la hiposmia, la depresión, el trastorno de conducta durante el sueño REM (TCSR), la somnolencia diurna excesiva, el insomnio, la apatía, las alucinaciones, la disfunción autonómica y el deterioro cognitivo. Algunos de estos síntomas pueden aparecer años o décadas antes de que se haga manifiesto el parkinsonismo que define la EP, siendo marcadores prodrómicos de la enfermedad, como desarrollaremos a lo largo de esta introducción. Entre los principales marcadores clínicos prodrómicos de la EP se encuentran el TCSR idiopático (TCSRI), la hiposmia idiopática (HI), la depresión y el estreñimiento (11).

A nivel anatomopatológico, en la EP se produce la pérdida neuronal y el depósito de alfa-sinucleína en diferentes núcleos del tronco del encéfalo, principalmente en las neuronas dopaminérgicas de la *pars compacta* de la sustancia negra (12). Esto genera el déficit dopaminérgico en el estriado responsable del parkinsonismo. Se sabe que la neurodegeneración comienza años antes de que aparezca el parkinsonismo. Así, hasta que no se produce la pérdida de al menos el 40—60% de las neuronas dopaminérgicas y una reducción de la función sináptica del 80% en el estriado, no se evidencian los síntomas motores que permiten diagnosticar la EP (11,13). Los depósitos de alfa-sinucleína no solo se localizan a nivel cerebral, sino que también se han encontrado en tejidos y órganos inervados por el sistema autonómico como el corazón, la piel y el sistema gastrointestinal (14,15). Esto evidencia que la afectación en esta enfermedad no es exclusiva del sistema nervioso central.

El tratamiento de la EP es sintomático, empleándose agentes dopaminérgicos, principalmente la levodopa y los agonistas dopaminérgicos, para mejorar la clínica motora. Para el deterioro cognitivo se utilizan medicamentos que estimulan la transmisión colinérgica como la rivastigmina y el donepezilo.

1.1.2 Demencia con cuerpos de Lewy (DCLw)

La DCLw es la demencia de causa neurodegenerativa más frecuente tras la enfermedad de Alzheimer (16). Su incidencia es del 3,8%, aunque probablemente sea una enfermedad infradiagnosticada (17). Se ha reportado un leve predominio masculino.

Al igual que en la EP, su diagnóstico es clínico. Se caracteriza por la presencia de demencia, es decir, una afectación cognitiva progresiva de suficiente entidad como para interferir en la vida diaria del paciente. La demencia precede o aparece en el primer año del parkinsonismo, a diferencia de la EP, en la que los síntomas cognitivos aparecen de forma más tardía. Los dominios cognitivos que más frecuentemente se afectan en la DCLw son la memoria, el ejecutivo y el visuoespacial. Los criterios diagnósticos fueron actualizados en 2017 (18). El diagnóstico definitivo es anatomopatológico *post mortem*. Hablamos de DCLw probable cuando estamos ante una demencia y al menos dos de las siguientes características clínicas esenciales: 1) fluctuaciones en la cognición con variaciones pronunciadas en la atención y el estado de alerta, 2) alucinaciones visuales recurrentes, generalmente bien formadas y detalladas, 3) TCSR y 4) parkinsonismo. Además, los pacientes con DCLw pueden presentar otros síntomas que sirven de criterios de soporte al diagnóstico, entre los que se encuentran la hipersensibilidad a los fármacos antipsicóticos, la inestabilidad postural, las caídas de repetición, la disfunción autonómica (estreñimiento, hipotensión ortostática o incontinencia urinaria), la somnolencia diurna excesiva, la hiposmia, la ansiedad y la depresión.

De forma análoga a lo descrito en la EP, también podemos hablar de DCLw prodrómica en sujetos que no presentan una demencia, pero sí un deterioro cognitivo leve y signos o síntomas prodrómicos que nos hacen pensar que evolucionarán hacia ella (19). De igual forma que en la EP, tanto la hiposmia como el TCSR pueden aparecer en esta etapa prodrómica de la DCLw antes que las quejas cognitivas (18).

El sustrato anatomopatológico viene definido por la presencia de los cuerpos de Lewy, las neuritas de Lewy y la pérdida neuronal a nivel neocortical (lóbulos frontales, temporales y parietales), del sistema límbico (amígdala y cíngulo anterior) y del tronco del encéfalo (sustancia negra, locus coeruleus, rafe dorsal, locus subcoeruleus).

El tratamiento de la DCLw es sintomático, con el uso de fármacos dopaminérgicos, procolinérgicos y antipsicóticos.

1.1.3 Atrofia multisistémica (AMS)

La AMS es la enfermedad menos frecuente del grupo de las alfa-sinucleinopatías, afectando a 1,9-3,3 personas por cada 100.000 habitantes, sin diferencias de género (20).

Se caracteriza clínicamente por la presencia de parkinsonismo, disautonomía (hipotensión ortostática, urgencia e incontinencia urinaria, disfunción eréctil en varones, estreñimiento e incontinencia fecal) y síndrome cerebeloso (dismetría, ataxia, hipotonía, disartria y nistagmo ocular) en varias combinaciones. Se clasifica, en función de la clínica motora predominante al inicio, en subtipo cerebeloso (AMS-C) y subtipo parkinsonismo (AMS-P). En la AMS-C predomina la ataxia, mientras que la AMS-P tiene un fenotipo rígido-acinético similar a la EP, pero de peor evolución y sin respuesta importante ni sostenida a la levodopa. Otros síntomas y signos motores presentes en la AMS son la disfagia, la disartria, la distonía craneocervical, las mioclonías espontáneas o reflejas en músculos distales y los reflejos musculares vivos con reflejo cutáneo-plantar en extensión (21).

Entre los síntomas no motores de la AMS destacan el estridor durante el sueño por paresia o distonía en aducción de las cuerdas vocales, el TCSR y los trastornos vasomotores. A diferencia de la EP y la DCLw, en la AMS es poco frecuente la aparición de síntomas cognitivos (21). El TCSR, el estridor y las alteraciones autonómicas pueden aparecer en la fase prodrómica de la enfermedad, años antes del desarrollo de los síntomas motores necesarios para el diagnóstico clínico de la AMS (22).

El sustrato anatomopatológico principal de la AMS es el depósito patológico de alfa-sinucleína mal plegada. No obstante, a diferencia de la EP y la DCLw, las inclusiones de alfa-sinucleína se localizan principalmente en las células gliales y no en las neuronas. Las principales estructuras afectadas en la AMS son el sistema dopaminérgico nigroestriatal, el cerebelo, los núcleos del tronco del encéfalo (como el locus coeruleus o el núcleo pedúnculo-pontino) y los núcleos de la médula espinal que controlan la función autonómica. Así, los síntomas autonómicos en la AMS son por afectación central o

preganglionar, siendo distinto de la EP y la DCLw dónde el origen es periférico o postganglionar. Esto permite diferenciar estas enfermedades mediante la gammagrafía miocárdica, que está alterada en los pacientes con EP y DCLw, mientras que es normal en la mayoría de los pacientes con AMS.

La AMS es la alfa-sinucleinopatía de peor pronóstico con una progresión rápida que puede llevar a la discapacidad grave y la muerte en pocos años tras el inicio de los síntomas (20). A esto se suma el hecho de que, a diferencia de la EP y la DCLw, no existen tratamientos sintomáticos eficaces para la afectación motora de la AMS.

1.2 La fase prodrómica de las alfa-sinucleinopatías

En las alfa-sinucleinopatías el proceso neurodegenerativo y, por tanto, la enfermedad comienza años antes de que aparezcan los síntomas y signos motores y cognitivos que definen clínicamente a la EP, DCLw y AMS. Esto ha llevado a los conceptos de fase preclínica/presintomática y fase prodrómica/premotora/precognitiva. Se habla de fase preclínica o presintomática cuando la neurodegeneración ha empezado, pero no hay síntomas ni signos patentes de la enfermedad. En cambio, cuando los sujetos presentan síntomas o signos de la enfermedad, pero no cumplen los criterios diagnósticos necesarios de la EP, DCLw o AMS, hablamos de fase prodrómica, premotora o precognitiva. Esto es debido a que antes de que la degeneración se extienda de forma significativa a las estructuras que provocan los síntomas y signos cardinales (como la afectación de la sustancia negra que desencadena el parkinsonismo o la cortical que produce la demencia), se afectan otras estructuras tanto del sistema nervioso central como del autonómico periférico. Así, los pacientes con la EP, DCLw y AMS pueden desarrollar inicialmente síntomas que no son ni motores ni cognitivos tales como hiposmia y trastornos del sueño.

Esta idea está recogida en la serie de estadios neuropatológicos que Braak *et al.* postularon para la EP (23). Según la hipótesis de Braak, el depósito de los cuerpos de Lewy se extiende a nivel encefálico con una progresión topográfica caudorostral. Así, la alfa-sinucleína se depositaría inicialmente en el bulbo raquídeo dañándose el núcleo motor dorsal del vago (lo que explicaría el estreñimiento) y el núcleo anterior del olfato

(generando la hiposmia), extendiéndose a la protuberancia y al rafe dorsal (lo que explicaría la depresión) y al locus coeruleus y subcoeruleus (lo que explicaría el TCSR). Posteriormente, se extendería al mesencéfalo, dañando a la sustancia negra (provocando el parkinsonismo), al sistema límbico (explicando las alucinaciones y los delirios) y finalmente a la corteza (apareciendo la demencia). Otras hipótesis postulan que el inicio del proceso puede nacer en el bulbo olfatorio y desde él extenderse a otras estructuras del sistema nervioso o bien que el origen podría estar en estructuras fuera del sistema nervioso central, como a nivel intestinal, con una extensión de la alfa-sinucleína entre célula y célula de modo similar a un prion (24). El hallazgo de alfa-sinucleína en los plexos mientéricos de Auerbach y Meissner en los pacientes con EP apoya esta hipótesis (25).

En general se postula una afectación inicial de estructuras periféricas (intestino o bulbo olfatorio) con extensión posterior al sistema nervioso central (24,26). Esto explica que síntomas como el estreñimiento, la hiposmia, la disautonomía o el TCSR aparezcan antes del parkinsonismo (Figura 1). Una secuencia de este tipo no se ha determinado de manera sólida en la DCLw ni en la AMS.

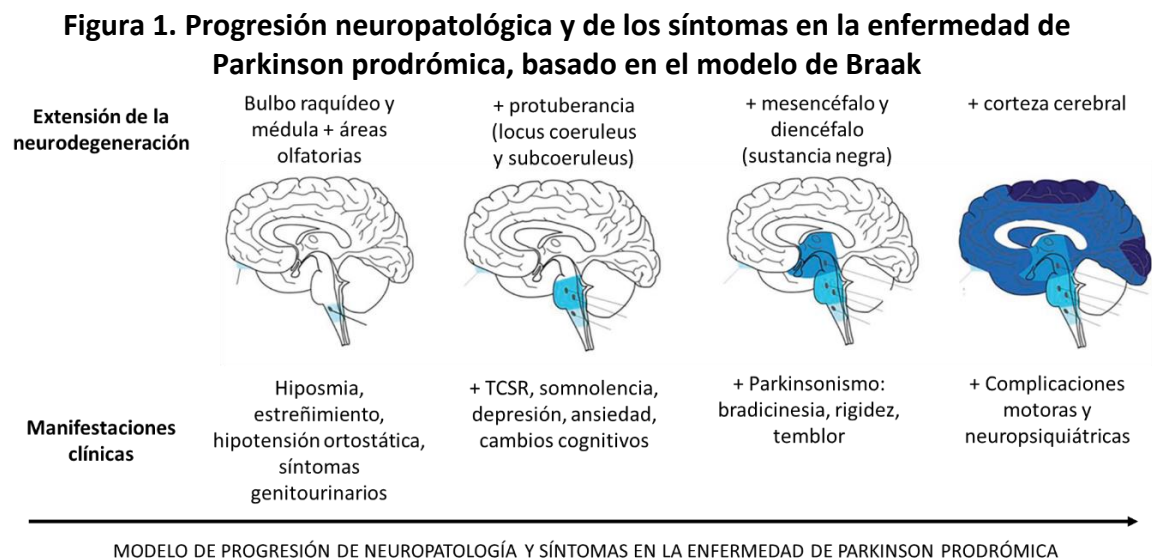


Figura adaptada de Chahine LM. Prodromal α -Synucleinopathies. Continuum (Minneapolis). 2022;28(5):1268–1280 (26).

Este modelo de progresión postulado por Braak *et al.*, sin embargo, no encaja con la evolución de todos los pacientes con EP: algunos desarrollan los síntomas no motores concomitantemente o después de los motores o no siempre se desarrollan los síntomas

no motores. Por tanto, probablemente la extensión de la enfermedad sea heterogénea y no se explique por un único modelo de progresión.

1.3. Los marcadores prodrómicos de las alfa-sinucleinopatías

Diferentes signos o síntomas han sido definidos como marcadores prodrómicos de las alfa-sinucleinopatías, así como alteraciones en las pruebas de imagen (27). En el momento del diagnóstico de la EP, más del 90% de los pacientes refieren haber padecido síntomas prodrómicos no motores de la enfermedad (28,29). La presencia de estos marcadores prodrómicos nos permite identificar a sujetos con alfa-sinucleinopatía subyacente antes de que sea clínicamente manifiesta. En general, estos marcadores están mejor definidos y estudiados para la EP, pero mucho de ellos son comunes a la DCLw y la AMS (Tabla 1).

Tabla 1. Principales marcadores prodrómicos de las alfa-sinucleinopatías (26,28,29)

Marcadores clínicos

- Hiposmia
- Trastorno de conducta durante el sueño REM
- Disfunción autonómica
 - Estreñimiento
 - Síntomas urinarios
 - Síntomas intestinales
 - Disfunción eréctil
 - Hipotensión ortostática
- Somnolencia diurna excesiva
- Alteraciones cognitivas asintomáticas
- Alucinaciones menores
- Estridor durante el sueño
- Depresión
- Signos motores sutiles
- Alteración de la discriminación de los colores

Marcadores de neuroimagen

- Hipocaptación estriatal en el DAT-SPECT
- Hipercogenicidad en la ecografía de la sustancia negra
- Atrofia cerebelosa y pontina

Otros:

- Reducción de la captación de MIBG en la gammagrafía miocárdica

DAT-SPECT: *dopamine transporter single photon emission computed tomography*. MIBG: metayodobencilguanidina. Tabla propia.

De estos marcadores prodrómicos, algunos son comunes a todas las alfa-sinucleinopatías (como el TCSR), mientras que otros se han descrito en la fase prodrómica solo de la EP y la DCLw (como la hiposmia o la reducción de la captación de metayodobencilguanidina en la gammagrafía miocárdica) o únicamente de la AMS (como el estridor durante el sueño). Existe una gran heterogeneidad en cuanto a la especificidad y sensibilidad de los diferentes marcadores prodrómicos. Esta tesis se centra en dos marcadores prodrómicos clínicos: el TCSR, altamente específico de las alfa-sinucleinopatías, y la hiposmia, muy sensible pero poco específica de estas entidades, como iremos desarrollando a lo largo de esta introducción.

1.3.1 Hiposmia

1.3.1.1 Definición y prevalencia

Definimos el olfato como el sentido con el que se perciben los diferentes aromas y sustancias dispersas (olores). El olfato tiene funciones sociales pero también biológicas importantes como alertarnos ante alimentos en mal estado y sustancias químicas nocivas o peligrosas (30).

La hiposmia se define como la disminución de la capacidad para detectar olores. Hablamos de anosmia cuando existe una pérdida total de dicha capacidad. Esta pérdida puede ser transitoria o definitiva, según la causa (30,31).

La hiposmia es una patología frecuente en la población adulta y su prevalencia aumenta con la edad. Se estima que su prevalencia es del 16-24% en la población mayor de 50 años (31–34).

1.3.1.2 Fisiopatología

La hiposmia puede aparecer tras la alteración de cualquiera de las estructuras necesarias para la función del olfato, esto es, la mucosa olfatoria que tapiza las fosas nasales, el nervio olfatorio (I par craneal), el bulbo olfatorio, el tubérculo olfatorio, el núcleo olfatorio anterior, la corteza piriforme y periamigdal, la corteza entorrinal o la vía olfatoria hacia el neocórtex (tálamo, neocórtex somatogustativo, orbitofrontal y

conexiones con el hipocampo). También el nervio trigémino (V par craneal) se encarga de la percepción de parte de las sustancias y su afectación puede dar lugar a hiposmia.

La hiposmia, por tanto, puede ser el resultado de diversas patologías que causan alteraciones en diferentes topografías (Tabla 2). Aproximadamente dos tercios de los casos de afectación del olfato se deben a infecciones víricas (como las causadas por el rinovirus o el SARS-CoV-2), traumatismo craneofaciales y patología rinosinusal (35).

Otras causas menos frecuentes de hiposmia son la exposición a agentes tóxicos, alteraciones metabólicas (diabetes), drogas, fármacos, enfermedades neurodegenerativas y neoplasias. Hasta en un 14% de los casos de hiposmia, no se encuentra una causa evidente al diagnóstico (35).

Tabla 2. Principales causas de hiposmia (35,36)

Patología rinosinusal: rinosinusitis, poliposis, desviación septal, hipertrofia adenoidea
Infecciones de la vía respiratoria superior, especialmente las infecciones víricas
Traumatismos craneofaciales
Exposición a agentes tóxicos
Tabaco
Insecticidas y disolventes
Fármacos: antibióticos (ampicilina, tetraciclina), antihistamínicos (loratadina)
Drogas (cocaína, alcohol)
Enfermedades neurológicas
Enfermedad de Parkinson
Demencia con cuerpos de Lewy
Enfermedad de Alzheimer
Demencia frontotemporal
Esclerosis múltiple
Enfermedades médicas crónicas: enfermedad renal crónica
Lesiones estructurales por ictus isquémicos o hemorrágicos, neoplasias
Alteraciones nutricionales y endocrinológicas
Malnutrición
Diabetes mellitus
Déficit de vitamina B12
Déficit de cobre o zinc
Hipotiroidismo
Post-radiación de tumores de cabeza y cuello
Iatrogénicas: postcirugía nasosinusal
Enfermedades psiquiátricas: esquizofrenia, trastorno bipolar
Enfermedades inmunomediadas: lupus, sarcoidosis, síndrome Sjögren
Congénitas: síndrome de Kallmann, síndrome de Turner
Idiopáticas

Tabla adaptada de Ciofalo A, Filiaci F, Romeo R, Zambetti G, Vestri AR. Epidemiological aspects of olfactory dysfunction. *Rhinology*. 2006;44(1):78–82 (35).

1.3.1.3 Concepto de hiposmia idiopática

Hablamos de hiposmia idiopática (HI) cuando la pérdida de olfato no es secundaria a una causa conocida. El diagnóstico de HI es por exclusión. Para ello se han de descartar todas las causas conocidas (Tabla 2). Requiere la realización de una rinoscopia, una neuroimagen y la ausencia de respuesta a una prueba terapéutica con corticoterapia. Aunque la mayoría de los pacientes con hiposmia sin causa aparente no desarrollan enfermedades neurodegenerativas, los pacientes con hiposmia idiopática constituyen una población de riesgo para la EP y la DCLw (37).

1.3.1.4 Diagnóstico

Para el estudio de la hiposmia es fundamental una buena historia clínica en busca de posibles desencadenantes y causas de esta. Se ha de evaluar la asociación temporal de la hiposmia con un traumatismo craneal o nasal y con infecciones nasosinusales. Asimismo, se ha de investigar los antecedentes de exposición a sustancias tóxicas o tumores intracraneales, entre otros. La rinoscopia permite descartar las causas locales como pólipos, masas y procesos inflamatorios. En los casos de hiposmia sin causa evidente se ha de considerar la realización de una neuroimagen para descartar anomalías estructurales como un meningioma.

Existen diferentes pruebas para detectar de forma objetiva la presencia de hiposmia como el UPSIT-40 y el BAST-24 (Figura 2).

Figura 2. Pruebas para la evaluación del olfato



A la izquierda, el maletín del test BAST-24, con las diferentes sustancias olorosas contenidas en los envases. A la derecha, los folletos del test UPSIT-40 en su versión en español. Figura propia.

Las funciones del olfato que se pueden evaluar mediante los diferentes test son 1) la detección, que mide la capacidad para percibir una sustancia, 2) el reconocimiento/memoria, que evalúa la capacidad para reconocer y evocar qué sustancia es, 3) la identificación, que es la habilidad para señalar qué olor se está aplicando, entre varias opciones y 4) la discriminación, definida como la capacidad para distinguir olores con independencia de la habilidad para identificarlos (30,31,36,38).

A la hora de aplicar olores para evaluar el olfato, se ha de tener en cuenta que los agentes irritativos como el alcohol, el amoníaco o las acetonas se procesan a través de las terminaciones del trigémino y no del nervio olfatorio.

El UPSIT-40 (*40-item University of Pennsylvania Smell Identification Test*) es uno de los test más empleados tanto en la práctica clínica como a nivel de investigación, especialmente en la EP (38). Es una prueba sencilla, autoadministrada y cuya aplicación se realiza en unos 15 minutos. Evalúa la habilidad del sujeto para identificar olores aplicados a una intensidad que sobrepasa el umbral de detección. Está compuesto por cuarenta olores microencapsulados (distribuidos en 4 folletos cada uno con 10 olores) que se liberan al rascado y en los cuales se dan cuatro posibles opciones entre las que el sujeto debe seleccionar la correcta, de forma forzada, tras la percepción del olor.

Debido a las diferencias culturales, se han desarrollado varias versiones del UPSIT-40, adaptadas al entorno en el que se aplica. Así, en la versión española del UPSIT-40, se han sustituido algunos ítems respecto al original, para lograr una mayor familiaridad cultural. Por ejemplo, en el ítem 13, los polvos de talco sustituyen al regaliz o en el ítem 20, la manzana sustituye al pan de jengibre.

Las 40 sustancias empleadas en la versión española del UPSIT-40 son: pizza, chicle de fresa, mentol, cereza, aceite de motor, menta, plátano, clavo, cuero, coco, cebolla, jugo o zumo de frutas, polvos de talco, queso, canela, gasolina, fresa, cedro, chocolate, manzana, lila, aguarrás, melocotón, neumático o llanta, pepinillo, piña, frambuesa, naranja, nuez, sandía, disolvente de pintura, césped, humo, pino, uva, limón, jabón, gas natural, rosa y cacahuete.

La puntuación es el número de respuesta correctas, que varía de 0 a 40. Los pacientes con anosmia (pérdida total del olfato) tendrán una puntuación alrededor de 10/40,

mientras que los pacientes con hiposmia pueden clasificarse como leves, moderados o graves en función de la puntuación, de acuerdo con unos valores de referencia. Los valores de referencia están recogidos en gráficas que, en función de la edad y el sexo, establecen los límites de la normalidad. Estos valores están definidos para la población americana, pero no disponemos de datos normativos del UPSIT para la población española. Por ello, en nuestro medio se han de comparar los resultados de la población de interés (por ejemplo, pacientes con TCSRI) con los de controles sanos. Así, se define la hiposmia cuando la puntuación del UPSIT del paciente es inferior a dos desviaciones estándar de la media del valor en los controles.

Por su parte, el BAST-24 (*Barcelona Smell Test 24*) es una prueba desarrollada en el Hospital Clínic de Barcelona y validada, por tanto, en la población española. A diferencia del UPSIT-40, no se puede autoadministrar y se ha de realizar por personal formado. Evalúa tres funciones diferentes del olfato: la detección, el reconocimiento/memoria y la identificación. Para ello, se emplean 24 sustancias olorosas diferentes y familiares para la población española. De las 24 sustancias empleadas, 20 evalúan el nervio olfatorio o I par craneal: plátano, gasolina, limón, rosa, cebolla, ahumado, anís, coco, vainilla, melón, mandarina, almendra amarga, piña, queso, fresa, seta, vahos, clavo, disolvente y melocotón. Las otras cuatro sustancias evalúan el nervio trigémino o V par craneal: formol, vinagre, amoníaco y mostaza. Cada sustancia se sitúa a 1 cm de las narinas del sujeto y, después de una exposición de 5 segundos, deben responder a las siguientes preguntas:

1º) Para la detección del olor, ¿huele usted algo?

2º) Para el reconocimiento/memoria del olor, ¿reconoce el olor?

3º) Para la identificación, ¿cuál de estas cuatro sustancias ha oído?

Las primeras dos preguntas tienen como respuestas posibles sí (1) o no (0), pero la tercera pregunta tiene cuatro posibles respuestas. Estas preguntas se repiten para las 24 sustancias olorosas. Para las tres características del olfato, el total de la puntuación es el porcentaje de aciertos. Se considera que existe hiposmia cuando las puntuaciones son menores al 90% en detección, 70% en reconocimiento/memoria o 50% en identificación (39).

