



www.neurobiomarcadores.com

MÓDULO 2

Biomarcadores en la enfermedad de Parkinson

Lección 2 Neuroimagen

Dra. Irene Berzosa González

Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Universitat Autònoma de Barcelona

1. Introducción

Debido al desconocimiento existente en torno a la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson (EP), su diagnóstico *in vivo* sigue siendo eminentemente clínico. El avance tecnológico en las últimas décadas ha permitido el desarrollo de nuevas pruebas de neuroimagen, cuya aplicación en la EP tiene como objetivos:

- Contribuir al diagnóstico de la EP en la práctica clínica y a su diagnóstico diferencial con los distintos parkinsonismos.
- Medir el estadio o la gravedad de la EP.
- Monitorizar la progresión de la EP.
- Identificar sujetos en fase presintomática o prodrómica con riesgo de padecer EP que puedan beneficiarse de terapias modificadoras.
- Evaluar la eficacia de potenciales terapias modificadoras de la enfermedad.
- Investigar la patología subyacente a las alteraciones cognitivas ⁽¹⁾.

En esta revisión, abordaremos las pruebas de neuroimagen actuales y en estudio, su implicación como biomarcadores en el diagnóstico y en la progresión en las distintas fases de la EP y en el diagnóstico diferencial con los parkinsonismos, incluyendo una breve descripción de las técnicas, sus limitaciones y su proyección en un futuro.

2. Biomarcadores de neuroimagen funcional en enfermedad de Parkinson

Las técnicas de medicina nuclear utilizadas en EP son dos fundamentalmente, la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT). Se seleccionan moléculas que se unen a marcadores o funcionan como marcadores por sí mismas y que emiten positrones (uso para PET) o fotones (uso para SPECT) para obtener una imagen. De esta forma, permiten detectar cambios neurobiológicos *in vivo* al determinar la distribución de los radioligandos empleados (**Tabla 1**).

NTR	Técnica	Diana	Ligando	Aplicación en diagnóstico e investigación de EP
DA	PET	AADC	[18F] DOPA [18F] FMT	Dx + investigación: depleción dopaminérgica nigroestriatal con gradiente rostrocaudal [18F] DOPA en Dx EP y DD entre TE frente a parkinsonismos primarios
		VMAT2	[11C] DTBZ [18F] AV-133	Investigación: depleción dopaminérgica presináptica nigroestriatal
		DaT	[11C] CFT	Dx e investigación: depleción dopaminérgica presináptica nigroestriatal
			[18F] FPCIT	
			[11C] MP	
			[18F] PR04.MZ	
		Receptor D2	[11C] Raclopride	Investigación: pérdida neuronal estriatal en AMS y PSP, medición de liberación DA, evaluar ocupación de receptores por tratamiento dopaminérgico D2
			[11C] N-methylspiperone [11C] FLB 457 [18F] Fallypride	
	SPECT	DaT	[123I] b-CIT [123I] FP-CIT	[123I] FP-CIT (DatScan®): Dx de EP y DD EP/parkinsonismos primarios vs. TE
			[99mTc] Tc-TRODaT1	
SER	PET	Receptor D2	[123I] IBZM	DD EP vs. parkinsonismos atípicos
		SERT	[11C] DASB	Investigación: pérdida de terminales serotoninérgicos en núcleo del rafe
		Receptor 5-HT1A	[11C] WAY-100,65	Investigación: disminución de R 5-HT1 en córtex
		Receptor 5-HT2A	[18F] SETOPERONE	Investigación: aumento de unión a R-5HT2A correlación con alucinaciones visuales en EP
ACh	PET	AChE	[11C] MP4A [11C] PMP	Investigación: pérdida de AChE en córtex y SNP
			5 [11C] Methoxydonepezil	
NA	SPECT	VACHT	[123I] iodobenzovesamico	Investigación: pérdida de VACHT en córtex
	SPECT	NET, VMAT2	[123I] MIBG	Dx e investigación: denervación NA cardíaca Dx EP y DD EP vs. TE y parkinsonismos
	PET		[11C] MeNER	Investigación: pérdida de NET en mesencéfalo y tálamo

AADC: L-aminoácido aromático descarboxilasa; AMS: atrofia multisistémica; DaT: transportador de dopamina presináptica; DD: diagnóstico diferencial; Dx: diagnóstico; NET: transportadores de norepinefrina; PET: tomografía por emisión de positrones; PSP: parálisis supranuclear progresiva; SNP: sistema nervioso periférico; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único; TE: temblor esencial; VMAT: transportador de monoaminas vesiculares

Tabla 1. Radioligandos empleados en el diagnóstico y la investigación de la enfermedad de Parkinson (EP)

La mayoría de las pruebas de neuroimagen funcional se han centrado en evaluar la actividad dopaminérgica estriatal pre- y postsináptica. Recientemente, se están investigando nuevas técnicas capaces de valorar la integridad de otras vías no dopaminérgicas y redes neuronales implicadas, así como cambios en el metabolismo cerebral y la neuroinflamación ⁽²⁾.

2.1. Evaluación del sistema dopaminérgico

2.1.1. Marcadores de la función presináptica

La actividad dopaminérgica presináptica se puede estimar de forma indirecta a través de 3 *targets* distintos:

- Actividad de la enzima L-aminoácido aromática decarboxilasa (AADC) estriatal. La AADC permite la conversión de levodopa a dopamina en la terminal sináptica (**Figura 1**). El marcador ^{6-18}F -fluoro-L-dopa ($[\text{18F}]$ DOPA) es un análogo de la levodopa, que se transforma en 18-fluorodopamina (FDA) mediante la acción de AADC y es útil como marcador de la síntesis y el almacenaje de la dopamina en la neurona. La captación de L-dopa disminuye con la progresión de la enfermedad. Sin embargo, la captación de $[\text{18F}]$ DOPA también refleja la salida de la FDA de las vesículas sinápticas, relacionada a su vez con el *turnover* de la dopamina, que aumenta con la gravedad de la enfermedad.

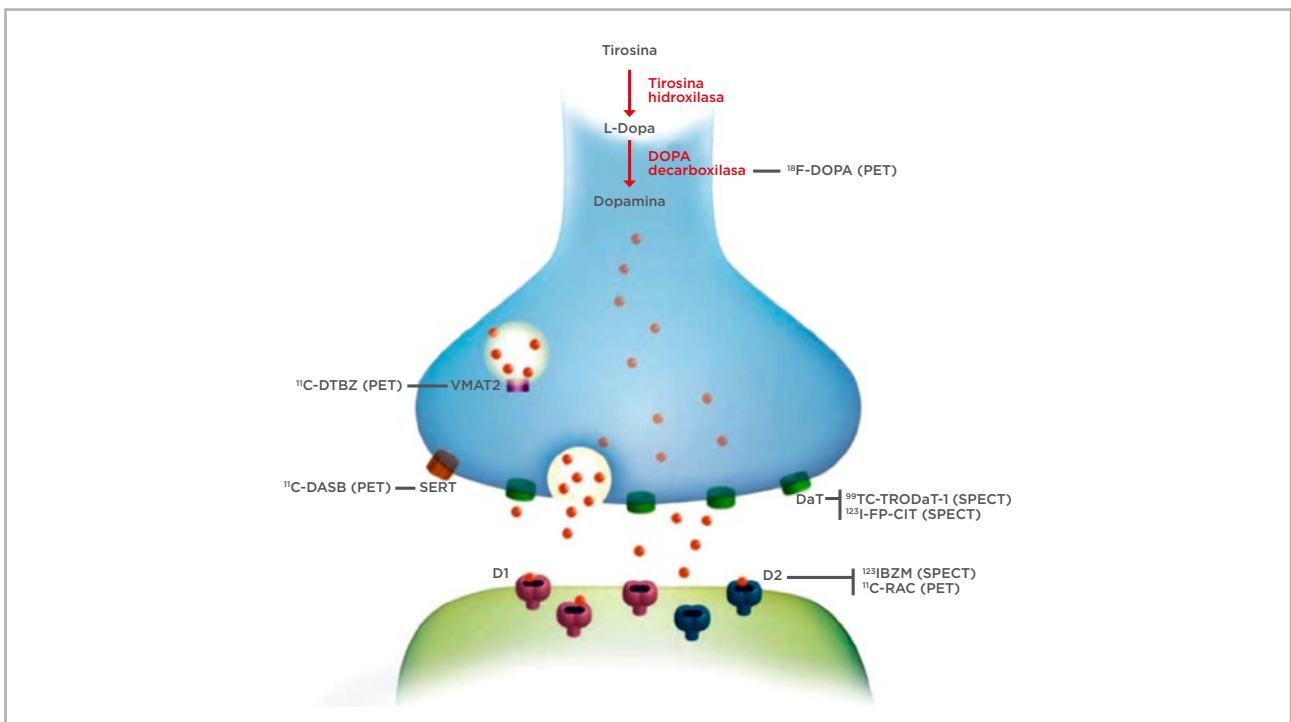


Figura 1. Radioligandos para tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) en la sinapsis dopaminérgica.