1.3.1.5 Hiposmia como marcador prodrómico de las alfa-sinucleinopatías

La hiposmia es un marcador prodrómico frecuente en las alfa-sinucleinopatías. En el caso de la EP, entre el 70-90% de los pacientes presentan pérdida de olfato al diagnóstico de la enfermedad (40–46). Habitualmente precede al desarrollo del parkinsonismo en años e incluso décadas y es considerado el síntoma no-motor de aparición más precoz (47). Esta pérdida de olfato puede no ser referida por los pacientes y ser un hallazgo asintomático al realizar los diferentes test de olfato. Las funciones más alteradas en la EP son la detección, la identificación y la discriminación de olores. Diferentes estudios prospectivos en población general y en cohortes de riesgo para la EP (pacientes con TCSRI o sujetos con antecedentes familiares de primer de grado de EP) han descrito la hiposmia como factor predictor de la EP (37,48–50).

La hiposmia también es un hallazgo frecuente en los pacientes con DCLw (51). Hasta el 40% de los pacientes con DCLw la presentan antes de la aparición de los síntomas cognitivos (52). Al igual que en la EP, la pérdida de olfato puede preceder al desarrollo del deterioro cognitivo en años y décadas (52,53). Asimismo, se ha investigado la utilidad de la hiposmia para diferenciar la DCLw de otras demencias como la enfermedad de Alzheimer. Aunque en la enfermedad de Alzheimer puede haber una alteración del olfato, se ha visto que la hiposmia es más frecuente y grave en los pacientes con DCLw (54) .

En la AMS no suele aparecer la hiposmia y, de hecho, la presencia de anosmia sin causa aparente se considera un criterio de exclusión diagnóstico de la misma (21).

En relación con la fisiopatogenia de la hiposmia, el modelo de Braak *et al.* y otros similares para la EP sugieren que los primeros cambios y depósitos de alfa-sinucleína ocurren en el núcleo olfatorio anterior y bulbo olfatorio, además del núcleo dorsal del vago (23). Se han encontrado cuerpos de Lewy en el bulbo olfatorio y, en particular, en el núcleo olfatorio anterior en los estudios *post mortem* de pacientes con EP (55). También se han hallado cuerpos de Lewy en la sustancia negra y en el locus coeruleus de pacientes fallecidos con hiposmia sin causa aparente, sugiriendo que padecían una alfa-sinucleinopatía prodrómica (49). Estos cambios, que ocurren de forma precoz en la

evolución, explican que la hiposmia sea uno de los marcadores prodrómicos más precoces de la EP.

Como ya se ha mencionado, la hiposmia es un hallazgo frecuente en la población general, lo que hace que, aunque es un marcador prodrómico frecuente y con alta sensibilidad para la EP, sea poco específico. Así, la mayoría de los sujetos con hiposmia no tienen una EP latente. Se está estudiando su utilidad en combinación con otros marcadores prodrómicos más específicos, como el TCSRI o alteraciones del sistema dopaminérgico nigroestriatal estudiadas mediante el DAT-SPECT. Por otro lado, algunos estudios sugieren que la hiposmia puede ser un marcador de conversión a corto plazo en población de alto riesgo de padecer EP, esto es, en pacientes con TCSRI (56–59) .

1.3.2 Trastorno de conducta durante el sueño REM idiopático (TCSRI)

1.3.2.1 Definición y características

El sueño REM fisiológico se caracteriza por la presencia de movimientos oculares rápidos, sueños vívidos y una pérdida del tono muscular por la parálisis completa de la musculatura esquelética estriatal, exceptuando los músculos respiratorios y los oculares extrínsecos. Esto evita que se produzcan movimientos mientras estamos soñando (60–62).

El TCSR es un tipo de parasomnia, es decir, un trastorno caracterizado por la presencia de conductas anormales durante el sueño REM (63). Fue definido como entidad nosológica por Schenck *et al.* en 1986 (64). Se caracteriza por la presencia de pesadillas junto con conductas motoras anómalas en las que los individuos parecen estar representando sus sueños debido a la pérdida de la atonía muscular característica del sueño REM (65). El contenido de los sueños suele ser desagradable, incluyendo peleas, discusiones, persecuciones, ataques de animales y robos. Es frecuente que los sujetos sueñen que se defienden de algún animal o persona que les está atacando. Las conductas motoras pueden ser variadas y van desde simples, como mioclonías o sacudidas de extremidades y tronco, gritos o gemidos, hasta conductas motoras más complejas y vocalizaciones como manipular objetos imaginarios, lanzar besos, sentarse en la cama, discutir con alguien o dar discursos (66). Estas conductas motoras pueden

herir tanto al compañero de cama, que puede recibir golpes, como dañar al propio paciente. Están descritas fracturas óseas al golpear una pared u objetos de alrededor, así como caídas desde la cama con traumatismos craneoencefálicos que pueden llegar a ocasionar hematomas subdurales (67). Este trastorno con frecuencia pasa desapercibido para el propio paciente y suele ser el compañero/a de cama quien relata las conductas anormales durante el sueño.

1.3.2.2 Fisiopatología

El TCSR se debe a la disfunción de las estructuras del tronco del encéfalo que regulan la atonía durante sueño REM. El núcleo subcoeruleus, que se encuentra en la unión mesencéfalo-protuberancial, juega un papel fundamental tanto en la generación del sueño REM como en el mantenimiento de la atonía muscular durante el mismo. El núcleo subcoeruleus, mediante conexiones glutamatérgicas, activa al núcleo mangocelularis (situado en el bulbo raquídeo ventromedial) que, a su vez, inhibe mediante GABA y glicina la actividad de las motoneuronas del asta anterior medular y de los pares craneales, generando la atonía muscular (68–71). Así, lesiones estructurales y/o funcionales de estos núcleos del tronco del encéfalo pueden dar lugar a una pérdida de la atonía normal durante el sueño REM y, por tanto, al TCSR.

Por otro lado, se ha descrito también la participación de estructuras corticales, especialmente del sistema límbico. Por ejemplo, el núcleo central de la amígdala regula la actividad del núcleo subcoeruleus mediante aferencias glutamatérgicas. La implicación de estas áreas podría explicar la aparición de conductas más elaboradas así como el contenido emocional de los sueños (pesadillas) que presentan los pacientes con TCSR (72–74). Otra estructura que destaca en la regulación del sueño REM es el hipotálamo, con acciones tanto activadoras sobre el núcleo subcoeruleus (a través de las neuronas productoras de hormona concentrada de melanina) como inhibidoras del mismo (con la secreción de hipocretina) (62,75).

Por lo tanto, el TCSR se explica por la disfunción de las estructuras que regulan la atonía durante el sueño REM a nivel de tronco del encéfalo (locus subcoeruleus y el núcleo mangocelularis) y de sus conexiones con la amígdala y el hipotálamo.

1.3.2.3 TCSR idiopático y secundario

En general, distinguimos entre TCSR idiopático (TCSRI) y TCSR secundario.

Hablamos de TCSRI (también llamado primario o aislado) cuando aparentemente no existe patología neurológica concomitante; los pacientes no tienen quejas motoras ni cognitivas y no hay una relación temporal entre la aparición del trastorno del sueño y la introducción de determinados fármacos (como beta-bloqueantes lipofílicos o antidepresivos). Para hablar de TCSRI es necesario descartar en la exploración neurológica la presencia de parkinsonismo y alteraciones cognitivas destacables y que la resonancia magnética (RM) excluya lesiones estructurales (especialmente en el tronco del encéfalo) que puedan explicar un TCSR. Se emplea el término “idiopático” para estos pacientes porque no hay síntomas o signos motores que nos permitan hablar de una enfermedad clínicamente manifiesta. No obstante, podemos decir que la gran mayoría de estos pacientes padecen una alfa-sinucleinopatía en fase prodrómica, ya que terminarán desarrollando con el tiempo una EP, una DCLw o, menos frecuentemente, una AMS.

Nos referimos como TCSR secundario cuando éste aparece en el contexto de enfermedades neurológicas ya clínicamente manifiestas. La mayor parte de los TCSR son secundarios a alfa-sinucleinopatías. Así, aproximadamente el 50% de los pacientes con EP esporádica presentan TCSR (76,77), el 35-80% de los casos con DCLw y prácticamente todos los que padecen la AMS (77–81). El TCSR secundario también puede aparecer en el contexto de otras enfermedades neurológicas como la narcolepsia, enfermedades autoinmunes como la enfermedad anti-IgLON5, esclerosis múltiple o ictus, entre otros (Tabla 3) (73,82–85). En la EP de origen genético, se ha descrito el TCSR en el 15% de los pacientes con mutación del gen LRRK2 y en algunos pacientes con mutaciones del gen Park2 (86,87). En el contexto de otras enfermedades neurodegenerativas, la presencia de TCSR es prácticamente anecdótica, aunque se han reportados casos aislados (Tabla 3).

Tabla 3. Entidades que se asocian con el trastorno de conducta durante el sueño REM

1. Enfermedades neurodegenerativas

Enfermedad de Parkinson idiopática (30-50% de los casos)
 Enfermedad de Parkinson asociada a la mutación LRRK2 (15% de los casos)
 Enfermedad de Parkinson asociada a la mutación Parkin 2 (pocos casos descritos)
 Demencia con cuerpos de Lewy (35-80% de los casos)
 Atrofia multisistémica (90-100% de los casos)
 Fallo autonómico puro (pocos casos descritos)
 Esclerosis lateral amiotrófica (pocos casos descritos)
 Parkinsonismo atípico de la isla de Guadalupe (pocos casos descritos)
 Parálisis supranuclear progresiva (pocos casos descritos)
 Ataxia espinocerebelosa tipo 2 (pocos casos descritos)
 Ataxia espinocerebelosa tipo 3 (pocos casos descritos)
 Enfermedad de Wilson (pocos casos descritos)
 Enfermedad de Huntington (pocos casos descritos)
 Insomnio familiar fatal (pocos casos descritos)
 Enfermedad de Alzheimer (casos anecdóticos)
 Síndrome corticobasal (casos anecdóticos)
 Demencia frontotemporal (casos anecdóticos)
 Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (casos anecdóticos)

2. Enfermedades autoinmunes

Narcolepsia tipo 1 (30-45% de los casos)
 Enfermedad anti-IgLON5 (90% de los casos)
 Esclerosis múltiple (pocos casos descritos)
 Encefalitis anti-LGI1 (casos anecdóticos)
 Encefalitis anti-NMDAR (casos anecdóticos)
 Encefalitis anti-Ma1 y anti-Ma2 (casos anecdóticos)
 Síndrome de Morvan (casos anecdóticos)
 Síndrome de Guillain-Barré (casos anecdóticos)

3. Otras enfermedades neurológicas

Distrofia miotónica tipo 2 (casos anecdóticos)
 Síndrome de Tourette (casos anecdóticos)
 Malformación de Arnold-Chiari (casos anecdóticos)
 Síndrome de Smith Magenis (casos anecdóticos)
 Síndrome de Moebius (casos anecdóticos)
 Lesiones focales en el tronco del encéfalo: ictus, cavernoma, tumores (casos anecdóticos)

4. Fármacos

Beta-bloqueantes
 Antidepresivos

LRRK2: *Gen Leucine-rich repeat kinase 2*. GBA: *glucocerebrosidase*. LGI1: *Leucine-rich, glioma inactivated 1*. NMDAR: *N-methyl-D-aspartate receptor*. Tabla adaptada de Högl B, Iranzo A. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Other Rapid Eye Movement Sleep Parasomnias. *Continuum* (Minneapolis). 2017;23(4):1017–1034 (88).

1.3.2.4 Epidemiología

La prevalencia del TCSRI se estima en torno al 0,5-1% de la población mayor de 60 años (89). El único estudio realizado en la población española muestra una incidencia de TCSRI del 0,7% (90). Por razones desconocidas es más frecuente en hombres que en mujeres. Se ha asociado a jugar de forma profesional al fútbol, traumatismos craneoencefálicos, estar en contacto con pesticidas y disolventes y a la ausencia de hábito tabáquico (91).

1.3.2.5 Diagnóstico

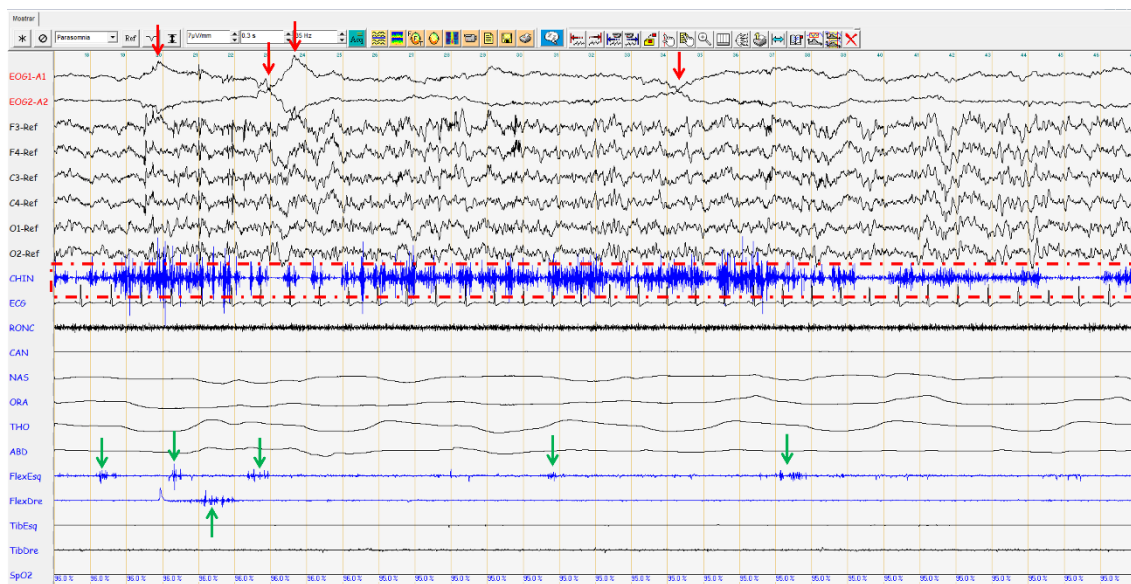
El diagnóstico del TCSR requiere una historia clínica compatible junto con un registro de video-polisomnograma (V-PSG) en el que se demuestre que durante el sueño REM se pierde la atonía muscular característica de esta fase coincidiendo con conductas anormales (63). Además, el trastorno no debe ser explicado por otra alteración del sueño, enfermedades psiquiátricas, fármacos o abuso de sustancias.

El V-PSG es una prueba en la que se registra la actividad eléctrica cerebral mediante seis canales de electroencefalograma (EEG) localizados a nivel frontal (F3,F4), central (C3,C4) y occipital (O1, O2), los movimientos oculares mediante el electrooculograma (EOG) y la actividad muscular mediante el electromiograma (EMG) de superficie. También se realiza un registro de parámetros cardiorrespiratorios mediante electrocardiograma, flujo aéreo nasal y bucal, cánula de presión nasal, bandas de movimiento torácica y abdominal y medición de la saturación de la oxihemoglobina. Todo ello con un registro simultáneo audiovisual.

El sueño REM a nivel electroencefalográfico se caracteriza por la presencia de actividad eléctrica cerebral de bajo voltaje desincronizada, junto con movimientos oculares rápidos en el EOG. En los pacientes con TCSR, estas características no se alteran, pero en lugar de la atonía muscular típica del sueño REM normal, hallamos un aumento de la actividad muscular (actividad muscular excesiva o REM sin atonía), que registramos mediante el EMG de superficie. Además, en el registro audiovisual detectamos conductas anormales durante este sueño REM sin atonía. Para la definición de REM sin atonía así como para la cuantificación de la actividad muscular durante el sueño REM se han utilizado diversos métodos y evaluado diferentes músculos (92). El músculo

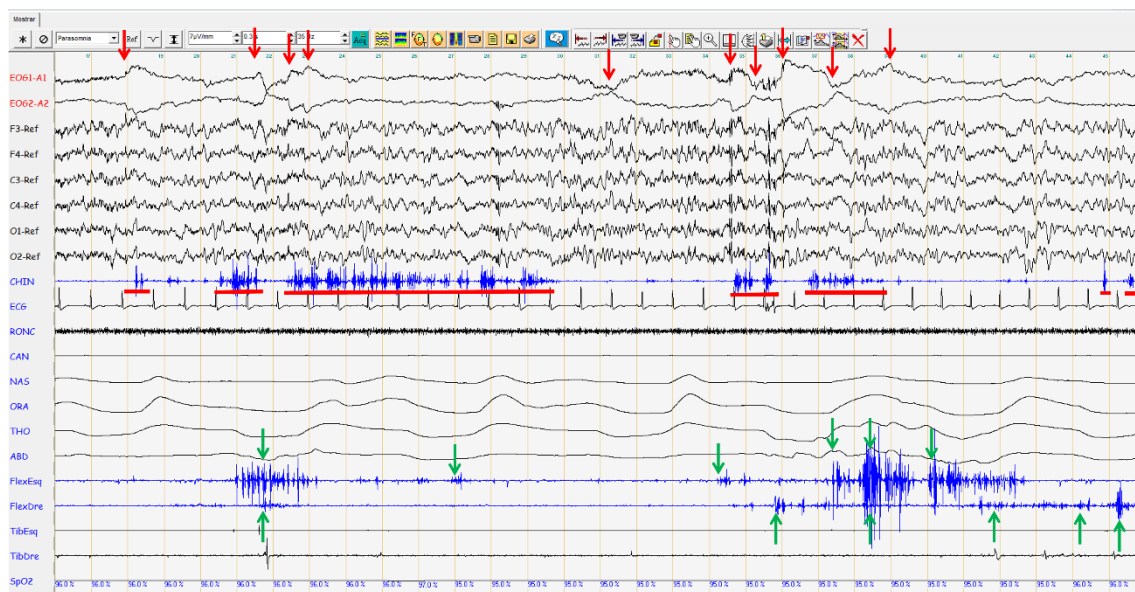
mentalis en el mentón es el más empleado en la mayoría de los métodos, a pesar del inconveniente de verse frecuentemente afectado por artefactos como los ronquidos. También es habitual estudiar la actividad muscular en los músculos de las extremidades. La actividad muscular excesiva puede ser fásica o tónica. Hablamos de actividad fásica cuando se trata de brotes breves e intermitentes de actividad muscular; esta puede aparecer tanto en mentón como en extremidades. Decimos que la actividad es tónica cuando el tono muscular aumenta de forma sostenida y constante, ocurriendo principalmente en el mentón (Figuras 3 y 4).

Figura 3. Fragmento de V-PSG de un paciente con TCSR



Época de 30 segundos de un V-PSG en la que, de superior a inferior, se registran: electrooculograma izquierdo y derecho, canales de electroencefalograma (F3, F4, C3, C4, O1 y O2, referenciados a orejas), electromiograma de superficie en el músculo *mentalis*, electrocardiograma, ronquido, cánula de presión nasal, flujo aéreo nasal y bucal, bandas de movimiento torácica y abdominal, EMG de superficie en los músculos flexor *digitorum superficialis* izquierdo y derecho en miembros superiores, *tibialis* izquierdo y derecho en miembros inferiores y medición de la saturación de la oxihemoglobina. Se observan los movimientos oculares rápidos de la fase REM del sueño en el EOG (fechas rojas) y destaca la presencia de actividad tónica en EMG del músculo *mentalis* (recuadro rojo discontinuo) y actividad fásica en EMG de los músculos flexor *digitorum superficialis* izquierdo y derecho en miembros superiores (flechas verdes). Figura propia.

Figura 4. Fragmento de V-PSG de un paciente con TCSR

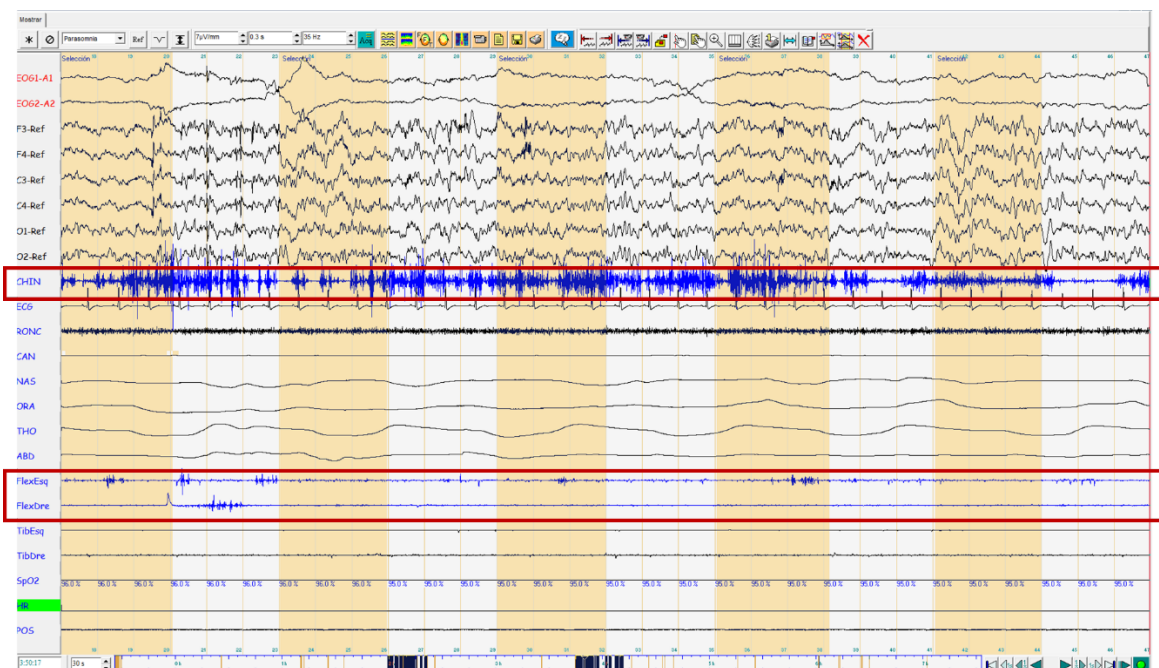


Época de 30 segundos de un V-PSG en la que, de superior a inferior, se registran: electrooculograma izquierdo y derecho, canales de electroencefalograma (F3, F4, C3, C4, O1 y O2, referenciados a orejas), electromiograma de superficie en el músculo *mentalis*, electrocardiograma, ronquido, cánula de presión nasal, flujo aéreo nasal y bucal, bandas de movimiento torácica y abdominal, electromiograma de superficie en los músculos flexor *digitorum superficialis* izquierdo y derecho en miembros superiores, *tibialis* izquierdo y derecho en miembros inferiores y medición de la saturación de oxihemoglobina. Se observan los movimientos oculares rápidos de la fase REM del sueño en el EOG (fechas rojas) y destaca la presencia de actividad fásica en EMG de músculos *mentalis* (rayas rojas) y flexor *digitorum superficialis* izquierdo y derecho en miembros superiores (flechas verdes). Figura propia.

El grupo SINBAR (*Sleep Innsbruck Barcelona*) describió que la evaluación de la actividad muscular en los músculos del mentón combinada con los flexores superficiales de los dedos (flexor *digitorum superficialis*) de ambos antebrazos tiene una alta sensibilidad y especificidad para distinguir pacientes con TCSR de controles sanos (93). El método SINBAR evalúa manualmente la presencia de actividad muscular durante el sueño REM en los músculos previamente mencionados en mini-épocas de 3 segundos. Para ello se examina la presencia de actividad fásica en miembros superiores y de “cualquier actividad” (fásica o tónica) en mentón (Figura 4). Antes del análisis de la actividad del EMG, se examina la presencia de artefactos durante el sueño REM (por ejemplo, ronquidos) y de incrementos de tono del EMG debido a despertares por eventos respiratorios. Estos artefactos se excluyen de la cuantificación de la actividad del EMG en el sueño REM. De acuerdo con el método SINBAR, se considera actividad fásica en el mentón o en los miembros superiores a cualquier brote de actividad en el EMG que dure entre 0,1 y 5 segundos y con una amplitud que exceda dos veces la del EMG basal del

sueño no REM precedente. Por su parte, la actividad tónica se define como el incremento mantenido de la actividad del EMG basal durante el 50% o más de una época de 30 segundos, con una amplitud de, al menos, el doble del EMG basal o de $> 10 \mu V$. Se establece que una mini-época de 3 segundos tiene actividad en el EMG cuando existe “cualquier” actividad (fásica o tónica) en mentón o actividad fásica en alguno de los miembros superiores. La actividad en el EMG se considera excesiva (y por tanto indicativa de TCSR) cuando la combinación de los músculos *mentalis* y ambos los flexores superficiales de los dedos muestra una actividad en el EMG superior al 32% del total de mini-épocas del sueño REM.

Figura 5. Ejemplo de la cuantificación de la actividad muscular en REM de un paciente con TCSR según el método SINBAR



Se muestra la misma época de 30 segundos de V-PSG que en la Figura 4. Para la cuantificación, según el método SINBAR, se divide cada época de 30 segundos de sueño REM en 10 mini-épocas 3 segundos; en el ejemplo diferenciadas mediante las franjas de colores naranja y blanco. Para cada mini-época se analiza si existe “cualquier actividad” en músculo *mentalis* y/o actividad fásica en flexor *digitorum superficialis* izquierdo y derecho (músculos resaltados con el recuadro rojo). En este ejemplo, existe actividad muscular en las 10 mini-épocas estudiadas (el 100% de esta época). Figura propia.

1.3.2.6 TCSRI como marcador prodrómico de las alfa-sinucleinopatías

Tras el diagnóstico de TCSRI, una gran parte de los sujetos desarrollarán una EP, una DCLw o una AMS con el tiempo (Figura 6). Así, como vemos en la Figura 6, el 33% de los pacientes con TCSRI serán diagnosticados de EP, DCLw o AMS después de 5 años de seguimiento, el 75% después de 10 años y el 92% después de 14 años (77,94). De estos, el 45% serán diagnosticados de EP, el 55% de DCLw y el 5% de AMS. En el caso de los pacientes ya diagnosticados de EP, hasta un 20% explican una clínica compatible con TCSR antes de la aparición del parkinsonismo. Un 65% inician el TCSR antes que el deterioro cognitivo en los sujetos con DCLw, mientras que aproximadamente el 50% de los pacientes con AMS desarrollan el TCSR antes que los síntomas motores.

Figura 6. Tasas de supervivencia sin enfermedad neurológica según el momento del diagnóstico de TCSRI en una cohorte de 174 pacientes

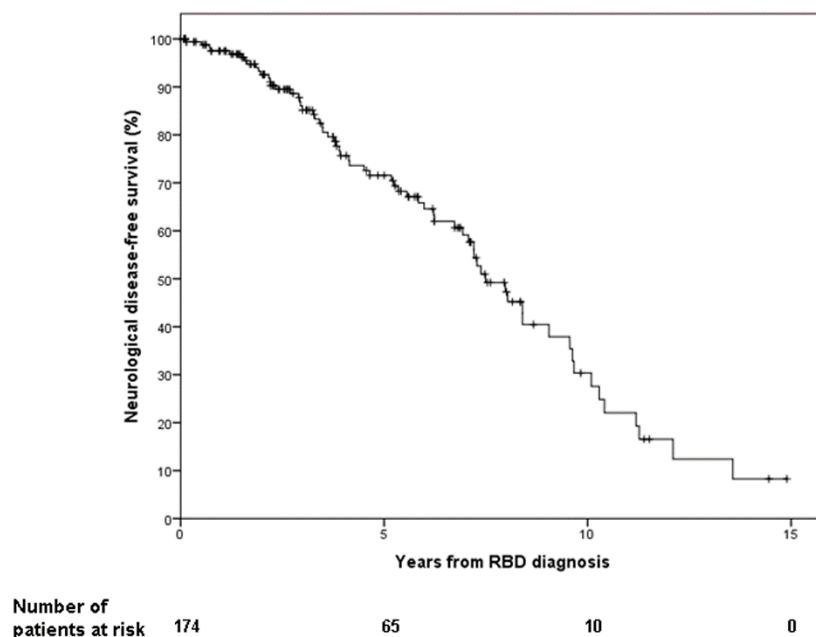


Figura de Iranzo A, Fernández-Arcos A, Tolosa E, Serradell M, Molinuevo JL, Valdeoriola F, et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. PLoS One. 2014;9(2):e89741 (94)

Por este motivo, el TCSRI no debe ser considerado una simple parasomnia ya que en realidad representa la fase prodrómica de una alfa-sinucleinopatía. Diversas evidencias apoyan esta afirmación. En primer lugar, al igual que ocurre en la EP y la DCLw, se ha descrito la presencia de alfa-sinucleína fosforilada en diferentes tejidos de sujetos con TCSRI. Así, en los pacientes con TCSRI se ha encontrado alfa-sinucleína en las glándulas submandibulares (sensibilidad 89%, especificidad del 100%), en las glándulas labiales menores (sensibilidad del 50%, especificidad del 97%), en el colon (sensibilidad del 24%,

especificidad del 100%) y en la piel (sensibilidad de 56-75%, especificidad del 100%) (95–99). Estudios más recientes que emplean la técnica de RT-QuIC (*Real-Time Quaking-Induced Conversion assay*), un sistema de amplificación de proteínas mal plegadas, han encontrado alfa-sinucleína en mucosa olfativa en el 44% de los pacientes con TCSRI (con una especificidad del 90%), en el líquido cefalorraquídeo en el 75-90% de los casos (con una especificidad del 90-98%) y en la piel en el 77% de los pacientes (con una especificidad del 98%) (99–102). Asimismo, en pacientes con TCSRI el estudio *post mortem* muestra abundantes cuerpos de Lewy en el sistema nervioso central. Por otro lado, los sujetos diagnosticados de TCSRI presentan con frecuencia otros síntomas o signos que también son comunes en las fases prodrómicas de las alfa-sinucleinopatías (Tabla 4). Entre ellos destaca el estreñimiento, la hiposmia, la depresión, la hipotensión ortostática, los déficits cognitivos leves asintomáticos, los signos motores sutiles sin claro parkinsonismo o la disfunción eréctil (66). También los pacientes con TCSRI presentan alteraciones en la neuroimagen como déficit dopaminérgico en el estriado o colinérgico en el córtex y acúmulo de hierro y activación microglial en la sustancia negra.

Tabla 4. Principales hallazgos patológicos en pacientes con TCSRI (66,103,104)	
1. Síntomas y signos clínicos	
Signos motores sutiles	
Hiposmia	
Disautonomía	
Estreñimiento	
Hipotensión ortostática	
Anormalidades sudomotoras	
Síntomas urinarios	
Disfunción eréctil	
Alteraciones neuropsicológicas: dominios visuoespacial, ejecutivo y memoria	
Depresión	
Apatía	
Ansiedad	
Alucinaciones menores	
2. Anormalidades electrofisiológicas	
Enlentecimiento en el EEG en la región frontal, temporal y occipital durante la vigilia y el sueño REM	
Disminución del patrón cíclico alternante durante el sueño	
Disminución de la variabilidad en la frecuencia cardíaca	
3. Anormalidades en la neuroimagen	
Reducción de la captación dopaminérgica presináptica estriatal en el DAT-SPECT	
Hiperecogenicidad de la sustancia negra en la ecografía transcraneal	
Aumento del contenido en hierro en la sustancia negra	

- Pérdida de la hiperintensidad dorsolateral de la sustancia negra en la RM (correspondiente al nigrosoma 1)
- Aumento de la activación de la microglía de la sustancia negra
- Hiperperfusión en la protuberancia, putamen e hipocampos
- Hipoperfusión del lóbulo frontal
- Hipometabolismo occipital y en regiones cerebelosas
- Reducción de las secuencias de intensidad sensibles a la neuromelanina en el complejo coeruleus/subcoeruleus en la RM
- Denervación colinérgica neocortical
- RM con alteraciones en:
 - Tronco del encéfalo
 - Ganglios basales (alteraciones del circuito estriado-tálamo-palidal)
 - Regiones corticales y subcorticales
 - Atrofia cerebelosa y signos del bollito o “*hot cross-bun sign*”
- Hipoperfusión del lóbulo frontal

4. Otras anomalías

- Reducción de la captación cardíaca del trazador en la gammagrafía cardíaca
- Alfa-sinucleína mal plegada en LCR, mucosa olfatoria y piel determinada por RT-QuIC
- Agregados de alfa-sinucleína fosforilada en las fibras nerviosas autonómicas de colon, glándulas salivares y piel determinados por inmunohistoquímica
- Reducción de la densidad intraepidérmica de las fibras nerviosas
- Presencia de variantes del gen GBA

EEG: electroencefalograma. DAT-SPECT: *dopamine transporter single photon emission computed tomography*. RM: resonancia magnética. LCR: líquido cefalorraquídeo. RT-QuIC: *Real-Time Quaking-Induced Conversion assay*. GBA: glucocerebrosidasa. Tabla adaptada de Miglis MG, Adler CH, Antelmi E, Arnaldi D, Baldelli L, Boeve BF, et al. Biomarkers of conversion to α -synucleinopathy in isolated rapid-eye-movement sleep behaviour disorder. *Lancet Neurol.* 2021;20(8):671–684 (103).

1.3.3 Factores epidemiológicos

Se han descritos diversos factores de riesgo asociados sobre todo a la EP. Entre los factores epidemiológicos que se han relacionado con un incremento del riesgo de padecer EP destacan: género masculino, familiares de primer grado afectados de EP, antecedentes de traumatismos craneoencefálicos y exposición a pesticidas y disolventes (6,105,106). Por su parte, el consumo de cafeína y nicotina, la realización de actividad física y altos niveles séricos de urato en hombres se han relacionado con una reducción del riesgo de EP (6,106–108).

1.3.4 Factores genéticos

Los factores genéticos se han estudiado principalmente para la EP. Aunque el 90% de los sujetos con EP se consideran esporádicos, se conocen algunas formas familiares monogénicas, entre las que se incluyen alteraciones en los genes SNCA (que codifica la proteína alfa-sinucleína), VPS35, parkina o PINK1 (109,110). También se conocen algunas mutaciones patológicas que se asocian a un aumento de riesgo de EP, con penetrancia variable. Entre estas mutaciones destacan las del gen LRRK2 y el gen de glucocerebrosidasa (GBA), siendo este último también un factor de riesgo para la DCLw (111,112).

1.3.5 Otros marcadores prodrómicos clínicos

Más allá del TCSR y la hiposmia, es frecuente encontrar otros marcadores clínicos en las fases prodrómicas de las alfa-sinucleinopatías (26).

Los síntomas disautonómicos pueden estar entre las manifestaciones más tempranas de las alfa-sinucleinopatías, probablemente por la afectación precoz del nervio vago y de otras estructuras periféricas. La hipotensión ortostática puede ser un síntoma frecuente, apareciendo generalmente como sensación de desvanecimiento o síncope al incorporarse. Se diagnostica comprobando una caída de la presión arterial sistólica ≥ 20 mm Hg y diastólica ≥ 10 mm de Hg con la bipedestación. El estreñimiento, la urgencia miccional, el vaciamiento incompleto de la vejiga o la disfunción eréctil en hombres son síntomas que también se han descritos en las fases prodrómicas de las alfa-sinucleinopatías (113).

En la fase prodrómica de la DCLw y de la EP pueden aparecer cambios cognitivos, que se denominan “asintomáticos” dado que generalmente pasan desapercibidos para el paciente y los familiares y no tienen repercusión en el funcionamiento del paciente. Se detectan en los estudios neuropsicológicos dirigidos, que demuestran alteraciones leves de diferentes dominios, principalmente en la función ejecutiva y visuoespacial, la

atención y la memoria verbal (114). Estos predisponen a desarrollar un deterioro cognitivo leve y luego demencia.

En la etapa prodrómica de la DCLw los pacientes pueden presentar alucinaciones y cuadros confusionales reversibles tras una infección u hospitalización.

La ansiedad y la depresión, así como la somnolencia diurna excesiva, también son marcadores prodrómicos, aunque muy poco específicos dado que son frecuentes en la población general con edad avanzada.

Los síntomas motores son el núcleo principal de los criterios diagnósticos de las diferentes alfa-sinucleinopatías. No obstante, antes de que la rigidez y la bradicinesia sean lo suficientemente prominentes para permitir el diagnóstico de parkinsonismo, los pacientes pueden presentar signos motores sutiles que progresan con el tiempo. Entre estos signos, estudiados sobre todo en población de riesgo (principalmente en pacientes con TCSRI), destacan los cambios en la voz o la expresión facial, la bradicinesia leve de una extremidad, la rigidez y la disminución del braceo en la marcha (115). Así, alteraciones leves del *finger tapping* (movimientos repetitivos y rápidos de golpeteo de los dedos índice y pulgar de la mano) aparecen años antes del desarrollo de la EP.

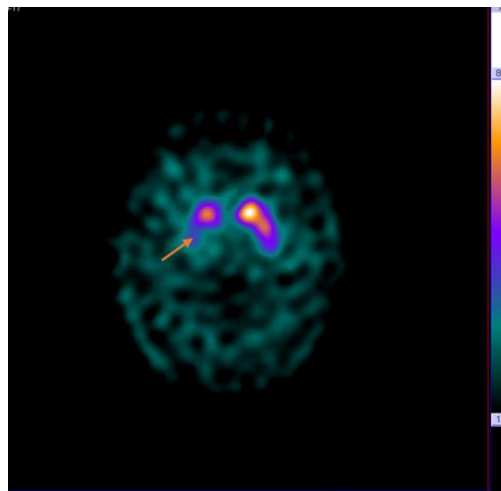
1.3.6 Marcadores de neuroimagen

El SPECT cerebral con transportador de la dopamina (DAT-SPECT) es una prueba de neuroimagen funcional que estima el contenido de dopamina en el sistema nigroestriatal. Para ello se estudia la captación de un ligando (generalmente se emplea el I-FP-CIT) con afinidad por el transportador de dopamina a nivel de los núcleos caudado y putamen de cada hemisferio. Su hipocaptación indica un déficit dopaminérgico presináptico del sistema nigroestriatal, que constituye el sustrato fisiopatológico del parkinsonismo en las alfa-sinucleinopatías.

Aunque el diagnóstico de las alfa-sinucleinopatías se basa en criterios clínicos, la anormalidad del DAT-SPECT apoya su diagnóstico y es de utilidad para diferenciarlas de otras patologías como la enfermedad de Alzheimer, el parkinsonismo vascular y farmacológico y el temblor esencial, en los que el DAT-SPECT es normal (116).

En cuanto a la anormalidad del DAT-SPECT como marcador prodrómico de las alfa-sinucleinopatías, es conocido que la alteración de este puede aparecer en fases muy precoces e incluso en fases prodrómicas de la enfermedad. Se ha visto que hasta el 40-50% de los pacientes con TCSRI presentan una alteración significativa en DAT-SPECT (Figura 7) (117). Este déficit también se ha descrito en pacientes sin parkinsonismo con hiposmia idiopática (118).

Figura 7. DAT-SPECT de un paciente con TCSRI e hiposmia



DAT-SPECT alterado por una hipocaptación putaminal derecha (señalado con flecha naranja). Se trata de uno de los pacientes incluidos en esta tesis, diagnosticado de TCSRI. Figura propia.

Otro hallazgo de neuroimagen frecuente, especialmente en la EP, es la hiperecogenicidad de la sustancia negra, estudiada mediante ultrasonidos. Está presente en el 90% de los pacientes con EP, aunque también en el 10% de los sujetos sanos. También se encuentra en un 35-50% de los sujetos con TCSRI (119,120).

Se han descritos cambios en la RM cerebral de pacientes en estadios prodrómicos de las alfa-sinucleinopatías. Así, en un estudio mediante RM cerebral llevado a cabo en pacientes con TCSRI, se objetivó que el 80% de los que convirtieron a una AMS presentaban hallazgos típicos en la neuroimagen (atrofia del cerebelo, el ribete putaminal hiperintenso o el signo del bollito o *hot cross bun* en la protuberancia) en fases premotoras (antes de convertir a AMS) (121).

En estudios realizados con PET cerebral, también en pacientes con TCSRI, se ha demostrado una activación de la microglía, lo que implica neuroinflamación, en la

sustancia negra, de forma análoga a lo que ocurre en los pacientes con EP y DCLw clínicamente manifiesta (122).

Por su parte, en la EP y en la DCLw encontramos una reducción de la captación de MIBG en la gammagrafía cardiaca, debido a la afectación del sistema nervioso periférico. Esta alteración también aparece en fases prodrómicas de las alfa-sinucleinopatías. Así, Miyamoto *et al.* describieron una reducción marcada en la captación cardiaca de MIBG en los pacientes con TCSRI, que está presente en la misma magnitud que en los pacientes con EP (123). Esta afectación no está presente en los pacientes con AMS.

1.4. Criterios de investigación para la enfermedad de Parkinson prodrómica de la *Movement Disorder Society*

Se han propuesto unos criterios en el ámbito de la investigación para el diagnóstico de la EP prodrómica y la DCLw prodrómica (19,107,124). Estos criterios tienen como objetivo seleccionar una población con alto riesgo de desarrollar EP o DCLw, en base a la presencia de diferentes marcadores prodrómicos y factores de riesgo.

Así, la *Movement Disorder Society* (MDS) desarrolló en 2015 y actualizó en 2019 un método para estimar la probabilidad de que un sujeto tenga una EP prodrómica (107,124). Está basado en datos epidemiológicos y clínicos de los diferentes factores de riesgo y marcadores prodrómicos de la EP. Se asigna un cociente de probabilidad o *likelihood ratio* (LR) positivo (LR+) o negativo (LR-) para cada factor de riesgo y marcador prodrómico conocido, en función de su especificidad y sensibilidad. No todos los marcadores prodrómicos ni factores de riesgo tienen la misma relevancia. A mayor LR+, mayor es el riesgo que un marcador o factor de riesgo confiere para la EP prodrómica. El TCSRI confirmado mediante V-PSG y el déficit dopaminérgico estudiado mediante DAT-SPECT son los marcadores con mayor LR. En cambio, otros marcadores o factores de riesgo como el género masculino, la ausencia de consumo de cafeína o la depresión tienen LR bajos (Tabla 5). Cabe destacar que en el caso del TCSRI, los criterios de investigación de la MDS confieren un LR+ bajo (de 2,8) si el diagnóstico se basa únicamente en cuestionarios, sin confirmación mediante V-PSG.

Tabla 5. LRs de los diferentes factores de riesgo y marcadores prodrómicos de la EP

	LR+	LR-
Factores de riesgo		
Género masculino	1,2 (masculino)	0,8 (femenino)
Exposición regular a pesticidas	1,5	NA
Exposición ocupacional a disolventes	1,5	NA
No consumo de cafeína	1,35	0,88
Tabaco		
Fumador actual	NA	0,51
Nunca fumador	1,2	NA
Exfumador	NA	0,91
Familiar de primer grado con EP	2,5	NA
Hipercogenecidad de la sustancia negra	3,4	0,38
Diabetes mellitus tipo 2	1,5	0,97
Inactividad física	1,3	0,91
Bajos niveles de urato en plasma	1,8 (en hombres)	0,88 (en hombres)
Marcadores prodrómicos		
TCSR confirmado por V-PSG	130	0,65
TCSR posible (evaluado por cuestionarios)	2,8	0,89
Alteración dopaminérgica en el DAT-SPECT	43,3	0,66
Signos motores sutiles	9,6	0,55
Hiposmia	6,4	0,40
Estreñimiento	2,5	0,82
Somnolencia diurna excesiva	2,7	0,86
Hipotensión ortostática neurógena confirmada	18,5	0,88
Hipotensión ortostática sintomática (no confirmada)	3,2	0,80
Disfunción eréctil	3,4 (en hombres)	0,87 (en hombres)
Disfunción urinaria	2,0	0,90
Depresión (± ansiedad)	1,6	0,88
Déficit cognitivo asintomático	1,8	0,88

NA: no aplicable. LR: cociente de probabilidad o *likelihood ratio*. Si el sujeto tiene el factor o marcador de riesgo, se ha de utilizar el LR+ (segunda columna). Si no tiene el factor de riesgo/marcador, se emplea el LR- (tercera columna). Los portadores de las mutaciones genéticas (GBA, LRRK2) tienen diferentes LR en función de la edad y el tipo de mutación, no recogidos en esta tabla. Tabla adaptada de Heinzel S, Berg D, Gasser T, Chen H, Yao C, Postuma RB; MDS Task Force on the Definition of Parkinson's Disease. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2019;34(10):1464-1470 (107).

La combinación de los diferentes LR permite calcular la probabilidad de un individuo de tener una EP prodrómica. De acuerdo con los criterios de investigación de la MDS, hablamos de EP prodrómica probable cuando la combinación de los diferentes LR resulta en una probabilidad $\geq 80\%$. Un individuo tiene una EP prodrómica probable cuando la multiplicación de todos los LR del sujeto supera el LR requerido para su edad, según lo recogido en la Tabla 6. La MDS dispone de una calculadora su página web que estima la probabilidad calculada exacta.

Tabla 6. LRs requeridos para la EP prodrómica en función de la edad, según la MDS

Edad	LR total requerida para la EP prodrómica probable
50-54	1000
55-59	515
60-64	300
65-69	180
70-74	155
75-79	110
≥80	95

El LR total se calcula multiplicando todos los LR de un sujeto. Tabla adaptada de Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1600–1611 (124).

Estos criterios han sido validados en la población general y en cohortes de riesgo para la EP (66,125–129), aunque la mayoría de los estudios no han valorado la presencia de TCSRI con V-PSG ni practicado un DAT-SPECT.

En una cohorte prospectiva en la población general de Bruneck (Italia) se evaluó el poder predictivo de estos criterios (125,129). Se aplicaron a 539 adultos entre 55-94 años sin evidencia de enfermedades neurodegenerativas manifiestas y se evaluó la incidencia de la EP a los 3, 5 y 10 años de seguimiento. Se detectaron 12 casos (2,2%) de EP prodrómica al inicio del estudio. La especificidad de los criterios de la MDS para la EP prodrómica fue del 99% con una sensibilidad de 67% a los 3 años de seguimiento. La especificidad permaneció estable al aumentar el tiempo de seguimiento aunque la sensibilidad disminuyó al 55% a los 5 años y al 35% a los 10 años. El valor predictivo positivo, por su parte, fue más alto conforme avanzaba el seguimiento del 40%, 60% y 78% a los 3, 5 y 10 años respectivamente (125).

Por su parte, Pilotto *et al.* (126) aplicaron estos criterios prodrómicos a dos grandes cohortes: la cohorte del estudio PRIPS en la población general (715 sujetos) y la cohorte del estudio TREND en sujetos con factores de riesgo de EP, reclutados por la presencia de TCSR posible (sin confirmación con V-PSG), depresión y/o hiposmia (650 pacientes). Encontraron que la especificidad de los criterios de investigación para la EP prodrómica de la MDS era alta (>98%), pero con baja sensibilidad (TREND, 30%; PRIPS, 14%), ya que la mayoría de los pacientes que desarrollaron la EP no cumplían criterios de EP prodrómica al inicio del estudio.

Skorvanek *et al.* estudiaron, aplicando los criterios prodrómicos de la MDS, la prevalencia de la EP prodrómica en 100 pacientes en los que se llevó a cabo una colonoscopia por motivos médicos (128). Encontraron una prevalencia de EP prodrómica del 5%, sugiriendo una incidencia mayor en los sujetos que se someten a colonoscopia que en la población general adulta. Los marcadores prodrómicos más frecuentes en esta cohorte fueron el estreñimiento (40%), la presencia de signos motores sutiles (39%) y la hiposmia (37%).

Se ha de tener en cuenta que en estas cohortes no se evaluaron los marcadores prodrómicos con mayor LR+ como son la presencia de TCSR confirmado mediante V-PSG y la alteración del DAT-SPECT, lo que podría explicar la baja sensibilidad.

También se han aplicados estos criterios de investigación en pacientes con TCSRI (66,127). Así, en una cohorte de 121 pacientes (reclutados en Montreal, Canadá) afectados de TCSRI confirmado mediante V-PSG se encontró una sensibilidad del 81,3% y una especificidad del 67,9% para la conversión a EP/DCLw a los 4 años de seguimiento (127). Aquellos que cumplían criterios de EP prodrómica al inicio tuvieron una conversión significativamente más rápida a EP y a DCLw (4,8 frente a 9,1 años; $P < 0,001$). Cabe destacar que en este estudio no se evaluó el DAT-SPECT.

Por tanto, los criterios prodrómicos de la MDS proporcionan un marco práctico para el cálculo del riesgo prodrómico de la EP. La sensibilidad de estos es mayor cuando se aplican sobre población de alto riesgo para EP, como pacientes con TCSRI.

En el caso de la DCLw, aunque en el 2020 se publicaron los criterios de investigación para el diagnóstico de la fase prodrómica (19), no se han desarrollado unos criterios detallados con diferentes LR de forma análoga a lo establecido para la EP. Tampoco existen para la AMS.