- Transportador de dopamina presináptica (DaT). El DaT es una proteína transmembrana localizada en la superficie presináptica de las neuronas que sintetizan dopamina encargada de la recaptura de la dopamina de la sinapsis. Se han desarrollado varios radioligandos derivados del tropano y análogos a la cocaína, capaces de medir *in vivo* la densidad de DaT mediante PET y SPECT, que se distinguen por su farmacocinética y su selectividad por DaT frente a receptores de serotonina (SERT) (**Tabla 1**). Entre ellos, el ^{123}I -fluoropropil- β -CIT ([^{123}I] FP- β -CIT o DaT-SCAN) es el trazador empleado en la práctica clínica habitual.
- Transportador de monoaminas vesiculares de tipo 2 (VMAT2). Se encarga de almacenar las monoaminas en vesículas sinápticas y, por lo tanto, no es específico de la función dopaminérgica, si bien más del 90% del VMAT2 estriatal está destinado a la dopamina. Existen ligandos específicos para VMAT2 para su uso mediante PET y SPECT (**Tabla 1**), siendo la C-dihidrotetrabenazina ([^{11}C] DTBZ) para PET el más utilizado. La ventaja de estos trazadores es que su captación en el estriado se ve menos afectada por el tratamiento dopaminérgico en pacientes con EP respecto a otros ⁽²⁾. No obstante, su uso está restringido a la investigación.

En la EP se produce una disminución de la captación de los radiotrazadores presinápticos del estriado del lado contralateral a los síntomas clínicos y sigue patrón rostro-caudal; esto es, afecta de forma más grave y precoz al putamen posterior y progresa hacia la cabeza del caudado de una forma exponencial durante los primeros 5 años de la enfermedad ⁽²⁾. La captación mediante PET [^{18}F] DOPA y SPECT [^{123}I] FP- β -CIT se correlaciona inversamente con la gravedad de la bradicinesia y la rigidez del lado contralateral, pero no con la gravedad del temblor ⁽³⁾.

La principal indicación de los marcadores presinápticos mediante PET y SPECT es distinguir pacientes con EP o parkinsonismo con pérdida dopaminérgica presináptica (parálisis supranuclear progresiva -PSP-, atrofia multisistema -AMS-, degeneración corticobasal -DCB-, demencia por cuerpos de Lewy -DCL-) de pacientes sin compromiso presináptico, como son los sujetos sanos, los pacientes con temblor esencial, parkinsonismo farmacológico por bloqueo de receptores postsinápticos o con enfermedad de Alzheimer ⁽⁴⁾.

La SPECT con [^{123}I] FP- β -CIT (DaT-SCAN) es una prueba con una alta sensibilidad para identificar degeneración de la vía nigroestriada (90-100%), por lo que es uno

de los mejores biomarcadores disponibles en la práctica clínica para el diagnóstico de EP desde fases iniciales hasta fases moderadas-avanzadas.

Entre las limitaciones del DaT-SCAN, se debe comentar que alrededor del 10% de los pacientes con un diagnóstico clínico de EP tienen un DaT-SCAN normal, motivo por el cual ha surgido el concepto de sujetos sin evidencia de degeneración dopaminérgica (*scan without evidence of dopaminergic deficit* -SWEDD-) ⁽⁵⁾. Algunos datos clínicos que podrían ayudar a identificar a estos pacientes son: temblor de reposo o de acción asimétrico acompañado de leve distonía, ausencia de fenómeno de reemergencia y ausencia de bradicinesia franca.

Otra de las cuestiones que hay que considerar es que la terapia dopaminérgica no afecta de forma significativa a la unión estriatal de [123I] FP-β-CIT, pero determinados fármacos sí que podrían interferir en la interpretación de los resultados del DaT-SCAN, por lo que se aconseja su retirada previa a la prueba siempre que la situación clínica del paciente lo permita **(Tabla 2)** ⁽⁶⁾.

Efecto menor (variación < 15%)	Retirada antes del DaT-SCAN	Efecto significativo (variación > 20%)	Retirada antes del DaT-SCAN
Citalopram	8 días	Cocaína	2 días
Fluoxetina	45 días	Anfetamina	7 días
Paroxetina	5 días	Metilamfetamina	3 días
Venlafaxina, duloxetina	3 días	Metilfenidato	1-2 días
Escitalopram	8 días	Dexanfetamina	7 días
Fluvoxamina	5 días	Mazindol	3 días
Sertralina	6 días	Fentermina	14 días
Imipramina	5 días	Modafinilo	3 días
Clomipramina	21 días	Bupropión	8 días
Pimozida	28 días	Benzatropina	5 días
Ziprasidona	2 días		
Memantina	5 días		
Amantadina	6 días		
Bupidina	6 días		
Efedrina, epinefrina	6-10 horas		

Tabla 2. Fármacos que interfieren a la captación de la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) con DaT-SCAN.

En cuanto al futuro, la PET y la SPECT dopaminérgica se plantean como prometedores biomarcadores de EP en fases preclínicas y prodrómicas, pues se ha observado en distintos estudios que la disminución de la unión de los distintos radioligandos se produce años antes de que se inicien los síntomas motores de la EP. Como biomarcador de progresión, se debería considerar su utilidad durante los primeros 2 años desde el inicio de los síntomas, ya que la captación se estabiliza en los 2-4 años posteriores, por lo que su utilidad para realizar el seguimiento en fases más avanzadas está por definir ⁽⁷⁾. Algunas investigaciones sugieren que marcadores dopaminérgicos en el troncoencéfalo podrían tener una mejor correlación con la clínica ⁽⁸⁾.

2.1.2. Marcadores de la función postsináptica

Existen moléculas con alta afinidad por los receptores postsinápticos (principalmente D2 y D3), que compiten con la dopamina endógena. Los más utilizados son: ¹¹C-Raclopride o ¹⁸F-Fallypride para PET y ¹²³I-iodobenzamida ([¹²³I] IBZM) para SPECT.

Estas técnicas permiten distinguir los parkinsonismos que cursan exclusivamente con degeneración dopaminérgica presináptica (EP) frente a aquellos donde se extiende a neurona postsináptica (AMS, PSP y DCB). La captación estriatal de IBZM está aumentada en sujetos normales debido a la alta densidad de terminaciones dopaminérgicas. En pacientes con EP no tratados, se ha mostrado una captación en el putamen de IBZM normal o ligeramente aumentada, probablemente como un mecanismo compensatorio como respuesta a la disminución de dopamina presináptica; si bien, en pacientes tratados, a largo plazo la captación de IBZM se normaliza o se encuentra reducida. Por tanto, una captación normal de IBZM sugiere diagnóstico de EP, sobre todo en fases iniciales de la enfermedad; mientras que una captación estriatal de IBZM reducida hace muy probable el diagnóstico de un parkinsonismo atípico (**Tabla 3**). No obstante, su utilidad en la práctica clínica es limitada y su interpretación compleja por los cambios producidos en las imágenes por la medicación dopaminérgica ⁽⁹⁾.

	EP	AMS-P	AMS-C	PSP	DCB	DCL
<i>PET</i> ¹⁸ FDG	Normal o ↑ putamen	↓ putamen, pálido, caudado, cerebelo	↓ cerebelo anterior, putamen, pálido, caudado, tálamo	↓ mesencéfalo, corteza prefrontal medial, tálamo, caudado, cíngulo anterior	↓ asimétrica frontal, parietal, temporal, tálamo y estriado	↓ occipital lateral, prefrontal, parietotemporal
<i>SPECT</i> ¹²³ I-FP-CIT, <i>PET</i> ¹⁸ F-DOPA	↓ putamen posterior > caudado	↓ putamen posterior > caudado	↓ putamen posterior > caudado	↓ caudado > putamen	↓ asimétrica estriado	↓ estriado
<i>SPECT</i> ¹²³ I-IBZM, <i>PET</i> ¹¹ C-raclopride	Normal o ↑ estriado	↓ estriado	↓ estriado	↓ estriado	Normal	↓ estriado
<i>Gammagrafía</i> ¹²³ I-MIBG	↓ o nula captación cardíaca	↓ o normal	↓ o normal	↓ o normal	↓ o normal	↓ o nula
<i>PET no DA</i>	NA					

AMS-C: atrofia multisistema cerebelosa; AMS-P: atrofia multisistema parkinsoniana; DCB: degeneración corticobasal; DCL: demencia por cuerpos de Lewy; NA: no aplicable; PET no DA: tomografía por emisión de positrones no dopaminérgica; PSP: parálisis supranuclear progresiva; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único

Tabla 3. Hallazgos característicos de neuroimagen funcional en enfermedad de Parkinson (EP) y parkinsonismos atípicos.

2.2. Evaluación de otros sistemas de neurotransmisión no dopaminérgicos

2.2.1. Estudio de inervación serotoninérgica

En la EP se ha demostrado una pérdida progresiva de la función presináptica serotoninérgica estriatal y extraestriatal, con un patrón de depleción predominante en caudado, seguido de putamen, ínsula y cíngulo posterior. Esta pérdida de actividad se relaciona con la presencia de síntomas motores como el temblor postural y las discinesias, y con síntomas no motores como la depresión, las alteraciones del sueño, la fatiga y la demencia⁽¹⁰⁾.