1.5. Relevancia de los biomarcadores prodrómicos de las alfa-sinucleinopatías

La EP y la DCLw son enfermedades neurodegenerativas frecuentes englobadas en el marco de las alfa-sinucleinopatías. Hoy en día, no existen fármacos que permitan frenar o enlentecer el curso de la enfermedad, disponiendo tan solo de tratamientos sintomáticos. Por ello, en los últimos años hay un interés cada vez mayor en la búsqueda de fármacos que modifiquen la progresión de la enfermedad.

A la hora de realizar futuros ensayos clínicos con fármacos neuroprotectores es importante escoger bien los candidatos a incluir. Lo ideal sería seleccionar una población en estadios muy precoces de la enfermedad y, por tanto, en la que podamos realizar una mayor acción preventiva. Es ahí donde juegan un papel fundamental los marcadores prodrómicos, ya que nos permiten seleccionar sujetos que todavía no han desarrollado los síntomas más invalidantes como los motores y los cognitivos. No obstante, la sensibilidad y especificidad de los marcadores prodrómicos es muy variable. Así, un marcador altamente específico es el TCSRI dado que, irremediablemente, muchos de los sujetos afectados de esta parasomnia terminarán desarrollando tarde o temprano una EP, DCLw o AMS. Sin embargo, desde que un sujeto es diagnosticado del TCSRI hasta que convierte a una sinucleinopatía clínicamente manifiesta, pueden pasar desde pocos meses hasta más de 15 años (la progresión es del 6% por año) (94). A la hora de incluir estos pacientes en ensayos clínicos, interesa que sean sujetos con riesgo de conversión a corto plazo, es decir, aquellos que convertirán en pocos años y no en una década. Por ello, es fundamental la búsqueda de marcadores de conversión a corto plazo.

Por otro lado, a la hora de llevar a cabo un ensayo clínico, será de interés tener marcadores de progresión de la enfermedad, que nos ayuden a monitorizar los resultados de las terapias. Es primordial, por tanto, conocer qué marcadores prodrómicos progresan con el tiempo y cuáles se mantienen estables desde el inicio.

Por último, es importante poder identificar marcadores de fenoverción que nos permitan predecir a qué enfermedad evolucionarán los pacientes con una alfa-sinucleinopatía prodrómica. De los pacientes diagnosticados de TCSRI, el 45% desarrollará EP, el 55% DCLw y el 5% AMS (94). Son patologías con una evolución y un pronóstico diferentes; la AMS tiene un curso más agresivo y con escasa respuesta a los

tratamientos sintomáticos y en la DCLw predomina la pérdida de las capacidades cognitivas. Explicar a los pacientes el posible curso de su enfermedad ayuda a los mismos a tomar decisiones sobre su futuro cuando están en plena capacidad de hacerlo.

En relación con las posibles terapias modificadoras de las alfa-sinucleinopatías, es de interés investigar moléculas que actúen sobre los diferentes procesos que parecen estar implicados en la fisiopatología de la enfermedad, como la neuroinflamación, los depósitos de hierro o los depósitos de alfa-sinucleína. En la actualidad se han llevado a cabo ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales contra la alfa-sinucleína (el cinpanemab y prasinezumab) en fases tempranas de pacientes con EP de reciente diagnóstico (130,131). Los ensayos no evidenciaron beneficios de estos fármacos en comparación con el placebo respecto a medidas clínicas (progresión de los síntomas motores), de imagen o de calidad de vida. No obstante, hasta ahora los ensayos se han realizado en población con EP clínicamente manifiesta; se desconoce el efecto de estos fármacos sobre pacientes en estadios más precoces de la enfermedad (en población con TCSRI o HI, por ejemplo).

En resumen, las alfa-sinucleinopatías, constituidas por la EP, la DCLw y la AMS, son un grupo de enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por la presencia de parkinsonismo y/o demencia secundarias a la pérdida neuronal y al depósito de alfa-sinucleína en diferentes estructuras encefálicas y en el sistema periférico autonómico. La mayoría de los pacientes que las padecen presentan una fase prodrómica, en la que los síntomas y signos no motores y no cognitivos preceden en años al inicio del parkinsonismo y del deterioro cognitivo. Identificar a sujetos con una alfa-sinucleinopatía prodrómica es fundamental para seleccionar una población ideal para su inclusión en ensayos clínicos con fármacos modificadores de la enfermedad. Entre los marcadores prodrómicos, destacan el TCSRI, una parasomnia altamente específica de alfa-sinucleinopatía, y la hiposmia, que es muy frecuente entre los pacientes con EP y DCLw, pero poco específica. Esta tesis se centra en el estudio de la hiposmia y del TCSRI como marcadores prodrómicos de las alfa-sinucleinopatías.

2. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

Trabajo 1

1. Los criterios de investigación de la *Movement Disorder Society* para la enfermedad de Parkinson prodrómica son capaces de identificar individuos con hiposmia idiopática que están en la fase prodrómica de la enfermedad de Parkinson.
2. Los pacientes con hiposmia idiopática que tienen marcadores de las alfa-sinucleinopatías (como el trastorno de conducta durante el sueño REM) desarrollaran con el tiempo la enfermedad de Parkinson.

Trabajo 2

3. En los pacientes con trastorno de conducta durante el sueño REM idiopático, la presencia de hiposmia predice la conversión a corto plazo a una alfa-sinucleinopatía clínicamente manifiesta.
4. En los pacientes con trastorno de conducta durante el sueño REM idiopático, la presencia de hiposmia no nos ayuda a distinguir la alfa-sinucleinopatía subyacente.
5. En los pacientes con trastorno de conducta durante el sueño REM idiopático, la hiposmia no empeora con el tiempo.

3. OBJETIVOS

OBJETIVOS

Trabajo 1

1. Calcular la probabilidad de la enfermedad de Parkinson prodrómica, de acuerdo con los criterios de investigación de la *Movement Disorder Society*, en sujetos con hiposmia idiopática.
2. Valorar la conversión a enfermedad Parkinson y otras alfa-sinucleinopatías en los pacientes con hiposmia idiopática.

Trabajo 2

3. Determinar si en los pacientes con trastorno de conducta durante el sueño REM idiopático la hiposmia es un marcador de conversión a corto plazo hacia una alfa-sinucleinopatía clínicamente manifiesta.
4. Determinar si en los pacientes con trastorno de conducta durante el sueño REM idiopático la presencia de hiposmia identifica la futura conversión a una alfa-sinucleinopatía específica.
5. Determinar si la hiposmia de pacientes con el trastorno de conducta durante el sueño REM idiopático empeora con el tiempo.

4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

Trabajo 1

Prodromal Parkinson disease in patients with idiopathic hyposmia

Paula Marrero-González, Alex Iranzo, David Bedoya, Mónica Serradell, Aida Niñerola-Baizán, Andrés Perissinotti, Carles Gaig, Isabel Vilaseca, Isam Alobid, Joan Santamaría, Joaquim Mullol.

Journal of Neurology. 2020. 267(12):3673-3682

DOI: 10.1007/s00415-020-10048-6

Factor de impacto (JRC 2020): 4.849

Cuartil (JRC 2020): 1^{er} cuartil

RESUMEN

Introducción. La hiposmia idiopática (HI) es un marcador prodrómico de la enfermedad de Parkinson (EP). Sin embargo, la HI es un hallazgo común en la población general adulta y solo una minoría de ellos desarrollarán una EP. Identificar a los sujetos con HI que están en la fase prodrómica de la EP podría ayudar a seleccionar la población de riesgo en la que aplicar tratamientos neuroprotectores, cuando estén disponibles.

Objetivos. Identificar la EP prodrómica entre sujetos con HI usando los criterios de investigación para la EP prodrómica de la *Movement Disorder Society* (MDS).

Métodos. Aplicamos los criterios de investigación para la EP prodrómica de la MDS en 25 pacientes consecutivos mayores de 50 años que consultaron por pérdida de olfato y fueron diagnosticados de HI, y en 18 controles sanos. Se investigó la presencia de factores de riesgo y marcadores prodrómicos de la EP en todos los participantes, incluyendo el trastorno de conducta durante el sueño REM (TCSR) confirmado mediante video-polisomnograma y la disfunción dopaminérgica nigroestriatal estudiada mediante DAT-SPECT. Después de un seguimiento de $4,7 \pm 2,2$ años, los participantes fueron reevaluados para investigar si habían sido diagnosticados de EP, DCLw o AMS.

Resultados. La probabilidad de EP prodrómica fue mayor en los pacientes con HI que en los controles ($19,45 \pm 34,9\%$ vs. $1,74 \pm 4,48\%$; $p = 0,019$). Cuatro (16%) pacientes con HI cumplieron criterios de EP prodrómica, sobrepasando el 80% de esta probabilidad (99,8%, 99,5%, 88,3%, 86,4%). Tres (12%) pacientes con HI tenían un TCSR y cuatro (16%) un DAT-SPECT patológico. Al final del seguimiento, un (4%) paciente con HI, que tenía TCSR inicialmente y una probabilidad de EP prodrómica del 86,4%, desarrolló EP. Todos los controles, en cambio, permanecieron libres de enfermedad.

Conclusiones. La EP prodrómica es poco frecuente entre los pacientes con HI. Los criterios de investigación para la EP prodrómica de la MDS son útiles para identificar a un subgrupo de pacientes con HI y alto riesgo de desarrollar EP, especialmente si se investiga la presencia de TCSR mediante video-polisomnograma y el déficit dopaminérgico mediante DAT-SPECT.



Prodromal Parkinson disease in patients with idiopathic hyposmia

Paula Marrero-González¹ · Alex Iranzo¹ · David Bedoya² · Mònica Serradell¹ · Aida Niñerola-Baizán³ · Andrés Perissinotti³ · Carles Gaig¹ · Isabel Vilaseca⁴ · Isam Alobid^{2,4} · Joan Santamaría¹ · Joaquim Mullo²

Received: 17 May 2020 / Revised: 1 July 2020 / Accepted: 2 July 2020 / Published online: 16 July 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Abstract

Background Idiopathic hyposmia (IH) is a prodromal marker of Parkinson disease (PD). However, IH is common in the general population and only a minority will develop PD. Identification of individuals with IH at prodromal stage of PD would serve to select them to implement neuroprotective agents, when available.

Objective To identify prodromal PD in IH patients using the Movement Disorders Society (MDS) research criteria for prodromal PD.

Methods We applied the MDS research criteria for prodromal PD to 25 consecutive patients older than 50 years who were self-referred for smell loss and had IH, and to 18 controls. A number of risk and prodromal PD markers were assessed in all participants including REM sleep behavior disorder (RBD) by video-polysomnography and nigrostriatal dopaminergic dysfunction by DAT-SPECT. After follow-up of 4.7 ± 2.2 years, participants were re-assessed to look for incident PD.

Results Prodromal PD probability was higher in patients than in controls ($19.45 \pm 34.9\%$ versus $1.74 \pm 4.48\%$; $p = 0.019$). Four (16%) patients met the criteria of prodromal PD surpassing 80% probability (99.8%, 99.5%, 88.3%, 86.4%). Three (12%) patients had RBD and four (16%) abnormal DAT-SPECT. At the end of follow-up, one (4%) IH patient who had RBD and baseline prodromal PD probability of 86.4% developed PD, while all controls remained disease free.

Conclusions Prodromal PD is infrequent among IH patients. MDS research criteria for prodromal PD are useful to identify a subgroup of IH patients at high risk of PD when RBD is assessed by video-polysomnography and nigrostriatal dopamine deficiency with DAT-SPECT.

Keywords Parkinson disease · Prodromal Parkinson disease · Idiopathic hyposmia · Movement Disorders Society Research criteria for prodromal Parkinson disease · REM sleep behavior disorder

Introduction

Parkinson disease (PD) is a neurodegenerative disease affecting 1% of individuals over the age of 60 years [1–3]. PD has a premotor stage where non-motor features (e.g., smell loss, REM sleep behavior disorder—RBD, constipation) precede the onset of parkinsonism by several years leading to the concept of prodromal PD [4–6]. Identification of individuals at prodromal PD offers the possibility to test neuroprotective agents with the goal to delay or halt the neurodegenerative process before the onset of parkinsonism.

There is strong evidence that hyposmia can be present in prodromal PD. Smell deficit occurs in 70–90% of the PD patients and commonly antedates the onset of motor symptoms by several years [7–12]. Prospective studies in the general population and in cohorts at risk for PD (e.g., RBD) showed that hyposmia is a predictor of PD [13–19].

✉ Alex Iranzo
airanzo@clinic.cat

¹ Center for Sleep Disorders, Neurology Service, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, CIBERNED: CB06/05/0018-ISCH, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain

² Rhinology Unit and Smell and Taste Clinic, Otorhinolaryngology Service, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, CIBERES, Barcelona, Catalonia, Spain

³ Nuclear Medicine Department, Hospital Clínic Barcelona and Biomedical Research Networking Center of Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine (CIBER-BBN), Barcelona, Spain

⁴ Otorhinolaryngology Service, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, CIBER Enfermedades Respiratorias, Bunyola, Barcelona, Spain

However, smell loss is relatively common in older adults [20, 21] and only a minority of them will develop PD [14–16, 22, 23]. As hyposmia is a sensitive but not a specific marker of latent PD, it would be helpful to find a strategy to identify those individuals with IH who are at prodromal PD for the enrolment in future neuroprotective trials.

The Movement Disorder Society (MDS) developed a method to estimate the probability that an individual has prodromal PD [24, 25]. It is based on the epidemiological and clinical data of the effects of the different established risks (e.g., male gender, non-smoking status) and prodromal (e.g., hyposmia, RBD) markers of PD. A likelihood ratio (LR) is assigned to each risk factor and prodromal marker RBD diagnosed by video-polysomnography and nigrostriatal dopamine deficiency assessed by neuroimaging are the markers with highest positive LR. The combination of the LR serves to calculate the probability of having prodromal PD in an individual. According to the MDS research criteria, probable prodromal PD is defined as a probability $\geq 80\%$. The criteria have been validated in the general population and in cohorts at risk for PD such as RBD [26–31].

We hypothesized that the MDS research criteria for prodromal PD is able to identify individuals with idiopathic hyposmia (IH) that are at the premotor phase of PD. To address this issue, we calculated the probability of prodromal PD, according to the MDS research criteria, in subjects who sought medical consultation at our institution for smell loss and were diagnosed as having IH.

Methods

Participants

This prospective study comprised a cohort of 25 consecutive subjects seeking medical consultation for olfactory loss who were diagnosed with IH at the Smell and Taste Clinic of the Otorhinolaryngology Service in the Hospital Clinic Barcelona, Spain, from February 2012 to March 2019. Inclusion criteria were age older than 50 years and the absence of PD or other neurological diseases linked to smell impairment (e.g., Alzheimer disease, dementia with Lewy bodies, stroke, brain tumor).

Diagnosis of IH required: (1) chronic subjective complaint of smell loss, (2) impaired smell test, (3) exclusion of causes known to be associated with olfactory dysfunction (e.g., congenital anosmia, severe head trauma, upper respiratory tract infection, acute or chronic rhinosinusitis, allergic rhinitis, nasal surgery, nasal fracture, use of drugs associated with smell loss), (4) normal otorhinolaryngologist exam including nasal endoscopy, (5) normal sinonasal CT scan, (6) normal brain MRI, and (7) smell loss unresponsiveness to short-term intranasal or oral corticosteroids treatment.

Odor detection, recognition/memory and identification functions were examined through the Barcelona Smell Test 24 (BAST-24), a validated smell test in the Spanish population that comprises normative data [32]. BAST-24 was administered in a quiet, noise-isolated and well-ventilated room, with controlled humidity and temperature. The BAST-24 evaluates 24 different odors familiar to the Spanish population. BAST-24 is a rapid and easy-to-administer test where each odorant jar is positioned at 1 cm below the nose, and after being exposed for 5 s patients are asked to answer to the three following questions for each of the smell domains: 1st) “did you smell something?” for smell detection; 2nd) “did you recognize/remember this odor?” for smell recognition/memory; and 3rd) “which of these four odors did you smell?” for smell identification in a forced-choice format. Detection, recognition/memory and identification scores are the percentage of correct answers. Scores range from 0 to 100% and in each domain a higher percentage entails a better olfactory function. According to normative data, smell dysfunction is defined as either a score $< 90\%$ in detection, $< 70\%$ in recognition/memory or $< 50\%$ in identification [32].

Baseline assessment of the probability of prodromal PD

Patients diagnosed with IH at Smell and Taste Clinic were referred to our Neurology Service where a neurologist ruled out the presence of a neurological disease through clinical history and neurological examination, and the risk and prodromal markers of PD were assessed by a semi-structured interview and ancillary tests.

In patients, the clinical interview included the evaluation of the following demographic, environmental and lifestyle established risk factors for PD: male sex, occupational exposure to solvents, regular exposure to pesticides, caffeine non-use, nonsmoking status, first-degree relative with PD, diabetes mellitus type-II and physical inactivity [4, 5, 24, 25].

The following prodromal PD markers were examined:

REM sleep behavior disorder (RBD) This parasomnia was evaluated through a detailed clinical history with the patient and bed partner plus nocturnal video-polysomnography. Diagnosis of RBD was made according to the American Academy of Sleep Medicine criteria [33]. Tonic, phasic and “any” (either tonic or phasic) electromyographic activity in REM sleep was scored manually by a trained neurologist (PM-G) in the mentalis and in the right and left flexor digitorum superficialis in 3-s mini-epochs following the SINBAR method [34]. The electromyographic activity in REM sleep was considered excessive when this activity was $> 32\%$ [34]. In patients in whom REM sleep was not achieved in the video-polysomnographic study, the evaluation of probable RBD was estimated by clinical history.

Abnormal dopamine transporter single photon emission computed tomography (DAT-SPECT) in the striatum DAT-SPECT methodology and quantitative analyses have been described in detail elsewhere [35]. Briefly, DAT-SPECT was performed with a double-headed gamma camera (E-CAM, Dual, Siemens Medical System, Erlangen, Germany) after intravenous administration of ^{123}I -FP-CIT (DatSCAN, GE Healthcare, Eindhoven, the Netherlands). A standardized quantification method was applied, calculating specific binding ratios (SBR) for the left and right putamen and for the left and right caudate nucleus. A SBR was considered abnormal when the value was ≤ 2 SDs of the mean of the SBR values measured in 20 healthy controls older than 60 years from our database. A DAT-SPECT study was considered to be abnormal when at least one of the four nuclei had reduced SBR [35]. Quantitative analyses performed at Nuclear Medicine Service (AN-B) were blinded to the nature of the study.

Subthreshold parkinsonism This was defined when the motor section of the Movement Disorder Society Unified PD Rating Scale (MDS-UPDRS-III) score was > 6 points excluding postural and action tremor [25, 36].

Dysautonomic features Symptomatic orthostatic hypotension was documented when subjects reported lightheadedness or dizziness upon standing up and there was a sustained decrease in systolic blood pressure of ≥ 20 mmHg or diastolic blood pressure of ≥ 10 mmHg after standing within 3 min of postural change from supine position [37]. Constipation was assessed by Rome III diagnostic criteria [38]. Urinary dysfunction and erectile dysfunction were classified as present or absent by clinical history.

Excessive daytime somnolence Hypersomnia was defined when the Epworth sleepiness scale score was ≥ 10 [39].

Global cognitive deficit This was examined by clinical history and the Montreal Cognitive Assessment test, where a score below 21 points was considered abnormal according normative data in the Spanish population [40, 41].

Depression This feature was diagnosed using clinical history and DSM-V criteria [42].

For comparisons, we used existing data from a group of 18 age matched healthy controls older than 50 years that participated in previous studies at our institution [35]. They were different controls from those 20 who underwent DAT-SPECT to obtain normative values. These 18 controls were friends and non-blood relatives of patients followed in our sleep disorder center. The following risk and prodromal PD markers had been evaluated in all these 18 controls: male sex, first-degree relatives with PD, RBD confirmed by video-polysomnography [33, 34], abnormal dopaminergic binding in the putamen and caudate nucleus determined by DAT-SPECT [35], symptomatic orthostatic hypotension by clinical history and quantitative evaluation of supine and standing blood pressure drop [37], olfactory dysfunction by the Spanish-language version of the 40-item University of

Pennsylvania Smell Identification Test [43], subthreshold parkinsonism assessed by MDS-UPDRS-III [36], constipation by Rome III diagnostic criteria [38], cognitive impairment determined by clinical history and the Montreal Cognitive Assessment [40] and depression using clinical history and DSM-V criteria [42].

In IH patients and controls, we calculated LR for prodromal PD according to the updated MDS Research Criteria, incorporating all available risk factors and prodromal markers that were assessed in the current study, as previously described [25]. Probable prodromal PD was defined as likelihood $> 80\%$ [24, 25].

Follow-up assessment

All IH patients and controls had subsequent follow-up visits at the Neurology Service. They were re-assessed in-person between September and November 2019 to evaluate the emergence of PD [3] or any other neurodegenerative disease according to established criteria.

The study was approved by the local ethics committee of our institution and written informed consent was obtained from all participants.

Statistical analyses

Descriptive data are reported as mean, standard deviation, number and percentage. Comparisons of variables between patients and controls were done with χ^2 test, Student *t* test and Mann–Whitney *U* test, as appropriate. All analyses were done with SPSS version 25.0 for Windows (SPSS, Inc). *p* values < 0.05 were considered to be significant.

Results

Baseline assessment

Patients with IH were nine (36.0%) men and 16 (64.0%) women with a mean age of 66.8 ± 7.4 (range 53–79) years at the time of presentation at our center. There were no differences between patients and controls in age (66.8 ± 7.4 versus 69.5 ± 6.8 ; $p = 0.222$) but the proportion of men was lower in patients than in controls (36.0% versus 72.2%; $p = 0.022$). Clinical data and frequency of risk and prodromal PD markers are shown in Tables 1, 2 and 3.

Applying MDS research criteria, the probability of prodromal PD was higher in patients than in controls ($19.45 \pm 34.9\%$ versus $1.74 \pm 4.48\%$; $p = 0.019$). Four (16.0%) patients surpassed the 80% probability threshold (values of 99.8%, 99.5%, 88.3% and 86.4%) and met criteria for probable prodromal PD. In one patient, the probability of prodromal PD was 57.6% and in the remaining 20 IH

Table 1 Findings in patients with idiopathic hyposmia and controls

		Patients (<i>n</i> = 25)	Controls (<i>n</i> = 18)	<i>p</i> value
Demographic data				
Age at baseline, years		66.8 ± 7.4	69.5 ± 6.8	0.222
Age at estimated hyposmia onset, years		62.9 ± 9.0	NA	
Male sex, <i>n</i> (%)		9 (36.0)	13 (72.2)	0.022
LR		Patients (<i>n</i> = 25)	Controls (<i>n</i> = 18)	<i>p</i> value
Prodromal markers of Parkinson disease				
130	Video-polysomnographic confirmation of REM sleep behavior disorder, <i>n</i> (%)	3 (12.5) ^a	0 (0.0)	0.252
43.3	Abnormal DAT-SPECT, <i>n</i> (%)	4 (17.4) ^b	1 (5.6) ^c	0.363
18.5	Orthostatic hypotension, <i>n</i> (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	NS
9.6	Subthreshold parkinsonism, <i>n</i> (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	NS
6.4	Hyposmia, <i>n</i> (%)	25 (100)	1 (5.6) ^d	< 0.001
3.4	Erectile dysfunction in men, <i>n</i> (%)	1 (11.1)	ND	
2.7	Excessive daytime sleepiness <i>n</i> (%)	5 (20.0)	ND	
2.5	Constipation, <i>n</i> (%)	7 (28.0)	8 (44.0)	0.264
2.0	Urinary dysfunction, <i>n</i> (%)	0 (0.0)	ND	
1.8	Global cognitive deficit, <i>n</i> (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	NS
1.6	Depression, <i>n</i> (%)	8 (32.0)	5 (27.0)	0.766
Risk markers of Parkinson disease				
2.5	First-degree relative with Parkinson disease <i>n</i> (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	NS
1.5	Regular pesticide exposure, <i>n</i> (%)	0 (0.0)	ND	
1.5	Occupational solvent exposure, <i>n</i> (%)	5 (20.0)	ND	
1.5	Diabetes mellitus type II, <i>n</i> (%)	3 (12.0)	ND	
1.35	Nonuse of caffeine, <i>n</i> (%)	5 (20.0)	ND	
1.3	Physical inactivity, <i>n</i> (%)	9 (36.0)	ND	
1.2	Never smoking status, <i>n</i> (%)	18 (72.0)	ND	
1.2	Male sex, <i>n</i> (%)	9 (36.0)	13 (72.2)	0.022
		Patients (<i>n</i> = 25)	Controls (<i>n</i> = 18)	<i>p</i> value
	Probability of prodromal Parkinson disease, (%)	19.45 ± 34.9	1.74 ± 4.48	0.019
	> 80% probability of prodromal Parkinson disease, <i>n</i> (%)	4 (16.0)	0 (0.0)	0.127

Values are expressed as numbers, percentages, means and standard deviations. *LR* positive likelihood ratios according Movement Disorder Society research criteria for prodromal PD, *NA* not applicable, *ND* not done, *NS* non-significant, *DAT-SPECT* dopamine transporter single photon emission computed tomography

^aREM sleep behavior disorder was confirmed by video-polysomnography in 3 of the 24 patients in whom REM sleep was achieved. ^bDAT-SPECT was performed in 23 patients, ^cThis was a 78-year-old male with major depression treated with aripiprazole, olanzapine and sertraline. His prodromal PD was 18.03%, remaining neurological disease-free after a follow-up of 5 years. ^dThis patient was an 82-year-old male with prodromal PD of 8.24%. He died after a follow-up of 4 years without evidence of antemortem PD or other neurological disease

patients, the probability was lower than 10%. The olfactory impairment was not more severe in patients who meet prodromal PD compared to patients without prodromal PD (Table 4).

Of the 24 IH patients in whom REM sleep was achieved, RBD was found in three (12.5%) subjects in whom the probability of prodromal PD were 99.8%, 99.5% and 86.4%. These three RBD patients reported that the smell loss preceded the onset of dream-enacting behaviors by 5–7 years. None of these three RBD subjects had previously sought

medical attention for RBD symptoms. In one patient who had no symptoms suggestive of RBD, REM sleep was not achieved during video-polysomnography and she refused to undergo another sleep study.

Among the 23 patients who agreed to undergo DAT-SPECT, four (17.4%) showed DAT deficit and their probability of prodromal PD was 99.8%, 99.5%, 88.3% and 57.5%. None of these four IH subjects with DAT deficit showed parkinsonism and their MDS-UPDRS-III score was lower than 6 points in all cases. Two of these four patients had

Table 2 Findings in patients with idiopathic hyposmia

Patients	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Male sex	No	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No
Age at IH onset, years	53	56	66	66	77	65	56	63	69	61	78	60	68
Age at IH diagnosis, years	63	65	72	71	78	71	58	70	70	66	79	61	70
BAST-24 detection (%)	80	100	45	45	0	0	50	100	35	75	75	5	30
BAST-24 recognition/memory (%)	35	45	45	45	0	0	35	10	10	45	65	5	10
BAST-24 identification (%)	45	30	25	20	0	0	25	35	15	30	30	0	0
Pesticide exposure	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Solvent exposure	No	No	Yes	Yes	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No
Nonuse of caffeine	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Yes	No	Yes
Smoking status	NS	NS	FS	NS	NS	NS	CS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Family history of PD	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Diabetes mellitus II	No	No	Yes	No	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No
Physical inactivity	No	No	No	Yes	No	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes
PSG-proven RBD	Yes	Yes	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No
EMG activity in PSG (%)	56	39	5	49	11	4	17	7	6	5	2	16	3
Abnormal DAT-SPECT	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No
MDS-UPDRS-III score (<i>n</i>)	3	1	3	4	5	2	0	0	0	0	0	2	0
Subthreshold parkinsonism	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Constipation	Yes	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No
Excessive daytime sleepiness	No	No	No	No	No	Yes	Yes	No	No	No	No	No	No
Epworth sleepiness scale score (<i>n</i>)	4	5	7	4	0	14	15	8	10	3	3	4	2
Orthostatic hypotension	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Erectile dysfunction	NA	No	Yes	No	NA	NA	No	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Urinary dysfunction	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Depression	Yes	No	No	No	No	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes	No
Global cognitive deficit	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Probability of prodromal PD (%)	99.8	99.5	88.3	86.4	57.5	9.8	5.9	5.9	4.7	4.0	3.4	3.0	2.4
Follow-up, years	1.7	0.5	7.4	7.3	2.3	5.6	5.1	4.7	7.3	7.5	4.9	5.3	6.4
PD diagnosis at follow-up	No	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No

Patients are ordered according their probability of prodromal PD. The most relevant findings have been bolded: PSG-proven RBD, Abnormal DAT-SPECT, probability of prodromal PD higher than 80% and PD diagnosis at follow-up

IH idiopathic hyposmia; BAST-24 Barcelona Smell Test 24, NS never-smoker, FS former-smoker, CS current-smoker, PD Parkinson disease, PSG polysomnography, RBD REM sleep behavior disorder, DAT-SPECT dopamine transporter single photon emission computed tomography, MDS-UPDRS-III Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale motor section III, ND not done

RBD. Reduced putaminal SBR was found in all four patients and only one of them showed reduced SBR in the caudate nucleus.

None of the controls met criteria for probable prodromal PD.

Follow-up assessment

After a mean follow-up of 4.7 ± 2.2 (range 0.5–7.7) years from baseline assessment, one (4.0%) IH patient developed PD. This patient was a 71-year-old man at the time of IH diagnosis who had RBD, normal DAT-SPECT and his prodromal PD probability was 86.4%. The diagnosis of PD was performed after 5.5 years of follow-up and after 9.5 years from the estimated onset of smell loss. He had

normal DAT-SPECT at baseline, performed 5.5 years before the diagnosis of PD. The remaining three IH patients who fulfilled prodromal PD criteria remained disease-free after follow-up periods of 7.4, 1.7 and 0.5 years, respectively. None of the controls developed PD or other neurological disease during the follow-up period.

Discussion

We found that, applying the MDS research criteria, most IH patients were not at the prodromal phase of PD. However, the MDS research criteria were able to detect a small proportion of IH patients at prodromal PD, as they showed two specific markers of PD, namely RBD and DAT

Table 3 Findings in each patient with idiopathic hyposmia

Patients	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	Total ^a
Male sex	No	No	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	9 (36%)
Age at IH onset, years	71	77	65	61	75	50	43	57	57	54	70	54	62.9±9.0
Age at IH diagnosis, years	72	78	66	64	76	56	53	59	60	64	71	56	66.8±7.4
BAST-24 detection (%)	100	70	0	60	0	70	0	100	0	35	35	70	47.2±36.2
BAST-24 recognition/memory (%)	30	40	0	45	0	45	0	0	0	15	10	65	18.0±15.0
BAST-24 identification (%)	15	50	0	15	0	20	0	30	0	25	15	35	24.0±22.2
Pesticide exposure	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	0 (0%)
Solvent exposure	No	No	Yes	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No	5 (20%)
Non-use of caffeine	Yes	No	No	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No	5 (20%)
Smoking status	NS	NS	NS	CS	NS	NS	FS	NS	FS	NS	CS	FS	NS: 18 (72%)
Family history of PD	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	0 (0%)
Diabetes mellitus II	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No	3 (12%)
Physical inactivity	Yes	Yes	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	Yes	9 (36%)
PSG-proven RBD	No	ND	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	3 (12%)
EMG activity in PSG (%)	3	ND	6	25	3	5	8	10	26	9	8	3	13.6±15.0
Abnormal DAT-SPECT	No	No	No	No	No	ND	No	No	ND	No	No	No	4 (17.4%)
MDS-UPDRS-III score	4	2	1	0	4	0	4	1	0	0	4	0	1.6±1.7
Subthreshold parkinsonism	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	0 (0%)
Constipation	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	7 (28%)
Excessive daytime sleepiness	No	No	No	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No	No	No	5 (20%)
Epworth sleepiness scale score	4	6	4	16	3	11	13	4	10	10	2	6	6.7±4.5
Orthostatic hypotension	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	0 (0%)
Erectile dysfunction	NA	NA	NA	NA	NA	NA	No	No	No	No	NA	No	1 (11.1%)
Urinary dysfunction	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	0 (0%)
Depression	No	No	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	No	No	No	8 (32%)
Global cognitive deficit	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	0 (0%)
Probability of prodromal PD, (%)	2.4	2.2	2.1	1.6	1.6	1.6	0.9	0.8	0.7	0.7	0.4	0.4	19.45±34.9
Follow-up, years	6.4	5.8	3.4	4.5	2.9	3.3	2.7	0.7	5.6	7.7	1.8	5.9	4.7±2.2
PD diagnosis at follow-up	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	1 (4%)

Patients are ordered according their probability of prodromal PD. The most relevant findings have been bolded: PSG-proven RBD, Abnormal DAT-SPECT, probability of prodromal PD higher than 80% and PD diagnosis at follow-up

IH idiopathic hyposmia, *BAST-24* Barcelona Smell Test 24, *NS* never-smoker, *FS* former-smoker, *CS* current-smoker, *PD* Parkinson disease, *PSG* polysomnography, *RBD* REM sleep behavior disorder, *DAT-SPECT* dopamine transporter single photon emission computed tomography, *MDS-UPDRS-III* Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale motor section III, *ND* not done

^aValues are expressed as numbers, percentages, means and standard deviations

Table 4 Smell characteristics in patients with idiopathic hyposmia

	Patients meeting prodromal PD criteria (<i>n</i> =4)	Patients not meeting prodromal PD criteria (<i>n</i> =21)	<i>p</i> value
BAST-24 detection (%)	67.50±27.23	43.33±36.89	0.228
BAST-24 recognition/memory (%)	42.50±5.00	20.48±22.45	0.001
BAST-24 identification (%)	30.00±10.80	16.19±15.32	0.101

Values are expressed as means and standard deviations

BAST-24 Barcelona Smell Test 24, *PD* Parkinson disease

deficit. These patients with IH at the prodromal phase of PD would be optimal candidates to participate in neuroprotective trials with the aim to stop the neurodegenerative

process underlying the earliest phase of PD before motor symptomatology appears.

In our study, to identify latent PD, we examined a number of risk and prodromal biomarkers of the disease. These

features included RBD and reduced striatal DAT, the strongest markers of prodromal PD with positive LR of 130 and 43, respectively. Using MSD research criteria, four (16%) IH patients met criteria for prodromal PD, a higher frequency than the 2.2% found in the general elderly population [44]. The presence of RBD and abnormal DAT-SPECT was determinant for these four patients to meet prodromal PD criteria: two patients had RBD plus abnormal DAT-SPECT, one patient had RBD and the remaining patient had DAT deficit (Table 2). The presence of other risk factors and PD markers (e.g., constipation, depression, diabetes) had only a small impact on the calculation of the prodromal PD probability as their positive LR are much lower than the ones for both RBD and DAT deficit, and some of these features were not more common than in controls. These observations indicate that for the identification of prodromal PD in IH, the presence of RBD and DAT deficit need to be examined.

Three (12%) of our IH patients had RBD. None of these three individuals with RBD had previously sought medical advice because of abnormal sleep behaviors. In all of them, hyposmia preceded the estimated onset of RBD symptomatology by several years, two had DAT deficit and one developed PD after 5.5 years of follow-up. These three patients could also be categorized as having idiopathic RBD (IRBD) as they did not show parkinsonism and impaired cognition [45]. The 12% frequency of IRBD found in our IH sample is higher than the 0.7% reported in the elderly Spanish community [46]. IRBD is a highly specific marker of prodromal PD since the majority of IRBD patients develop PD or a related synucleinopathy with time [47, 48]. In IRBD, smell dysfunction occurs in about 60% of the subjects [48–50], is stable over time [50], and is an indicator of short-term conversion to PD [17, 18]. Conversely, one study in patients with IH showed that 34% of the patients reported symptoms suggestive of RBD [22].

One study showed that DAT deficit occurs in 11% of the patients with IH [51] and this abnormality can predict conversion to PD within 4 years of clinical follow-up [15]. In another study in IRBD, DAT-SPECT deficit occurred in 59% of the patients and decreased tracer uptake in the putamen predicted the development of PD and related synucleinopathies after 3 years of follow-up [35]. In our cohort, four (17.4%) IH patients showed abnormal DAT-SPECT, two of them had RBD and all four remained disease free at the end of the study after a mean of only 3 years of follow-up (Table 2). These four IH patients with DAT deficit exhibited a pattern of tracer distribution characterized by greater deficit in the putamen than in the caudate nucleus mainly in one hemisphere. This pattern is seen in individuals with recent diagnosis of PD [52, 53]. Based on the pathological [54] and neuroimaging [55] data in PD, the interval between the onset of dopaminergic degeneration and appearance of parkinsonism is estimated

to be more than 5 years when 40–60% of the substantia nigra cells are lost. In our four IH patients with DAT deficit, neurological examination ruled out the presence of motor symptoms at the time of neuroimaging. Thus, it can be speculated that the degree of DAT deficit seen in our IH patients reflects dopaminergic dysfunction that is less than the required (40–60%) to manifest parkinsonism. Of note, DAT-SPECT was normal in the patient who developed PD after 5.5 years from neuroimaging. It can be speculated that if this patient had underwent serial DAT-SPECT every year or every 2 years, at least one of these studies would have detected DAT deficit before phenoconversion, as it has been shown that tracer binding in the striatum decreases with time during prodromal PD. [56].

In the general population, the prevalence of olfactory impairment in individuals older than 50 years is 16–24% [20–22]. Most epidemiological studies have shown that women have better olfactory function than men using different smell tests [21]. However, in our IH cohort, 64% of the patients were women. We do not have a definitive explanation for this aspect, but it could be speculated that women are more prone to seek medical advice for this medical problem.

Only a minority of patients with hyposmia develop PD or show robust prodromal PD markers such as RBD and DAT deficit [15, 22, 51]. Our study in IH is in line with these findings as 80% of our IH patients had a probability of prodromal PD lower than 10%. However, these IH subjects with low probability of prodromal PD are not excluded to develop PD as our mean follow-up period was less than 5 years and some of them may develop RBD or DAT deficit in the future.

Patients with the recent diagnosis of PD report that smell loss preceded the onset of parkinsonism in 25–36% of the cases with latencies between 2 and 11 years [10, 57–60]. However, less than 1% of the PD patients seek medical advice for smell loss before the diagnosis of PD is made [61]. A strategy to identify individuals with hyposmia that represent underlying PD is to evaluate a combination of biological markers of PD in the general population [22]. In this sense, the Parkinson Associated at Risk Syndrome (PARS) study designed a two-stage screening strategy to identify individuals at risk of PD that consisted in olfactory testing followed by DAT imaging in healthy individuals older than 50 years from the community who were recruited through an advertising campaign. Two hundred and three hyposmics and 100 normosmic subjects underwent DAT-SPECT and DAT deficit was more common in hyposmics (11%) than in normosmics (1%) [15]. After 4 years of follow-up, subjects with hyposmia plus DAT deficit were more likely to be diagnosed with PD (67%) than those with hyposmia and normal DAT imaging (3%) [15]. Thus, the PARS study showed that the combination of hyposmia and abnormal DAT-SPECT was an

optimal strategy to identify latent PD within 4 years of follow-up in subjects from the community.

An alternative strategy is to study individuals seeking medical consultation for smell loss who are diagnosed with IH. One study in 474 IH patients diagnosed in the clinic found that 45 (9.5%) were diagnosed with PD after a mean follow-up of 9.6 years [23]. In another study, 30 IH patients underwent midbrain transcranial sonography and 11 (36.6%) showed hyperechogenicity of the substantia nigra. Ten of these 11 patients underwent DAT-SPECT and DAT deficit was detected in seven (70.0%). After 4 years of follow-up, PD was diagnosed in two of the 30 (7%) patients. [13] Our study was also conducted in IH patients who were self-referred for smell loss and showed that prodromal PD was found in a small group of individuals with coexistent RBD and DAT deficit, and that incidental PD was found in 4% after a mean follow-up of 4.7 years.

Our study has some limitations including a small number of patients and a relatively short mean period of follow-up of 4.7 years. In IH, the rate of conversion to PD increases from 4 to 9 years [13, 23]. Of note, in two of our IH patients with prodromal PD probabilities of > 99% who remained disease-free their follow-up was only 0.5 and 1.7 years, respectively. One can speculate that longer follow-up will show the occurrence of motor symptomatology that will allow the diagnosis of PD to be made in these two individuals. These two subjects are candidates to be enrolled in neuroprotective trials. Another limitation is that some risk factors and prodromal PD markers were not examined in the control group (e.g., erectile dysfunction, physical inactivity, solvent exposure). However, all these missing features in controls have positive LR of less than three; whereas, all the markers with positive LR higher than six (polysomnography proven RBD, abnormal DAT-SPECT, orthostatic hypotension, hyposmia and subthreshold parkinsonism) were all assessed in the control group. Similarly, other markers with low likelihood ratio were not evaluated in the IH group such as known genetic mutations, plasma urate levels, abnormal hyperechogenicity of the substantia nigra and abnormalities of quantitative motor tests. Strengths of our study were the evaluation of most of the established risk and prodromal PD markers including the strongest predictors (RBD and striatal DAT deficit), and the blinded quantification of both the electromyographic activity in REM sleep in polysomnography to determine the presence of RBD and the SBR in DAT-SPECT studies to assess dopaminergic deficiency of the nigrostriatal system.

In summary, our study shows that prodromal PD is infrequent among patients with IH, but a small proportion have RBD and abnormal DAT-SPECT and therefore meet criteria for prodromal PD, according to the MDS research criteria. This small group of subjects, therefore, is at high risk to

develop PD. Further follow-up of our cohort is necessary to confirm our observations.

Funding This study was not funded.

Availability of data and material The data that support the findings of this study are available by request to the corresponding author.

Compliance with ethical standards

Conflicts of interest The authors had no financial disclosures and no conflict of interests concerning the research related to the current study.

Ethical standards This human study has been approved by our local ethics committee and has therefore been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

Ethics approval The study was approved by the local ethics committee of our institution and written informed consent was obtained from all participants.

References

1. de Lau LM, Breteler MM (2006) Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 5:525–535
2. de Lau LM, Giesbergen PC, de Rijk MC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM (2004) Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general study: The Rotterdam Study. *Neurology* 63:1204–1244
3. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Marek K, Litvan I (2015) MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 30:1591–1599
4. Mahlknecht P, Seppi K, Poewe W (2015) The concept of prodromal Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 5:681–697
5. Noyce AJ, Lees AJ, Schrag AE (2016) The prediagnostic phase of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87:871–878
6. Postuma RB, Berg D (2016) Advances in markers of prodromal Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 12:622–634
7. Ward CD, Hess WA, Calne DB (1983) Olfactory impairment in Parkinson's disease. *Neurology* 33:943–946
8. Hawkes C (2003) Olfaction in neurodegenerative disorder. *Mov Disord* 18:364–372
9. Tissingh G, Berendse HW, Bergmans P et al (2011) Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis. *Mov Disord* 16:41–46
10. Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C et al (2015) The onset of non-motor symptoms in Parkinson's disease (The ONSET PD Study). *Mov Disord* 30:229–237
11. Marin C, Vilas D, Langdon C et al (2018) Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 18(8):42
12. Vilas D, Tolosa E, Quintana M et al (2020) Olfaction in LRRK2 linked Parkinson's disease: is it different from idiopathic Parkinson's disease? *J Parkinsons Dis*. <https://doi.org/10.3233/JPD-201972>
13. Haehner A, Hummel T, Hummel C, Sommer U, Junghanns S, Reichmann H (2007) Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 22:839–842
14. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD et al (2008) Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol* 67:167–173

15. Jennings D, Siderowf A, Stern M et al (2017) Conversion to Parkinson disease in the PARS hyposmic and dopamine transporter-deficit prodromal cohort. *JAMA Neurol* 74:933–940
16. Noyce AJ, R'Bibo L, Peress L et al (2017) PREDICT-PD: an online approach to prospectively identify risk indicators of Parkinson's disease. *Mov Disord* 32:219–226
17. Postuma RB, Gagnon J-F, Vendette M, Desjardins C, Montplaisir JY (2011) Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol* 69:811–818
18. Mahlknecht P, Iranzo A, Högl B et al (2015) Olfactory dysfunction predicts early transition to a Lewy body disease in idiopathic RBD. *Neurology* 84:654–658
19. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BLF, Wolters E, Berendse HW (2004) Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 56:173–181
20. Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BEK, Klein R, Nondhal DM (2002) Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* 288:2307–2312
21. Mullol J, Alobid I, Mariño-Sánchez F et al (2012) Furthering the understanding of olfaction, prevalence of loss of smell and risk factors: a population-based survey (OLFACAT study). *BMJ Open* 2:e001256
22. Siderowf A, Jennings D, Eberly S et al (2012) Impaired olfaction and other prodromal features in the parkinson at-risk syndrome study. *Mov Disord* 27:406–412
23. Haehner A, Masala C, Walter S, Reichmann H, Hummel T (2019) Incidence of Parkinson's disease in a large patient cohort with idiopathic smell and taste loss. *J Neurol* 266:339–345
24. Berg D, Postuma RB, Adler CH et al (2015) MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 30:1600–1609
25. Heinzel S, Berg D, Gasser T et al (2019) Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 34:1464–1470
26. Mahlknecht P, Gasperi A, Djamshidian A et al (2018) Performance of the Movement Disorders Society criteria for prodromal Parkinson's disease: a population-based 10-year study. *Mov Disord* 33:405–413
27. Pilotto A, Heinzel S, Suenkel U et al (2017) Application of the movement disorder society prodromal Parkinson's disease research criteria in 2 independent prospective cohorts. *Mov Disord* 32:1025–1034
28. Iranzo A, Stefani A, Serradell M et al (2017) Characterization of patients with longstanding idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 89:242–248
29. Fereshtehnejad SM, Montplaisir JY, Pelletier A, Gagnon JF, Berg D, Postuma RB (2017) Validation of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease: longitudinal assessment in a REM sleep behavior disorder (RBD) cohort. *Mov Disord* 32:865–873
30. Skorvanek M, Ladomirjakova Z, Han V et al (2017) Prevalence of prodromal Parkinson's disease as defined by MDS research criteria among elderly patients undergoing colonoscopy. *J Parkinsons Dis* 7:481–489
31. Mirelman A, Saunders-Pullman R, Alcalay RN et al (2018) Application of the Movement Disorder Society prodromal criteria in healthy G2019S-LRRK2 carriers. *Mov Disord* 33:966–973
32. Cardesin A, Alobid I, Benítez P et al (2006) Barcelona Smell Test-24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology* 44:83–89
33. American Academy of Sleep Medicine (2014) International classification of sleep disorders, 3rd edn. American Academy of Sleep Medicine, Darien
34. Frauscher B, Iranzo A, Gaig C et al (2012) Normative EMG values during REM sleep for the diagnosis of REM sleep behavior disorder. *Sleep* 35:835–847
35. Iranzo A, Santamaría J, Valldeoriola F et al (2017) Dopamine transporter imaging deficit predicts early transition to synucleinopathy in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol* 82:419–428
36. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR et al (2008) Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 23:2129–2170
37. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB et al (2011) Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neutrally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 21:69–72
38. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC (2006) Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 130:1480–1491
39. Johns MW (1991) A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14:540–545
40. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V et al (2005) The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 53:695–699
41. Delgado C, Araneda A, Behrens MI (2019) Validation of the Spanish-language version of the Montreal Cognitive Assessment test in adults older than 60 years. *Neurologia* 34(6):376–385
42. American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edn. Arlington, Washington
43. Doty RL (1995) The smell identification test administration manual, 3rd edn. Sensonics, Philadelphia
44. Mahlknecht P, Gasperi A, Willeit P et al (2016) Prodromal Parkinson's disease as defined per MDS research criteria in the general elderly community. *Mov Disord* 31:1405–1408
45. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E (2016) Idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: diagnosis, management, and the need for neuroprotective interventions. *Lancet Neurol* 15:405–419
46. Pujol M, Pujol J, Alonso T et al (2017) Idiopathic REM sleep behavior disorder in the elderly Spanish community: a primary care center study with a two-stage design using video-polysomnography. *Sleep Med* 40:116–121
47. Iranzo A, Fernández-Arcos A, Tolosa E et al (2014) Neurodegenerative disorder risk in Idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One* 9(2):e89741
48. Weil RS, Morris HR (2019) REM sleep behaviour disorder: an early window for prevention in neurodegeneration? *Brain* 142:498–501
49. Fantini ML, Postuma RB, Montplaisir J, Ferini-Strambi L (2006) Olfactory deficit in idiopathic rapid eye movements sleep behavior disorder. *Brain Res Bull* 70:386–390
50. Iranzo A, Serradell M, Vilaseca I et al (2013) Longitudinal assessment of olfactory function in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord* 19:600–604
51. Jennings D, Siderowf A, Stern M et al (2014) Imaging prodromal Parkinson disease: the Parkinson Associated Risk Syndrome Study. *Neurology* 83:1739–1746
52. Filippi L, Manni C, Pierantozzi M et al (2005) 123I-FP-CIT semi-quantitative SPECT detects preclinical bilateral dopaminergic deficit in early Parkinson's disease with unilateral symptoms. *Nucl Med Commun* 26:421–426
53. Booij J, Tissingh G, Boer GJ et al (1997) [123I]FP-CIT SPECT shows a pronounced decline of striatal dopamine transporter labeling in early and advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62:133–140
54. Fearnley JM, Lees AJ (1991) Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 114:2283–2301
55. Benamer HTS, Patterson J, Wyper DJ, Hadley DM, Macphee GJ, Grosset DG (2000) Correlation of Parkinson's disease severity and

- duration with [123I]-FP-CIT SPECT striatal uptake. *Mov Disord* 15:692–698
56. Iranzo A, Valldeoriola F, Lomeña F et al (2011) Progressive nigrostriatal dopaminergic dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder: a prospective study. *Lancet Neurol* 10:797–805
57. Erro R, Picillo M, Vitale C et al (2013) Non-motor symptoms in early Parkinson's disease: a 2-year follow-up study on previously untreated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84:14–17
58. Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW et al (2013) The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 80:276–281
59. Barone P, Antonini A, Colosimo C et al (2009) The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 24:1641–1649
60. Gaenslen A, Swid I, Liepelt-Scarfone I, Godau J, Berg D (2011) The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease. *Mov Disord* 26:653–658
61. Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I (2015) Pre-diagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *Lancet Neurol* 14:57–64

Trabajo 2

Significance of hyposmia in isolated REM sleep behavior disorder

Alex Iranzo*, **Paula Marrero-González***, Mónica Serradell, Carles Gaig, Joan Santamaria, Isabel Vilaseca.

*Alex Iranzo y Paula Marrero-González contribuyeron a partes iguales

Journal of Neurology. 2021. 268(3):963-966

DOI: 10.1007/s00415-020-10048-6

Factor de impacto (JRC 2021): 6.682

Cuartil (JRC 2021): 1^{er} cuartil

RESUMEN

Introducción. Las alfa-sinucleinopatías, constituidas por la enfermedad de Parkinson (EP), la demencia con cuerpos de Lewy (DCLw) y la atrofia multisistémica (AMS), presentan una fase prodrómica donde pueden estar presentes síntomas no motores ni cognitivos como el trastorno de conducta durante el sueño REM (TCSR) y la hiposmia.

Objetivos. Determinar si la hiposmia en pacientes con TCSR idiopático (TCSRI) 1) predice la conversión a corto plazo a una alfa-sinucleinopatía clínicamente definida, 2) identifica la conversión a una alfa-sinucleinopatía determinada y 3) empeora con el tiempo.

Métodos. Se evaluó el olfato usando el *University of Pennsylvania Smell Identification Test-40* (UPSIT-40) en 140 pacientes consecutivos diagnosticados de TCSRI confirmado mediante video-polisomnograma y en 77 controles apareados. Los pacientes se siguieron durante $5,6 \pm 3,9$ (rango 0,2–13) años. En veintiún pacientes se realizaron estudios con UPSIT-40 seriados a los 1-3 años y 4-6 años desde el diagnóstico del TCSRI.

Resultados. La puntuación del UPSIT-40 fue más baja en los pacientes con TCSRI en comparación con los controles ($20,2 \pm 6,5$ vs. $28,6 \pm 5,0$; $p < 0,001$). La hiposmia, definida como una puntuación UPSIT < 19 puntos, estaba presente en el 42,9% de los pacientes. Cuarenta y tres (30,7%) pacientes desarrollaron EP ($n=27$), DCLw ($n=13$) y AMS ($n=3$). Los pacientes con hiposmia tenían un mayor riesgo que los pacientes con normosmia de desarrollar EP y DCLw ($p=0,030$). La puntuación del UPSIT-40 fue similar entre los pacientes que desarrollaron EP y DCLw ($p=0,136$). El olfato estaba preservado en los tres (100%) pacientes que desarrollaron AMS, en 12 de los 27 (44%) que desarrollaron EP y en 4 de los 13 (31%) que desarrollaron DCLw. Las evaluaciones seriadas del UPSIT-40 no mostraron cambios con el tiempo ($p=0,518$).

Conclusiones. En el TCSRI, la hiposmia es un marcador de conversión a corto plazo de las alfa-sinucleinopatías, pero no distingue entre EP y DCLw subyacente. La normosmia no sólo ocurre en la AMS latente sino también en la EP y DCLw latente. De cara a futuros ensayos con fármacos neuroprotectores en pacientes con TCSRI, la evaluación de la hiposmia es útil para seleccionar una población con alto riesgo de conversión a corto plazo. Sin embargo, el estudio seriado del olfato no es útil para monitorizar la eficacia del tratamiento.



Significance of hyposmia in isolated REM sleep behavior disorder

Alex Iranzo¹ · Paula Marrero-González¹ · Mónica Serradell¹ · Carles Gaig¹ · Joan Santamaria¹ · Isabel Vilaseca²

Received: 13 July 2020 / Revised: 11 September 2020 / Accepted: 14 September 2020 / Published online: 23 September 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Abstract

Objective To determine if hyposmia in isolated REM sleep behavior disorder (IRBD) predicts short-term conversion to any α -synucleinopathy and declines with time.

Methods Olfaction was tested using the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT-40) in 140 consecutive patients with polysomnography-confirmed IRBD and in 77 matched controls. Patients were followed-up during 5.6 ± 3.9 (range 0.2–13) years. Twenty-one patients underwent serial UPSIT-40 evaluations at 1–3 and 4–6 years after baseline.

Results UPSIT-40 score was lower in patients than in controls (20.2 ± 6.5 vs. 28.6 ± 5.0 ; $p < 0.001$). Hyposmia (UPSIT-40 score < 19 points) occurred in 42.9% patients. Forty-three (30.7%) patients developed Parkinson disease (PD = 27), dementia with Lewy bodies (DLB = 13) and multiple system atrophy (MSA = 3). Kaplan–Meier analysis showed that hyposmics had higher risk than normosmics to develop a synucleinopathy at the short term ($p = 0.030$). UPSIT-40 score was similar between patients who developed PD and DLB ($p = 0.136$). Normal smell occurred in all three (100%) IRBD patients who developed MSA, 12 of 27 (44%) who developed PD, and 4 of 13 (31%) that developed DLB. Serial UPSIT-40 evaluations showed no changes with time ($p = 0.518$).

Conclusion In IRBD, hyposmia is a short-term risk for synucleinopathies but cannot distinguish underlying PD from DLB. Normosmia not only occurs in latent MSA but also in latent PD and DLB. In future IRBD neuroprotective trials, individuals at entry could be enriched for hyposmia, whereas serial evaluation of smell would not be useful to monitor the efficacy of a therapeutic intervention.

Keywords REM sleep behavior disorder · Hyposmia · Synucleinopathy · Parkinson disease · Dementia with lewy bodies · UPSIT-40

Introduction

There is growing evidence indicating that isolated REM sleep behaviour disorder (IRBD) is an early manifestation of the synucleinopathies Parkinson disease (PD), dementia with Lewy bodies (DLB) and multiple system atrophy (MSA) [1]. The risk for the diagnosis of a clinical-defined synucleinopathy is about 35% at 5 years and 90% at 14 years

from IRBD diagnosis [2, 3]. Moreover, IRBD patients often show prodromal markers of PD such as hyposmia [3, 4] and biopsies of peripheral tissues identify alpha-synuclein aggregates. Thus, IRBD constitutes a suitable population to be enrolled in neuroprotective trials to halt the neurodegenerative process [1, 4]. For the design of such trials, it should be considered that the interval from IRBD diagnosis to manifest PD, DLB and MSA ranges from one to more than 10 years [2–4]. Thus, there is a need to find markers that identify IRBD patients with short-term risk to developing a clinical-defined synucleinopathy and able to monitor the neurodegenerative process [3]. Since IRBD patients may initially manifest parkinsonism or dementia, two features with different clinical implications and management, it is also important to find markers able to predict who will first develop motor or cognitive disability.

Previous studies suggested that hyposmia occurs in IRBD and may identify patients with early conversion risk

Alex Iranzo and Paula Marrero-González contributed equally.

✉ Alex Iranzo
airanzo@clinic.cat

¹ Neurology Service, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERNED: CB06/05/0018-ISCHII, Universitat de Barcelona, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain

² Otorhinolaryngology Service, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, CIBER Enfermedades Respiratorias, Bunyola, Spain

to a clinical-defined synucleinopathy [3–8]. To confirm and expand these important observations, we investigated in a large IRBD cohort with long-term follow-up the frequency of olfactory loss and if this abnormality (1) is a strong marker of short-term conversion to the synucleinopathies, (2) deteriorates with time, and (3) identifies conversion to a specific synucleinopathy. As assessment of olfaction by smell tests is easy, non-invasive, inexpensive and rapid, our data could be useful to design neuroprotective trials in IRBD.

Methods

Participants

Olfaction was evaluated in 140 consecutive IRBD patients at the Neurology Service of the Hospital Clinic de Barcelona, Spain, between June 2007 and March 2020 during routine visits and for other research projects [8].

IRBD diagnosis required history of dream-enacting behaviours, audiovisual-polysomnographic demonstration of increased electromyographic activity linked to abnormal behaviours in REM sleep, and absence of motor and cognitive impairment [1].

For comparisons, 77 healthy controls who were friends or non-blood relatives of the patients underwent olfactory testing.

Olfactory assessment

In patients and controls, odour identification was evaluated by the 40-item University of Pennsylvania Smell Identification Test™ (UPSIT-40) Spanish-language version [9]. UPSIT-40 is a scratch-and-sniff test that takes 15 min to administer where 40 microencapsulated odours are identified in a forced-choice format. The identification score is the number of correct answers and ranges from 0 to 40 points. Higher scores entail better olfactory identification. As several odours used in UPSIT-40 are unfamiliar to Spanish individuals and normative data are not available for Spanish population, smell deficit was defined when patient's score was less than two standard deviations of controls' mean value.

After baseline assessment, 21 patients underwent serial UPSIT-40 evaluations at 1–3 years and at 4–6 years study points.

Follow-up assessment

After smell test, patients were followed-up every 3–12 months at the Neurology Service. During these visits, the emergence of PD, DLB and MSA was diagnosed

according to accepted criteria and were entered in a database [2]. In June 2020 (end of the study), we assessed whether patients remained disease-free or developed PD, DLB or MSA.

The study was approved by our institutional ethics committee and participants provided written informed consent.

Statistical analysis

Comparisons between groups were performed using χ^2 test, Student's *t* test and Mann–Whitney *U* test as appropriate.

Neurological disease-free survival rates were estimated by Kaplan–Meier analysis. Disease-free survival rates were assessed from the date of UPSIT-40 to the date of PD, DLB and MSA diagnoses or to the last follow-up for censored observations.

Repeated measures ANOVA was done to compare differences in UPSIT-40 score between baseline and serial evaluations at 1–3 and 4–6 year time-points.

p values < 0.05 were considered statistically significant.

Results

We evaluated 140 patients, 76.4% males with 69.5 ± 6.8 (range, 47–86) years and follow-up duration of 5.6 ± 3.9 (range, 0.2–13) years. There were 77 controls, 70.1% males with 69.3 ± 5.9 years matched for age ($p = 0.872$) and gender ($p = 0.310$) with patients.

UPSIT-40 score was lower (poorer smell identification) in patients than in controls (20.2 ± 6.5 vs. 28.6 ± 5.0 ; $p < 0.001$). Hyposmia (UPSIT-40 score < 19 points) occurred in 60 (42.9%) patients showing 14.2 ± 2.8 score. No differences occurred in age ($p = 0.112$), gender ($p = 0.389$) and follow-up duration ($p = 0.652$) between hyposmics and normosmics.

At the end of the study 43 (30.7%) patients converted to a clinical-defined synucleinopathy; 27 PD, 13 DLB and 3 MSA. Baseline UPSIT-40 score was similar between patients who developed PD and DLB (19.0 ± 5.6 vs. 16.6 ± 4.8 ; $p = 0.136$). Olfactory loss occurred in 15 of 27 (55.6%) patients who developed PD and in nine of 13 (69.2%) who developed DLB. Smell deficit did not distinguish between patients who developed PD and developed DLB ($p = 0.408$). The three IRBD subjects who developed MSA had normal UPSIT-40 score before phenoconversion.

Patients with hyposmia had higher risk to develop a clinical-defined synucleinopathy than patients with normosmia at 5, 10 and 12 years ($p = 0.030$) (Figure). The annual conversion rate was 6.9% in hyposmics and 4.4% in normosmics.

Twenty-one patients underwent serial evaluations, with no differences detected among UPSIT-40 scores at baseline, 1–3 year time-point and 4–6 year time-point (18.7 ± 6.9

vs. 18.6 ± 6.4 vs. 19.6 ± 6.6 ; $p=0.518$). Nine of these 21 patients had normosmia at baseline, and 8 of these 9 still had normosmia at the 4–6 year evaluation.

Discussion

The present study in a large cohort of IRBD patients with long-term follow-up of up to 13 years showed that olfactory impairment identifies patients at short-term risk for PD and DLB but cannot predict the evolution to each condition separately. We also found that in IRBD olfactory function does not worsen over time. These observations may be useful to delineate and select candidates for neuroprotective trials in IRBD.

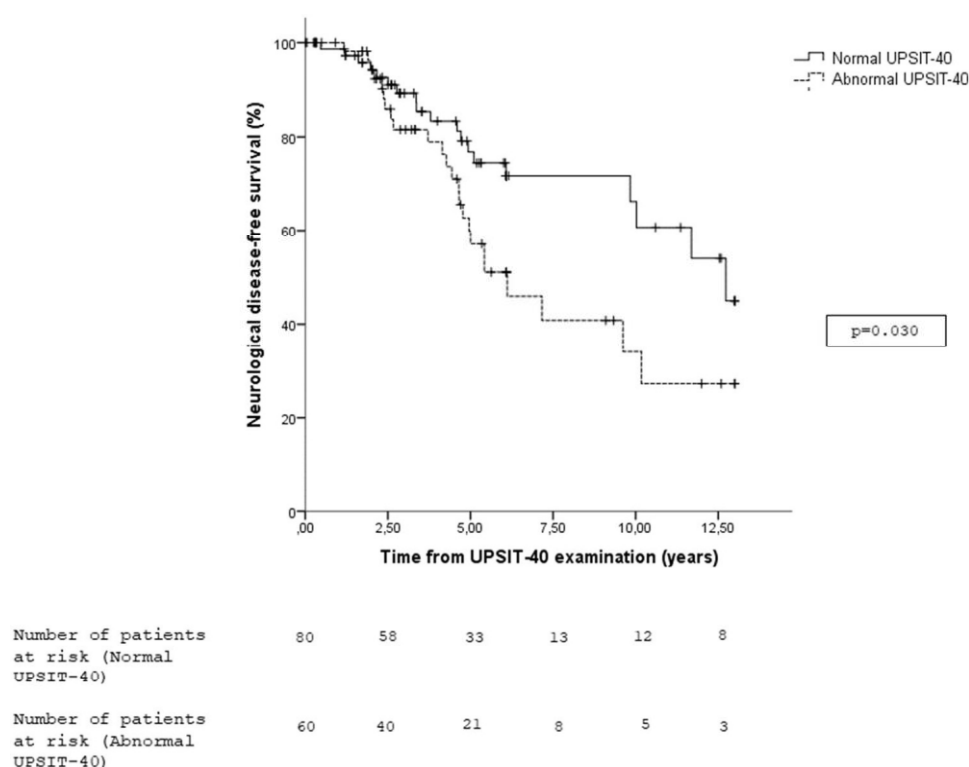
Neuroprotective therapy is most likely to be effective at the earliest stage of a disease. IRBD seems a suitable population to be enrolled in neuroprotective trials. As the prodromal period in IRBD can last up to 15 years, for the design of neuroprotective trials, it is important to identify prodromal markers of short-term conversion and able to monitor the neurodegenerative process over time [2–4]. In these trials, the combination of prodromal markers is a strategy that may serve to enrich the sample and reduce its size [4]. The addition of olfactory loss to other highly predictive markers of the synucleinopathies (e.g., DAT-SPECT deficit, subtle motor dysfunction) would help to better select IRBD patients at close risk for phenoconversion [4, 10].

According to our observations, serial olfactory testing is not useful to monitor disease progression in IRBD, because olfactory loss was stable with time, probably reflecting a floor effect. This is in agreement with the finding that the mean UPSIT-40 score in our IRBD cohort (20.2 points) is similar to the score of an advanced PD cohort (21.8 points) evaluated at our institution [11]. This indicates that olfactory loss is already present in prodromal PD at the same magnitude as in advanced PD. Outcome variables to monitor the disease course in future neuroprotective IRBD trials should exclude serial olfactory testing but may include longitudinal assessment of motor and cognitive functions, and serial DAT-SPECT imaging of the nigrostriatal dopaminergic system, which are all known to decline with time in IRBD (Fig. 1).

Postmortem studies in PD and DLB showed that the olfactory bulb and the anterior olfactory nucleus are impaired before the substantia nigra and the cortex are damaged [12]. This is in line with the observations that (1) reduced smell is frequently reported by de novo PD patients and that (2) individuals with idiopathic hyposmia have an increased risk for PD and may show synuclein pathology in the brains at autopsy [13, 14]. Smell deficit is also common in prodromal and manifest DLB [15]. In contrast, olfaction is usually intact in MSA [16].

In our study, the three IRBD patients who eventually developed MSA had preserved olfaction, whereas those who developed PD and DLB showed hyposmia in 56% and

Fig. 1 Rates of neurological disease-free survival according to time of olfactory assessment in patients with isolated rapid eye movement sleep behavior disorder with normosmia (normal UPSIT-40 score) and with hyposmia (reduced UPSIT-40 score)



69% of the cases, respectively. Although limited by the low number of patients that converted to MSA, our findings in these three prodromal MSA subjects are in agreement with the concept that smell is preserved in MSA. Thus, the presence of hyposmia in a patient with IRBD is more likely to be related to underlying PD or DLB instead of MSA. Conversely, we have observed that normosmia is not an exclusive feature of the IRBD patients who eventually develop MSA, since 44% of those who developed PD and 31% of those who developed DLB had preserved olfaction before conversion. Thus, in the context of an IRBD, patient with normosmia is not possible to predict the evolution to PD, DLB or MSA based only on a normal smell test. In this scenario, additional specific markers of MSA are needed to suspect underlying MSA in IRBD such as morphological changes in conventional MRI (e.g., atrophy of the cerebellum, putaminal hyperintense rim, hot cross-bun sign), striator during sleep, vocal cord paralysis, normal myocardial scintigraphy, and abnormal electromyographic activity of the anal sphincter [16, 17].

We found that olfactory loss was unable to predict if parkinsonism or cognitive impairment will first develop in an IRBD individual. To the best of our knowledge, mild cognitive impairment is the only known marker that predicts conversion to DLB rather than PD [3].

The study has limitations including lack of pathologic data and that we only studied odour identification and no odour detection and discrimination. However, odour identification is the most frequently impaired domain in PD. Strengths of our study was the assessment of a large IRBD cohort with long-term follow-up, and diagnosis of RBD by video-polysomnography.

In summary, evaluation of olfaction in IRBD is useful to identify individuals at high risk of phenoconversion but not to monitor the disease process or predict the evolution to PD, DLB or MSA.

Funding This study was not funded.

Availability of data and material The data that support the findings of this study are available by request to the corresponding author.

Compliance with ethical standards

Conflicts of interest None of the authors had conflicts of interest or competing interests regarding this study.

Ethical approval This human study has been approved by our local ethics committee and has therefore been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

References

1. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E (2016) Idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: diagnosis, management, and the need for neuroprotective interventions. *Lancet Neurol* 15:405–419
2. Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E (2013) Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 12:443–453
3. Weil RS, Morris HR (2019) REM sleep behaviour disorder: an early window for prevention in neurodegeneration? *Brain* 142:498–501
4. Postuma RB, Gagnon JF, Bertrand JA, Génier Marchand D, Montplaisir JY (2015) Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: preparing for neuroprotective trials. *Neurology* 84:1104–1113
5. Fantini ML, Postuma RB, Montplaisir J, Ferini-Strambi L (2006) Olfactory deficit in idiopathic rapid eye movements sleep behavior disorder. *Brain Res Bull* 70:386–390
6. Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, Suzuki K, Inoue Y, Hirata K (2009) Odor identification test as an indicator of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 24:268–273
7. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Desjardins C, Montplaisir J (2011) Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol* 69:811–818
8. Mählknecht P, Iranzo A, Högl B et al (2015) Olfactory dysfunction predicts early transition to a Lewy body disease in idiopathic RBD. *Neurology* 84:654–658
9. Doty RL, The Smell Identification Test (1995) TM administration manual, 3rd edn. Sensonics Inc., Philadelphia
10. Iranzo A, Santamaría J, Vallderiola F et al (2017) Dopamine transporter imaging deficit predicts early transition to synucleinopathy in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol* 82:419–428
11. Ibarretxe-Bilbao N, Junqué C, Martí MJ et al (2010) Olfactory impairment in Parkinson's disease and white matter abnormalities in ventral olfactory areas: a voxel-based diffusion tensor imaging. *Mov Disord* 25:1888–1894
12. Beach TG, Adler CH, Lue LF et al (2009) Unified staging system for Lewy body disorders: correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment and motor dysfunction. *Acta Neuropathol* 117:613–634
13. Fullard ME, Morley JF, Duda JE (2017) Olfactory dysfunction as an early biomarker in Parkinson's disease. *Neurosci Bull* 33:515–525
14. Ross GW, Abbott RD, Petrovich H et al (2006) Association of olfactory dysfunction with incidental Lewy bodies. *Mov Disord* 21:2062–2067
15. Fujishiro H, Nakamura S, Sato K, Iseki E (2015) Prodromal dementia with Lewy bodies. *Geriatr Gerontol Int* 15:817–826
16. Jecmenica-Lukic M, Poewe W, Tolosa E et al (2012) Premotor signs and symptoms of multiple system atrophy. *Lancet Neurol* 11(4):361–368
17. Muñoz-Lopetegui A, Berenguer J, Iranzo A et al (2020) Magnetic resonance imaging abnormalities as a marker of multiple system atrophy in isolated rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep (in press)*

5. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Los dos trabajos que conforman estas tesis se centran en la evaluación de la HI y la hiposmia en pacientes con TCSRI como marcadores prodrómicos de las alfa-sinucleinopatías. Repasemos los hallazgos de estos dos trabajos.

5.1 Trabajo 1: Prodromal Parkinson disease in patients with idiopathic hyposmia

En este primer trabajo, aplicando los criterios de investigación para la EP prodrómica de la MDS, encontramos que la mayoría de los sujetos con HI no cumplen criterios de EP prodrómica. Sin embargo, se detectó una pequeña proporción de pacientes con HI en la fase prodrómica de esta enfermedad. Precisamente estos pacientes serían los candidatos ideales para participar en ensayos con fármacos neuroprotectores con el objetivo de frenar el proceso neurodegenerativo en fases precoces.

Para identificar la EP prodrómica, en este primer trabajo, examinamos diferentes factores de riesgo y marcadores prodrómicos de la EP. Entre estos marcadores, destacan el TCSR confirmado mediante V-PSG y el déficit dopaminérgico estriatal estudiado con DAT-SPECT, los marcadores con LR+ mayores, de 130 y 40, respectivamente. Empleando los criterios de investigación de la MDS, cuatro (16%) de los pacientes con HI cumplían los criterios de EP prodrómica (frente a ninguno de los controles), una frecuencia mayor del 2,2% descrito en la población general adulta (129). La presencia del TCSR y de un DAT-SPECT patológico fue determinante en estos cuatro pacientes para cumplir criterios de EP prodrómica: dos pacientes tenían el TCSR y la alteración del DAT-SPECT, uno tenía el TCSR con el DAT-SPECT normal y el paciente restante tenía un DAT-SPECT patológico sin tener el TCSR. En cambio, la presencia de otros factores de riesgo y marcadores prodrómicos (depresión, estreñimiento, diabetes) tenía un escaso impacto en el cálculo de la probabilidad de la EP prodrómica, dado que sus LR eran mucho menores. La prevalencia de algunos de estos factores de riesgo y marcadores prodrómicos, de menor relevancia, no fue más frecuente entre los pacientes con HI que en el grupo control. Estas observaciones indican que el TCSR y el DAT-SPECT han de ser estudiados para identificar la EP prodrómica entre los pacientes con HI.

Tres (12%) de los pacientes con HI fueron diagnosticados de un TCSR. Ninguno de ellos había consultado previamente por conductas anormales durante el sueño y el

diagnostico se hizo a raíz de nuestro estudio. En todos ellos, la hiposmia había precedido al inicio del TCSR en varios años. Dos de los tres pacientes con TCSR también tenían un DAT-SPECT alterado y uno de ellos terminó desarrollando una EP clínicamente manifiesta tras 5,5 años de seguimiento. En estos tres pacientes, el TCSR podía ser categorizado como idiopático al inicio del estudio dado que no presentaban parkinsonismo ni quejas cognitivas. La mayoría (88%) de los pacientes de nuestra cohorte con HI no tenían un TCSR. No obstante, la frecuencia del 12% de TCSR encontrada en nuestra cohorte es mayor al 0,7% reportado en la población española de más de 60 años (90). La coexistencia de la hiposmia y el TCSR es relativamente frecuente en el contexto de la EP. Así, la alteración del olfato ocurre aproximadamente en el 60% de los sujetos con TCSRI (57). Por su parte, un estudio realizado a través de una encuesta en población general con hiposmia, estudiada mediante UPSIT-40, mostró que el 34% de los que presentaban pérdida de olfato explicaban síntomas sugestivos de TCSR. No obstante, en este estudio no se llevó a cabo un V-PSG para confirmar el diagnóstico de TCSR (32).

Tal y como hemos mencionado previamente, la alteración de la función dopaminérgica nigroestriatal en el DAT-SPECT es, junto al TCSR, uno de los marcadores más específicos de la fase prodrómica de la EP. Los pacientes con EP manifiesta tienen un DAT-SPECT anormal y, en cambio, es excepcional que esté alterado en la población sana (132). Estudios previos han mostrado que la alteración del DAT-SPECT ocurre en el 11% de los sujetos con HI (132). En esa misma cohorte de pacientes con HI, se evidenció que la anormalidad en el DAT-SPECT puede predecir la conversión a EP en los siguientes cuatro años y que progresa con el tiempo, disminuyendo la captación de DAT un 5% anualmente (50). En otro estudio con pacientes con TCSRI, la alteración del DAT-SPECT estaba presente en el 59% de los sujetos y la reducción de la captación del trazador en el putamen predijo el desarrollar la EP de forma manifiesta, además de otras alfa-sinucleinopatías, tras tres años de seguimiento (117). En nuestra cohorte, cuatro (17,4%) de los 23 pacientes en los que realizó el DAT-SPECT tenían alteración en la captación de DAT, dos de ellos tenían además un TCSR y todos ellos permanecieron sin evidencia de enfermedad al final del estudio, tras una media de seguimiento de tres años. Estos cuatro pacientes presentaban un patrón de distribución del trazador caracterizado por

un déficit de captación más acentuado en el putamen que en el caudado, principalmente de forma unilateral en uno de los dos hemisferios. Este patrón es el mismo que el descrito en sujetos con diagnóstico reciente de EP (133,134). De acuerdo a los hallazgos neuropatológicos (13) y de neuroimagen (135) en pacientes con EP, se estima que el intervalo de tiempo entre el inicio del déficit dopaminérgico y la aparición del parkinsonismo es de más de 5 años, cuando ya se han perdido un 40-60% de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra (11,13). En nuestros cuatro pacientes con alteración del DAT-SPECT, el examen neurológico descartó la presencia de parkinsonismo en el momento en que se realizó la neuroimagen. Una posible explicación para este hallazgo es que el grado de déficit de DAT observado reflejaba una disfunción dopaminérgica inferior a la requerida (40-60%) para desarrollar parkinsonismo. Basándonos en estos datos, parece razonable pensar que los pacientes con HI y alteración del DAT-SPECT de nuestra cohorte terminarán desarrollando una alfa-sinucleinopatía que se evidenciaría con un seguimiento mayor. Por otro lado, el DAT-SPECT fue normal en el único paciente que evolucionó a EP, después de 5,5 años desde la neuroimagen. Se ha demostrado que la unión del trazador en el estriado disminuye con el tiempo en la fase prodrómica de la EP (136), por lo que se podría especular que la realización de DAT-SPECT seriados anuales o bianuales podía haber detectado el déficit de DAT antes de la de conversión a EP en este paciente.

En relación con otros síntomas prodrómicos de la EP como el estreñimiento, la depresión o la somnolencia diurna excesiva, la prevalencia encontrada en nuestra serie no difiere de la descrita en la población general (137,138). Se trata de marcadores cuya prevalencia aumenta con la edad en la población general y que, por tanto, son menos específicos y distintivos de una alfa-sinucleinopatía subyacente.

En la población general, la prevalencia de hiposmia en sujetos mayores de 50 años se estima que es del 16-24% (32-34). La mayoría de los estudios epidemiológicos evidencian una mejor función olfatoria en los diferentes test de olfato en las mujeres que en los hombres (33). Sin embargo, en nuestra cohorte de pacientes con HI, el 64% de los sujetos eran mujeres. No tenemos una explicación definitiva para este hallazgo, pero se podría especular que las mujeres son más propensas a consultar al médico ante la pérdida de olfato.

En relación con las características de la hiposmia, los pacientes con HI que cumplían criterios de EP prodrómica no tenían una afectación del olfato mayor que los que tenía una baja probabilidad de EP prodrómica. Además, ninguno de los sujetos con EP prodrómica presentaba una pérdida de olfato total para las tres funciones estudiadas. Se podría hipotetizar que la afectación del olfato en los pacientes con EP latente no es más grave que en aquellos que tienen hiposmia de otra causa. Esto es congruente con lo descrito en los pacientes con EP clínicamente manifiesta, donde solo una minoría presenta anosmia (139,140). Este hecho puede explicar que la mayoría de los pacientes con EP no consulten por hiposmia a su médico de cabecera antes de ser diagnosticados de EP (141).

Solo una minoría de pacientes con hiposmia desarrollan la EP o tienen otros marcadores prodrómicos de alfa-sinucleinopatía como el TCSR y la alteración del DAT-SPECT (32,50,132). Los resultados de nuestro estudio coinciden con los estudios previos, ya que el 80% de nuestros pacientes con HI tenían una probabilidad de EP prodrómica inferior al 10%. Sin embargo, no podemos descartar que estos sujetos con HI y baja probabilidad de EP prodrómica desarrollen la EP en el futuro, ya que la media de seguimiento de nuestra cohorte fue menor a 5 años.

Los pacientes con diagnóstico reciente de EP refieren una pérdida de olfato que precede al desarrollo del parkinsonismo en el 25-36% de los casos, con una latencia de entre 2 a 11 años (28,29,44,142,143). Sin embargo, menos del 1% de los pacientes con EP buscan consejo médico por la pérdida de olfato antes del diagnóstico de la EP (141). Una estrategia para identificar individuos con hiposmia que padecen una alfa-sinucleinopatía subyacente es evaluar una combinación de marcadores biológicos de la EP en población general (32). En este sentido, el estudio *Parkinson Associated at Risk Syndrome* (PARS) diseñó una estrategia de cribado en dos fases para identificar a los individuos en riesgo de EP entre sujetos sanos de la comunidad, reclutados a través de una campaña publicitaria (32,132). El estudio consistía en la realización de una evaluación de olfato, mediante el test UPSIT-40, junto con una encuesta sobre diferentes factores de riesgo y marcadores prodrómicos de la EP, seguido de la realización de un DAT-SPECT. Se realizó el DAT-SPECT en 203 pacientes con hiposmia y 100 sujetos con normosmia, objetivando que el déficit dopaminérgico era más frecuente entre los hipósicos (11%) que entre

los normósmicos (1%) (132). Después de cuatro años de seguimiento, los sujetos con hiposmia y alteración del DAT-SPECT tenían un mayor riesgo de conversión a EP (un 67% de ellos terminaron desarrollando una EP) que aquellos con hiposmia y DAT-SPECT normal (entre los que convirtieron un 3%) (50). Por tanto, el estudio PARS mostró que la combinación de hiposmia con DAT-SPECT anormal era una estrategia óptima para identificar pacientes con EP latente. Por su parte, Ponsen *et al.* estudiaron a una cohorte de familiares de primer grado de pacientes con EP, objetivando que el 10% de los que tenían hiposmia desarrollaban posteriormente EP frente al 0% de los sujetos sin afectación del olfato (48).

Una estrategia alternativa a la empleada en el estudio PARS es evaluar a individuos que hayan consultado por la pérdida de olfato y hayan sido diagnosticados de HI. En un estudio retrospectivo de 474 pacientes con HI diagnosticados en la consulta médica, se encontró que 45 (9,5%) desarrollaron la EP manifiesta después de un seguimiento medio de 9,6 años (144). En otro estudio con 30 pacientes con HI, se llevó a cabo una ecografía transcraneal del mesencéfalo, objetivándose hiperecogenicidad de la sustancia negra en 11 (36,6%). En 10 de estos 11 pacientes se realizó un DAT-SPECT, resultando alterado en siete (70%). Después de cuatro años de seguimiento, dos de los 30 (7%) pacientes con HI fueron diagnosticados de una EP (145). Nuestra cohorte de pacientes también está formada por sujetos que consultaron en el servicio de Otorrinolaringología por pérdida de olfato. Encontramos que una pequeña proporción (16%) de ellos presentaba EP prodrómica, por la presencia de un TCSR y/o un déficit de DAT, y una incidencia de EP del 4% después de 4,7 años de seguimiento.

Este primer trabajo tiene algunas limitaciones entre las que se incluye el reducido número de pacientes estudiados y un periodo de seguimiento relativamente corto, de 4,7 años. En pacientes con HI, la tasa de conversión a EP se incrementa de los 4 a los 9 años (34,144). Cabe resaltar que los dos pacientes con HI con probabilidad prodrómica de EP >99% que permanecieron libre de enfermedad tenían un seguimiento de tan solo de 0,5 y 1,7 años, respectivamente. Por tanto, se puede especular que con un periodo de seguimiento más largo se evidenciarían síntomas motores o cognitivos que nos permitirían diagnosticar a estos pacientes de una alfa-sinucleinopatía. Estos dos pacientes son candidatos a participar en ensayos con fármacos neuroprotectores. Otra

limitación es que algunos factores de riesgo y marcadores prodrómicos de la EP no fueron estudiados en el grupo control, como la disfunción eréctil, la inactividad física o la exposición a disolventes. Sin embargo, estos factores no estudiados tienen un LR+ inferior a tres. Por su parte, todos los marcadores con LR+ mayores de seis (TCSR estudiado mediante V-PSG, DAT-SPECT alterado, hipotensión ortostática, hiposmia y signos motores sutiles) fueron investigados en el grupo control, además de en los pacientes. De igual forma, no se estudiaron otros marcadores con LR bajos en el grupo de pacientes con HI, como mutaciones genéticas conocidas, niveles de urato en plasma, hiperecogenicidad de la sustancia negra y anormalidades cuantitativas en los test motores. Entre las fortalezas de este primer trabajo destacan 1) la investigación de los factores de riesgo y marcadores de la EP mejor establecidos, incluyendo los predictores con mayor evidencia (TCSR y déficit estriatal dopaminérgico medido por DAT-SPECT), 2) la evaluación ciega de la actividad electromiográfica durante el sueño REM en el V-PSG para determinar la presencia de TCSR y 3) la cuantificación ciega de la captación del trazador en el estriado tras realizarse el DAT-SPECT.

En resumen, este primer trabajo muestra que la EP prodrómica es infrecuente entre los pacientes con HI, pero una pequeña proporción tiene un TCSR y/o un DAT-SPECT anormal y, por lo tanto, cumplen los criterios de EP prodrómica, según los criterios de investigación de la MDS. Este pequeño grupo de sujetos tiene un alto riesgo de desarrollar la EP. Es necesario un mayor seguimiento de nuestra cohorte para confirmar las observaciones de este primer trabajo.

5.2 Trabajo 2. Significance of hyposmia in isolated REM sleep behavior disorder

El segundo trabajo de esta tesis doctoral, llevado a cabo en una cohorte de 140 pacientes con un TCSRI, con un seguimiento a largo plazo de hasta 13 años, mostró que la alteración del olfato identifica a los pacientes con riesgo de conversión a corto plazo a EP y DCLw, pero no ayuda a predecir la evolución hacia una u otra de estas dos enfermedades. También encontramos que la función olfatoria no empeora con el tiempo en los pacientes con TCSRI. Estas observaciones pueden ser útiles para 1) seleccionar candidatos para ensayos neuroprotectores entre los pacientes con TCSRI y 2) determinar qué pruebas deben o no deben utilizarse para medir el efecto de un posible agente neuroprotector con el tiempo.

Las terapias neuroprotectoras tienen más probabilidades de ser eficaces cuando se aplican en las fases más tempranas de la enfermedad. Dos ensayos clínicos llevados a cabo con anticuerpos contra la alfa-sinucleína no mostraron beneficios frente al placebo (130,131), pero se aplicaron en población con EP ya clínicamente manifiesta. Lo ideal sería poder aplicarlos sobre población en los estadios prodrómicos. Los pacientes con un TCSRI parecen ser una población adecuada para participar en tales ensayos. Dado que el periodo prodrómico en el TCSRI puede durar hasta 15 años, a la hora de diseñar terapias neuroprotectoras, es importante identificar marcadores que predigan la conversión a corto plazo y que sean capaces de monitorizar el proceso neurodegenerativo a lo largo del tiempo (56,146,147). En nuestra cohorte de pacientes con TCSRI, comprobamos que la presencia de hiposmia predice la conversión a corto plazo a una alfa-sinucleinopatía clínicamente definida como la EP y la DCLw. Además de la hiposmia, los marcadores que en la literatura han demostrado predecir conversión a corto plazo en pacientes con TCSRI son el déficit dopaminérgico estriatal medido por el DAT-SPECT, la presencia de signos motores sutiles y los cambios cognitivos asintomáticos detectados por pruebas neuropsicológicas (56,117). Así, a la hora de diseñar ensayos, la combinación de diferentes marcadores prodrómicos podría ser una buena estrategia para enriquecer la muestra y reducir su tamaño (56). La combinación de la hiposmia con otros marcadores altamente predictivos de las alfa-sinucleinopatías podría ayudar a una mejor selección de los pacientes con TCSRI con riesgo de conversión a corto plazo (56,117).

De acuerdo con nuestros hallazgos, el estudio seriado del olfato no es útil para monitorizar la progresión de la enfermedad en el TCSRI, ya que la pérdida del olfato permanece estable con el tiempo, lo que probablemente refleje un efecto suelo. Esto es coherente con el hecho de que la puntuación media del UPSIT-40 en nuestra cohorte de TCSRI (20,2 puntos) es similar a la puntuación de una cohorte de EP avanzada (21,8 puntos) evaluada en nuestra institución (148). Esto indica que la pérdida de olfato ya está presente en la EP prodrómica en la misma magnitud que en la EP avanzada. Estudios previos también han descrito que el grado de afectación de la pérdida de olfato no se relaciona en la EP con la magnitud de la afectación motora (139). Así, entre las variables empleadas para monitorizar el curso de la enfermedad se ha de excluir la hiposmia. En cambio, se podría incluir el estudio longitudinal de otros marcadores prodrómicos que han demostrado progresar con el tiempo en pacientes con TCSRI, como son la alteración de las funciones cognitivas, el déficit motor (estudiado mediante la MDS-UPDRS-III) y la disfunción del sistema nigroestriatal, estudiado mediante DAT-SPECT seriados (47,115,136).

Estudios *post mortem* en pacientes con EP y DCLw han mostrado que el bulbo olfatorio y el núcleo olfatorio anterior se afectan antes de que se produzca el daño de la sustancia negra y de la corteza cerebral (149). Dado que hay una afectación temprana del olfato en el curso de la enfermedad, algunos autores han postulado que la EP esporádica es un trastorno primario del olfato y que la mucosa olfativa es el punto de entrada de los posibles agentes causantes de la enfermedad (150). Esto concuerda con las observaciones de que 1) la hiposmia es frecuente en pacientes con EP *de novo*, que 2) los individuos con HI tienen un mayor riesgo de EP, y que 3) las autopsias cerebrales han evidenciado depósitos patológicos de alfa-sinucleína en los mismos (151,152). La hiposmia también es común en pacientes con DCLw tanto en la fase prodrómica como en la enfermedad ya clínicamente manifiesta (53). En cambio, el olfato suele ser normal en la AMS (22).

En este segundo trabajo, los tres pacientes con TCSRI que desarrollaron AMS tenían preservado el olfato, mientras que aquellos que evolucionaron a EP y DCLw presentaban hiposmia en un 56% y un 69% de los casos, respectivamente. Aunque estos resultados están limitados por el bajo número de pacientes que convirtieron a AMS, nuestros

hallazgos están en consonancia con la idea de la preservación del olfato en los pacientes con AMS. Así, si encontramos una pérdida de olfato en un paciente con TCSRI podemos decir que lo más probable es que evolucione hacia una EP o una DCLw en lugar de a una AMS. Por el contrario, hemos observado que la normosmia no es un hallazgo exclusivo de pacientes con TCSRI que desarrollarán una AMS con el tiempo, ya que el 44% de los que evolucionaron a EP y el 31% de los que desarrollaron DCLw tenían preservación del olfato antes de su conversión. Por lo tanto, en el contexto del TCSRI, en los pacientes con normosmia no es posible predecir la evolución a EP, DCLw o AMS basándonos exclusivamente en las pruebas de olfato preservadas. En este escenario, se necesitan añadir marcadores más específicos de AMS para sospecharla en su fase prodrómica. Entre los marcadores predictores de conversión a una AMS que se han descrito destacan los cambios morfológicos en la RM cerebral convencional (por ejemplo, la atrofia del cerebelo, el ribete putaminal hiperintenso o signo del bollito o *hot cross bun sign* en la protuberancia), la presencia de estridor durante el sueño, la parálisis de cuerdas vocales, la normalidad de la gammagrafía miocárdica y la actividad electromiográfica anormal en el esfínter anal (22,121).

Hemos encontrado que, en los pacientes con TCSRI, la hiposmia no discrimina entre evolución a EP o DCLw. En estos pacientes, se ha descrito que el deterioro cognitivo leve predice mayor riesgo de conversión a DCLw frente a EP (147). Se han definido otros marcadores, aunque con menor evidencia científica, que podrían ayudar a distinguir entre evolución a EP y a DCLw. Así, se ha relacionado una mayor cantidad de actividad muscular tónica en el mentón durante el sueño REM en el V-PSG con una mayor probabilidad de desarrollo de EP frente a DCLw (153). Por su parte, además de los cambios cognitivos asintomáticos, la presencia de un enlentecimiento del ritmo de base en el EEG (<8 Hz) y de un hipometabolismo occipital con el signo de la “isla cingulada”, pueden ayudar a predecir la conversión a DCLw frente a EP (19).

Este segundo estudio tiene limitaciones, entre las que se incluyen la ausencia de datos anatomopatológicos *post mortem* para confirmar el diagnóstico de alfa-sinucleinopatía y que únicamente se ha estudiado la función de la identificación del olfato y no la de detección ni la de discriminación. Sin embargo, la identificación de los olores es la función más estudiada en la literatura y la que más frecuentemente se ve afectada en

pacientes con EP. Por su parte, las fortalezas de este estudio son la evaluación de una cohorte amplia de pacientes con TCSRI durante un largo periodo de seguimiento y que el diagnóstico de TCSRI se confirmó mediante V-PSG.

En resumen, en este segundo trabajo, evidenciamos que la evaluación del olfato en el TCSRI es útil para identificar individuos con alto riesgo de fenotipo conversión a corto plazo, pero no es capaz de monitorizar el proceso neurodegenerativo ni de predecir la evolución a EP, DCLw o AMS.

En conjunto, estos dos trabajos contribuyen a aumentar nuestro conocimiento sobre la hiposmia idiopática y la hiposmia en el contexto del TCSRI como marcadores prodrómicos de las alfa-sinucleinopatías. Los resultados obtenidos pueden ayudar al diseño de los ensayos clínicos con fármacos neuroprotectores frente a estas enfermedades.

Se han descrito diversos marcadores asociados a la fase prodrómica de las alfa-sinucleinopatías, pero con diferentes valores predictivos, sensibilidades y especificidades. Posiblemente en la actualidad no existe el biomarcador ideal, esto es, un marcador que aporte precisión, seguridad, disponibilidad y costo-eficacia. La combinación de marcadores es probablemente la mejor estrategia para seleccionar a la población óptima para ensayos clínicos con finalidad neuroprotectora. La hiposmia, un marcador rápido y sencillo de evaluar, puede servir como cribaje inicial. Así, los pacientes con HI que presenten otros factores de riesgo o marcadores sugestivos de alfa-sinucleinopatía prodrómica, serían candidatos a ampliar el estudio con pruebas más específicas, como el DAT-SPECT o el V-PSG. Por otro lado, el estudio del olfato también juega un papel relevante en los pacientes con TCSRI, dado que nos puede ayudar a seleccionar a los que tienen un mayor riesgo de conversión a corto plazo a EP o DCLw.

En los últimos años han surgido nuevos marcadores prodrómicos de las alfa-sinucleinopatías. Se ha encontrado la alfa-sinucleína patológica en diferentes tejidos periféricos como la piel, las glándulas salivares, el colon y la mucosa olfatoria y también en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con un TCSRI. En este sentido, la evaluación de la alfa-sinucleína en el líquido cefalorraquídeo parece un biomarcador

prometedor. Con la técnica RT-QuIC se ha encontrado alfa-sinucleína en el líquido cefalorraquídeo del 75-90% de los pacientes con TCSRI, con una alta especificidad (del 90-98%) (100–102). Además, mediante esta técnica la capacidad de detectar la alfa-sinucleína es similar entre el líquido cefalorraquídeo y la piel (102). Aunque este es un marcador diagnóstico relevante, su utilidad para valorar conversión a corto plazo o para monitorizar el proceso neurodegenerativo aún no es conocida.

6. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La enfermedad de Parkinson prodrómica es infrecuente entre los pacientes con hiposmia idiopática.
2. Una pequeña proporción (16%) de los pacientes con hiposmia idiopática presenta un trastorno de conducta durante el sueño REM y/o un DAT-SPECT anormal y, por lo tanto, cumple los criterios de EP prodrómica de *la Movement Disorder Society*.
3. Los criterios de investigación para la enfermedad de Parkinson prodrómica de *la Movement Disorder Society* son una herramienta útil para identificar sujetos con hiposmia idiopática con elevado riesgo de enfermedad de Parkinson y, por tanto, ideales para entrar en ensayos clínicos con fines neuroprotectores.
4. La hiposmia es un hallazgo frecuente en pacientes con trastorno de conducta durante el sueño REM idiopático y es un marcador de conversión a corto plazo a enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy .
5. La hiposmia en pacientes con trastorno de conducta durante el sueño REM idiopático no ayuda a distinguir entre enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy latente. La normosmia no es útil para diferenciar entre la enfermedad de Parkinson, la demencia con cuerpos de Lewy y la atrofia multisistémica latente.
6. La ausencia de cambios en la puntuación UPSIT-40 durante el seguimiento seriado en el tiempo, sugiere que la evaluación longitudinal del olfato no es una estrategia útil para monitorizar el proceso neurodegenerativo en pacientes con un trastorno de conducta durante el sueño REM idiopático.

7. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Maroteaux L, Campanelli JT, Scheller RH. Synuclein: a neuron-specific protein localized to the nucleus and presynaptic nerve terminal. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1988;8(8):2804–2815.
2. Schaser AJ, Osterberg VR, Dent SE, Stackhouse TL, Wakeham CM, Boutros SW, et al. Alpha-synuclein is a DNA binding protein that modulates DNA repair with implications for Lewy body disorders. *Sci Rep*. 2019;9(1):10919.
3. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997;388(6645):839-840
4. Kosaka K. Lewy body disease and dementia with Lewy bodies. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2014;90(8):301–306.
5. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(6):745–752.
6. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol*. 2016;15(12):1257–1272.
7. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1356–1364.
8. de Lau LML, Giesbergen PCLM, de Rijk MC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology*. 2004;63(7):1240–1244.
9. Lau LML De, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006;5(6):525–535.
10. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Marek K, Litvan I. MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591–1599.
11. Postuma RB, Berg D. Advances in markers of prodromal Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(11):622–634.

12. Hirsch E, Graybiel AM, Agid YA. Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. *Nature*. 1988;334(6180):345–348.
13. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*. 1991;114(Pt 5):2283–2301.
14. Wakabayashi K, Takahashi H. Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Eur Neurol*. 1997;38 (Suppl2):2–7.
15. Choong C-J, Mochizuki H. Neuropathology of α -synuclein in Parkinson's disease. *Neuropathology*. 2022;42(2):93–103.
16. Heidebrink JL. Is dementia with Lewy bodies the second most common cause of dementia? *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2002;15(4):182–187.
17. Vann Jones SA, O'Brien JT. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychol Med*. 2014;44(4):673–683.
18. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor J-P, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89(1):88–100.
19. McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, Blanc F, Boeve BF, Fujishiro H, et al. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2020;94(17):743–755.
20. Poewe W, Stankovic I, Halliday G, Meissner WG, Wenning GK, Pallecchia MT, et al. Multiple system atrophy. *Nat Rev Dis Prim*. 2022;8(1):56.
21. Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, Fanciulli A, Calandra-Buonaura G, Seppi K, et al. The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. *Mov Disord*. 2022;37(6):1131–1148.
22. Jecmenica-Lukic M, Poewe W, Tolosa E, Wenning GK. Premotor signs and symptoms of multiple system atrophy. *Lancet Neurol*. 2012;11(4):361–368.
23. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of

- brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197–211.
24. Berg D, Borghammer P, Fereshtehnejad S-M, Heinzel S, Horsager J, Schaeffer E, et al. Prodromal Parkinson disease subtypes — key to understanding heterogeneity. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(6):349–361.
 25. Braak H, de Vos RAI, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett*. 2006;396(1):67–72.
 26. Chahine LM. Prodromal α -Synucleinopathies. *Continuum (Minneap Minn)*. 2022;28(5):1268–1280.
 27. Berg D, Kiel C. Redefinition of Parkinson's Disease. *Thieme Neurol Int Open*. 2017;(i):65–70.
 28. Erro R, Picillo M, Vitale C, Amboni M, Moccia M, Longo K, et al. Non-motor symptoms in early Parkinson's disease: a 2-year follow-up study on previously untreated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(1):14–27.
 29. Gaenslen A, Swid I, Liepelt-Scarfone I, Godau J, Berg D. The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(4):653–658.
 30. Doty RL. Olfaction. *Annu Rev Psychol*. 2001;52:423–452.
 31. Boesveldt S, Postma EM, Boak D, Welge-Luessen A, Schöpf V, Mainland JD, et al. Anosmia—A Clinical Review. *Chem Senses*. 2017;42(7):513–523.
 32. Siderowf A, Jennings D, Eberly S, Oakes D, Hawkins KA, Ascherio A, et al. Impaired Olfaction and Other Prodromal Features in the Parkinson At-Risk Syndrome Study. *Mov Disord*. 2012;27(3):406–412.
 33. Mullol J, Alobid I, Mariño-Sánchez F, Quintó L, de Haro J, Bernal-Sprekelsen M, et al. Furthering the understanding of olfaction, prevalence of loss of smell and risk factors: a population-based survey (OLFACAT study). *BMJ Open*. 2012;2(6):e001256

34. Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BEK, Klein R, Nondahl DM. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA*. 2002;288(18):2307–2312.
35. Ciofalo A, Filiaci F, Romeo R, Zambetti G, Vestri AR. Epidemiological aspects of olfactory dysfunction. *Rhinology*. 2006;44(1):78–82.
36. Whitcroft KL, Hummel T. Clinical Diagnosis and Current Management Strategies for Olfactory Dysfunction: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;145(9):846-853.
37. Haehner A, Hummel T, Hummel C, Sommer U, Junghanns S, Reichmann H. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(6):839–842.
38. Doty RL. The Smell Identification Test. TM administration manual. 3rd. ed. Filadelfia: Sensonics Inc; 1995.
39. Cardesin A, Alobid I, Benitez P, Sierra E, de Haro J, Bernal-Sprekelsen M, et al. Barcelona Smell Test-24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology*. 2006;44(1):83–89.
40. Ward CD, Hess WA, Calne DB. Olfactory impairment in Parkinson's disease. *Neurology*. 1983;33(7):943–946.
41. Hawkes C. Olfaction in neurodegenerative disorder. *Mov Disord*. 2003;18(4):364–372.
42. Witt M, Bormann K, Gudziol V, Pehlke K, Barth K, Minovi A, et al. Biopsies of olfactory epithelium in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(6):906–914.
43. Tissingh G, Berendse HW, Bergmans P, DeWaard R, Drukarch B, Stoof JC, et al. Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis. *Mov Disord*. 2001;16(1):41–46.
44. Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C, Seppi K, Compta Y, Katzenschlager R, et al. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). *Mov*

- Disord. 2015;30(2):229–237.
45. Marin C, Vilas D, Langdon C, Alobid I, Lopez-Chacon M, Haehner A, et al. Olfactory Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(8):42.
 46. Vilas D, Tolosa E, Quintana M, Pont-Sunyer C, Santos M, Casellas A, et al. Olfaction in LRRK2 Linked Parkinson's Disease: Is It Different from Idiopathic Parkinson's Disease? *J Parkinsons Dis.* 2020;10(3):951–958.
 47. Fereshtehnejad S-M, Yao C, Pelletier A, Montplaisir JY, Gagnon J-F, Postuma RB. Evolution of prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a prospective study. *Brain.* 2019;142(7):2051–2067.
 48. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BLF, Wolters EC, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2004;56(2):173–181.
 49. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2008;63(2):167–173.
 50. Jennings D, Siderowf A, Stern M, Seibyl J, Eberly S, Oakes D, et al. Conversion to Parkinson Disease in the PARS Hyposmic and Dopamine Transporter-Deficit Prodromal Cohort. *JAMA Neurol.* 2017;74(8):933–940.
 51. McShane RH, Nagy Z, Esiri MM, King E, Joachim C, Sullivan N, et al. Anosmia in dementia is associated with Lewy bodies rather than Alzheimer's pathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70(6):739–743.
 52. Fujishiro H, Iseki E, Nakamura S, Kasanuki K, Chiba Y, Ota K, et al. Dementia with Lewy bodies: early diagnostic challenges. *Psychogeriatrics.* 2013;13(2):128–138.
 53. Fujishiro H, Nakamura S, Sato K, Iseki E. Prodromal dementia with Lewy bodies. *Geriatr Gerontol Int.* 2015;15(7):817–826.
 54. Beach TG, Adler CH, Zhang N, Serrano GE, Sue LI, Driver-Dunckley E, et al. Severe hyposmia distinguishes neuropathologically confirmed dementia with Lewy

- bodies from Alzheimer's disease dementia. PLoS One. 2020;15(4):e0231720.
55. Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997;62(5):436–446.
 56. Postuma RB, Gagnon J-F, Bertrand J-A, Génier Marchand D, Montplaisir JY. Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: preparing for neuroprotective trials. Neurology. 2015;84(11):1104–1113.
 57. Fantini ML, Postuma RB, Montplaisir J, Ferini-Strambi L. Olfactory deficit in idiopathic rapid eye movements sleep behavior disorder. Brain Res Bull. 2006;70(4–6):386–390.
 58. Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, Suzuki K, Inoue Y, Hirata K. Odor identification test as an indicator of idiopathic REM sleep behavior disorder. Mov Disord. 2009;24(2):268–273.
 59. Mahlknecht P, Iranzo A, Högl B, Frauscher B, Müller C, Santamaría J, et al. Olfactory dysfunction predicts early transition to a Lewy body disease in idiopathic RBD. Neurology. 2015;84(7): 654-658.
 60. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. Science. 1953;118(3062): 273-274.
 61. Peever J, Fuller PM. The Biology of REM Sleep. Curr Biol. 2017;27(22):R1237-R1248.
 62. Iranzo A. The REM sleep circuit and how its impairment leads to REM sleep behavior disorder. Cell Tissue Res. 2018;373(1):245–266.
 63. American Academy of Sleep Disorders. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
 64. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. Sleep. 1986;9(2):293–308.
 65. Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal

- identification in SLEEP. *Sleep*. 2002;25(2): 120-138.
66. Iranzo A, Serradell M, Martí MJ, Lomeña F, Poewe W, Tolosa E, et al. Characterization of patients with longstanding idiopathic REM sleep behavior disorder. 2017;89(3):242-248.
 67. Ramos-Campoy O, Gaig C, Villas M, Iranzo A, Santamaria J. REM sleep behavior disorder causing subdural hematoma. *Sleep Med*. 2017;30:43–44.
 68. Jouvet M. Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *Comptes rendus des séances la Société Biol ses Fil*. 1965;159:895–899.
 69. Hendricks JC, Morrison AR, Mann GL. Different behaviors during paradoxical sleep without atonia depend on pontine lesion site. *Brain Res*. 1982;239(1):81–105.
 70. Shouse MN, Siegel JM. Pontine regulation of REM sleep components in cats: integrity of the pedunculo pontine tegmentum (PPT) is important for phasic events but unnecessary for atonia during REM sleep. *Brain Res*. 1992;571(1):50–63.
 71. Boissard R, Gervasoni D, Schmidt MH, Barbagli B, Fort P, Luppi P-H. The rat ponto-medullary network responsible for paradoxical sleep onset and maintenance: a combined microinjection and functional neuroanatomical study. *Eur J Neurosci*. 2002;16(10): 1959-1973.
 72. Plazzi G, Montagna P. Remitting REM sleep behavior disorder as the initial sign of multiple sclerosis. *Sleep Med*. 2002;3(5): 437-439.
 73. Tippmann-Peikert M, Boeve BF, Keegan BM. REM sleep behavior disorder initiated by acute brainstem multiple sclerosis. *Neurology*. 2006;66(8): 1277-1279.
 74. Compta Y, Iranzo A, Santamaría J, Casamitjana R, Graus F. REM sleep behavior disorder and narcoleptic features in anti-Ma2-associated encephalitis. *Sleep*. 2007;30(6): 767-769.
 75. Fraigne JJ, Torontali ZA, Snow MB, Peever JH. REM Sleep at its Core - Circuits, Neurotransmitters and Pathophysiology. *Front Neurol*. 2015;6:123.

76. Gagnon JF, Bédard MA, Fantini ML, Petit D, Panisset M, Rompré S, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*. 2002;59(4): 585-589.
77. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. *Sleep Med Rev*. 2009;13(6):385–401.
78. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2004;17(3):146-157.
79. Pao WC, Boeve BF, Ferman TJ, Lin S-C, Smith GE, Knopman DS, et al. Polysomnographic findings in dementia with Lewy bodies. *Neurologist*. 2013;19(1):1–6.
80. Tachibana N, Kimura K, Kitajima K, Shinde A, Kimura J, Shibasaki H. REM sleep motor dysfunction in multiple system atrophy: with special emphasis on sleep talk as its early clinical manifestation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 ;63(5):678-681.
81. Iranzo A, Santamaría J, Rye DB, Valldeoriola F, Martí MJ, Muñoz E, et al. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology*. 2005;65(2):247–252.
82. Iranzo A, Aparicio J. A lesson from anatomy: focal brain lesions causing REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*. 2009;10(1):9-12.
83. Tang WK, Hermann DM, Chen YK, Liang HJ, Liu XX, Chu WCW, et al. Brainstem infarcts predict REM sleep behavior disorder in acute ischemic stroke. *BMC Neurol*. 2014;14:88.
84. Dauvilliers Y, Jennum P, Plazzi G. Rapid eye movement sleep behavior disorder and rapid eye movement sleep without atonia in narcolepsy. *Sleep Med*. 2013;14(8):775–781.
85. Gaig C, Iranzo A, Cajochen C, Vilaseca I, Embid C, Dalmau J, et al. Characterization

- of the sleep disorder of anti-IgLON5 disease. *Sleep*. 2019;42(9):zsz133.
86. Pont-Sunyer C, Iranzo A, Gaig C, Fernández-Arcos A, Vilas D, Valldeoriola F, et al. Sleep Disorders in Parkinsonian and Nonparkinsonian LRRK2 Mutation Carriers. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132368.
 87. Kumru H, Santamaria J, Tolosa E, Valldeoriola F, Muñoz E, Marti MJ, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder in parkinsonism with parkin mutations. *Ann Neurol*. 2004;56(4):599–603.
 88. Högl B, Iranzo A. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Other Rapid Eye Movement Sleep Parasomnias. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017;23(4):1017–1034.
 89. Haba-Rubio J, Frauscher B, Marques-Vidal P, Toriel J, Tobback N, Andries D, et al. Prevalence and determinants of rapid eye movement sleep behavior disorder in the general population. *Sleep*. 2018;41(2):zsz197.
 90. Pujol M, Pujol J, Alonso T, Fuentes A, Pallerola M, Freixenet J, et al. Idiopathic REM sleep behavior disorder in the elderly Spanish community: a primary care center study with a two-stage design using video-polysomnography. *Sleep Med*. 2017;40:116–121.
 91. Collía A, Iranzo A, Serradell M, Muñoz-Lopetegui A, Mayà G, Santamaría J, et al. Former participation in professional football as an occupation in patients with isolated REM sleep behavior disorder leading to a synucleinopathy: a case-control study. *J Neurol*. 2023.
 92. Montplaisir J, Gagnon J-F, Fantini ML, Postuma RB, Dauvilliers Y, Desautels A, et al. Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*. 2010;25(13):2044–2051.
 93. Frauscher B, Iranzo A, Gaig C, Gschliesser V, Guaita M, Raffelseder V, et al. Normative EMG values during REM sleep for the diagnosis of REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 2012;35(6):835–847.
 94. Iranzo A, Fernández-Arcos A, Tolosa E, Serradell M, Molinuevo JL, Valldeoriola F,

- et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One*. 2014;9(2):e89741.
95. Sprenger FS, Stefanova N, Gelpi E, Seppi K, Navarro-Otano J, Offner F, et al. Enteric nervous system α -synuclein immunoreactivity in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2015;85(20):1761–1768.
 96. Iranzo A, Borrego S, Vilaseca I, Martí C, Serradell M, Sánchez-Valle R, et al. α -Synuclein aggregates in labial salivary glands of idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep*. 2018;41(8):10.
 97. Vilas D, Iranzo A, Tolosa E, Aldecoa I, Berenguer J, Vilaseca I, et al. Assessment of α -synuclein in submandibular glands of patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2016;15(7):708–718.
 98. Antelmi E, Donadio V, Incensi A, Plazzi G, Liguori R. Skin nerve phosphorylated α -synuclein deposits in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2017;88(22):2128–2131.
 99. Doppler K, Antelmi E, Kuzkina A, Donadio V, Incensi A, Plazzi G, et al. Consistent skin α -synuclein positivity in REM sleep behavior disorder - A two center two-to-four-year follow-up study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021;86:108–113.
 100. Iranzo A, Fairfoul G, Ayudhaya ACN, Serradell M, Gelpi E, Vilaseca I, et al. Detection of α -synuclein in CSF by RT-QuIC in patients with isolated rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a longitudinal observational study. *Lancet Neurol*. 2021;20(3):203–212.
 101. Stefani A, Iranzo A, Holzknecht E, Perra D, Bongianni M, Gaig C, et al. Alpha-synuclein seeds in olfactory mucosa of patients with isolated REM sleep behaviour disorder. *Brain*. 2021;144(4):1118–1126.
 102. Iranzo A, Mammana A, Muñoz-Lopetegi A, Dellavalle S, Mayà G, Rossi M, et al. Misfolded α -Synuclein Assessment in Skin and CSF by RT-QuIC in Isolated REM Sleep Behavior Disorder. *Neurology*. 2023.

103. Miglis MG, Adler CH, Antelmi E, Arnaldi D, Baldelli L, Boeve BF, et al. Biomarkers of conversion to α -synucleinopathy in isolated rapid-eye-movement sleep behaviour disorder. *Lancet Neurol*. 2021;20(8):671–684.
104. Högl B, Stefani A, Videnovic A. Idiopathic REM sleep behaviour disorder and neurodegeneration - an update. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(1):40–55.
105. Pezzoli G, Cereda E. Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2013;80(22):2035–2041.
106. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2012;72(6):893–901.
107. Heinzel S, Berg D, Gasser T, Chen H, Yao C, Postuma RB; MDS Task Force on the Definition of Parkinson's Disease. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2019;34(10):1464-1470.
108. Gao X, O'Reilly ÉJ, Schwarzschild MA, Ascherio A. Prospective study of plasma urate and risk of Parkinson disease in men and women. *Neurology*. 2016; 86(6):520–526.
109. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*. 1998;392(6676):605–608.
110. Zesiewicz TA. Parkinson Disease. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019;25(4):896–918.
111. Aharon-Peretz J, Rosenbaum H, Gershoni-Baruch R. Mutations in the glucocerebrosidase gene and Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N Engl J Med*. 2004;351(19):1972–1977.
112. Gan-Or Z, Giladi N, Rozovski U, Shifrin C, Rosner S, Gurevich T, et al. Genotype-phenotype correlations between GBA mutations and Parkinson disease risk and onset. *Neurology*. 2008;70(24):2277–2283.
113. Durcan R, Wiblin L, Lawson RA, Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, et al. Prevalence

- and duration of non-motor symptoms in prodromal Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2019;26(7):979–985.
114. Postuma RB, Iranzo A, Hu M, Högl B, Boeve BF, Manni R, et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain.* 2019;142(3):744–759.
 115. Rusz J, Hlavnička J, Novotný M, Tykalová T, Pelletier A, Montplaisir J, et al. Speech Biomarkers in Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Parkinson Disease. *Ann Neurol.* 2021;90(1):62–75.
 116. Kägi G, Bhatia KP, Tolosa E. The role of DAT-SPECT in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(1):5–12.
 117. Iranzo A, Santamaria J, Valldeoriola F, Serradell M, Salamero M, Gaig C, et al. Dopamine transporter imaging deficit predicts early transition to synucleinopathy in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol.* 2017;82(3):419–428.
 118. Sommer U, Hummel T, Cormann K, Mueller A, Frasnelli J, Kropp J, et al. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov Disord.* 2004;19(10):1196–1202.
 119. Stockner H, Iranzo A, Seppi K, Serradell M, Gschliesser V, Sojer M, et al. Midbrain hyperechogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord.* 2009;24(13):1906–1909.
 120. Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol.* 2008;7(11):1044–1055.
 121. Muñoz-Lopetegi A, Berenguer J, Iranzo A, Serradell M, Pujol T, Gaig C, et al. Magnetic resonance imaging abnormalities as a marker of multiple system atrophy in isolated rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep.* 2021;44(1):zsaa089.
 122. Stokholm MG, Iranzo A, Østergaard K, Serradell M, Otto M, Svendsen KB, et al. Assessment of neuroinflammation in patients with idiopathic rapid-eye-

- movement sleep behaviour disorder: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2017;16(10):789–796.
123. Miyamoto T, Miyamoto M, Inoue Y, Usui Y, Suzuki K, Hirata K. Reduced cardiac 123I-MIBG scintigraphy in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology.* 2006;67(12):2236–2238.
 124. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson’s disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1600–1611.
 125. Mahlknecht P, Gasperi A, Djamshidian A, Kiechl S, Stockner H, Willeit P, et al. Performance of the Movement Disorders Society criteria for prodromal Parkinson’s disease: A population-based 10-year study. *Mov Disord.* 2018;33(3):405–413.
 126. Pilotto A, Heinzel S, Suenkel U, Lerche S, Brockmann K, Roeben B, et al. Application of the movement disorder society prodromal Parkinson’s disease research criteria in 2 independent prospective cohorts. *Mov Disord.* 2017;32(7):1025–1034.
 127. Fereshtehnejad S-M, Montplaisir JY, Pelletier A, Gagnon J-F, Berg D, Postuma RB. Validation of the MDS research criteria for prodromal Parkinson’s disease: Longitudinal assessment in a REM sleep behavior disorder (RBD) cohort. *Mov Disord.* 2017;32(6):865–873.
 128. Skorvanek M, Lodomirjakova Z, Han V, Lesko N, Feketeova E, Jarcuskova D, et al. Prevalence of Prodromal Parkinson’s Disease as Defined by MDS Research Criteria among Elderly Patients Undergoing Colonoscopy. *J Parkinsons Dis.* 2017;7(3):481–489.
 129. Mahlknecht P, Gasperi A, Willeit P, Kiechl S, Stockner H, Willeit J, et al. Prodromal Parkinson’s disease as defined per MDS research criteria in the general elderly community. *Mov Disord.* 2016;31(9):1405–1408.
 130. Lang AE, Siderowf AD, Macklin EA, Poewe W, Brooks DJ, Fernandez HH, et al. Trial of Cinpanemab in Early Parkinson’s Disease. *N Engl J Med.* 2022;387(5):408–420.

131. Pagano G, Taylor KI, Anzures-Cabrera J, Marchesi M, Simuni T, Marek K, et al. Trial of Prasinezumab in Early-Stage Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2022;387(5):421–432.
132. Jennings D, Siderowf A, Stern M, Seibyl J, Eberly S, Oakes D, et al. Imaging prodromal Parkinson disease: the Parkinson Associated Risk Syndrome Study. *Neurology*. 2014;83(19):1739–1746.
133. Filippi L, Manni C, Pierantozzi M, Brusa L, Danieli R, Stanzione P, et al. 123I-FP-CIT semi-quantitative SPECT detects preclinical bilateral dopaminergic deficit in early Parkinson's disease with unilateral symptoms. *Nucl Med Commun*. 2005;26(5):421–426.
134. Booij J, Tissingh G, Boer GJ, Speelman JD, Stoof JC, Janssen AG, et al. [123I]FP-CIT SPECT shows a pronounced decline of striatal dopamine transporter labelling in early and advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62(2):133–140.
135. Benamer HT, Patterson J, Wyper DJ, Hadley DM, Macphee GJ, Grosset DG. Correlation of Parkinson's disease severity and duration with 123I-FP-CIT SPECT striatal uptake. *Mov Disord*. 2000;15(4):692–698.
136. Iranzo A, Valldeoriola F, Lomeña F, Molinuevo JL, Serradell M, Salamero M, et al. Serial dopamine transporter imaging of nigrostriatal function in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. *Lancet Neurol*. 2011;10(9):797–805.
137. Garrigues V, Gálvez C, Ortiz V, Ponce M, Nos P, Ponce J. Prevalence of constipation: agreement among several criteria and evaluation of the diagnostic accuracy of qualifying symptoms and self-reported definition in a population-based survey in Spain. *Am J Epidemiol*. 2004;159(5):520–526.
138. Portellano-Ortiz C, Garre-Olmo J, Calvó-Perxas L, Conde-Sala JL. Depresión y variables asociadas en personas mayores de 50 años en España. *Rev Psiquiatr y Salud Ment*. 2018;11(4):216–226.
139. Doty RL. Olfaction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*.

2007;13(Suppl 3):S225-228.

140. Doty RL, Deems DA, Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology*. 1988;38(8):1237–1244.
141. Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2015;14(1):57–64.
142. Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, Coleman S, O'Brien JT, Brooks DJ, et al. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology*. 2013;80(3):276–281.
143. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(11):1641–1649.
144. Haehner A, Masala C, Walter S, Reichmann H, Hummel T. Incidence of Parkinson's disease in a large patient cohort with idiopathic smell and taste loss. *J Neurol*. 2019;266(2):339–345.
145. Haehner A, Hummel T, Hummel C, Sommer U, Junghanns S, Reichmann H. Olfactory Loss May Be a First Sign of Idiopathic Parkinson's Disease. 2007;22(6):839–842.
146. Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, Molinuevo JL, Valldeoriola F, Serradell M, et al. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(5):443–453.
147. Weil RS, Morris HR. REM sleep behaviour disorder: an early window for prevention in neurodegeneration? *Brain*. 2019;142(3):498–501.
148. Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Marti M-J, Valldeoriola F, Vendrell P, Bargallo N, et al. Olfactory impairment in Parkinson's disease and white matter abnormalities

- in central olfactory areas: A voxel-based diffusion tensor imaging study. *Mov Disord*. 2010;25(12):1888–1894.
149. Beach TG, Adler CH, Lue L, Sue LI, Bachalakuri J, Henry-Watson J, et al. Unified staging system for Lewy body disorders: correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment and motor dysfunction. *Acta Neuropathol*. 2009;117(6):613–634.
 150. Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE. Is Parkinson's disease a primary olfactory disorder? *QJM*. 1999;92(8):473–480.
 151. Fullard ME, Morley JF, Duda JE. Olfactory Dysfunction as an Early Biomarker in Parkinson's Disease. *Neurosci Bull*. 2017;33(5):515–525.
 152. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Tanner CM, Davis DG, Nelson J, et al. Association of olfactory dysfunction with incidental Lewy bodies. *Mov Disord*. 2006;21(12):2062–2067.
 153. Postuma RB, Gagnon JF, Rompré S, Montplaisir JY. Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease. *Neurology*. 2010;74(3):239–244.