Se han desarrollado distintos ligandos según las dianas serotoninérgicas (**Tabla 1**). Se ha visto que la disminución de la disponibilidad de receptores 5-HT_{1A} en el rafe y en áreas corticales en sujetos con EP se relaciona con la depresión y con el grado de temblor. También se ha relacionado una mayor unión del trazador

[18F] setoperone a los receptores 5-HT_{2A} en áreas responsables de la visión con la presencia de alucinaciones visuales en EP⁽¹⁾. No obstante, son hallazgos restringidos a la investigación y se precisan más estudios que repliquen los resultados obtenidos.

2.2.2. Estudio de innervación colinérgica

En la EP están implicadas dos vías colinérgicas fundamentales: el sistema del núcleo *basalis* de Meynert, que inerva la corteza cerebral, y el derivado del núcleo pedúnculo pontino (PPN) en el troncoencéfalo, que inerva a ganglios basales, tálamo, cerebelo y médula espinal. Se relaciona con síntomas motores como el temblor y las alteraciones de la marcha y con síntomas no motores, como el trastorno de la conducta del sueño REM (TCSREM), la hiposmia y el deterioro cognitivo.

Los dos trazadores de PET más usados son los análogos de acetilcolina ¹¹C metil-4-piperidil acetato ([¹¹C] MP4A) y ¹¹C metil-4-piperidinil propionato ([¹¹C] PMP). Ambos son metabolizados por la enzima acetilcolinesterasa (AChE) y reflejan la distribución de esta enzima en las terminales colinérgicas. Estudios con PET-AChE han demostrado que la denervación de las vías relacionadas con el sistema núcleos *basalis* de Meynert-corteza cerebral se asocia con alteraciones cognitivas, mientras que el daño en las vías del PPN se correlaciona con alteraciones de la marcha y TCSREM⁽¹¹⁾. También se ha relacionado el grado de denervación colinérgica con la severidad de los síntomas depresivos y la hipoactividad colinérgica límbica y cortical con hiposmia.

Entre los trazadores de SPECT destaca el ¹²³I iodobenzovesamicol ([¹²³I] IBVM) que se une a los transportadores de acetilcolina (VACHT) de los terminales colinérgicos. Este trazador muestra una disponibilidad de VACHT reducida en las regiones corticales de pacientes con EP en comparación con controles y se correlaciona con demencia⁽¹⁾.

2.2.3. Estudio de inervación noradrenérgica

En el sistema nervioso central, la noradrenalina se sintetiza principalmente en el *locus ceruleus* (LC) y su déficit se relaciona con síntomas no motores de EP como la atención, el ánimo, la memoria y con síntomas motores. Recientemente, se ha estudiado la disponibilidad de transportadores de norepinefrina (NET) mediante un inhibidor selectivo de NET ([¹¹C] MeNER). Se ha observado que la unión de este marcador en regiones ricas en NET como tálamo y mesencéfalo era menor en pacientes con EP frente a controles sanos. Además, en pacientes con EP y TCSREM, la unión de este trazador se correlacionaba inversamente con la severidad del trastorno de sueño ⁽¹²⁾.

A nivel cardíaco, la gammagrafía emplea un análogo de la norepinefrina, el ¹²³I-metayodobencilguanidina ([¹²³I] MIBG), para determinar la ubicación, la integridad y la función de las neuronas noradrenérgicas. En concreto, valora la integridad de las terminaciones simpáticas presinápticas posganglionares miocárdicas. Permite distinguir a pacientes con EP respecto a controles sanos con una sensibilidad del 73,3% en pacientes con EP de menos de 3 años de evolución y del 90,1% en aquellos con mayor duración, con una especificidad del 89,8% y el 87,5%, respectivamente ⁽¹³⁾. Un metaanálisis mostró una sensibilidad y una especificidad de la MIBG en torno al 88% y al 85%, respectivamente, para el diagnóstico de EP versus parkinsonismos atípicos, en los cuales la captación con MIBG es normal o está mínimamente disminuida, debido a que la afectación simpática es fundamentalmente preganglionar **(Tabla 3)** ⁽¹⁴⁾. Como limitaciones, presenta la interferencia en la distribución normal de la MIBG que producen numerosos fármacos (antihipertensivos, antidepresivos tricíclicos, simpaticomiméticos) ⁽¹⁵⁾ y/o la coexistencia de enfermedades sistémicas que alteran la inervación autonómica cardíaca, como son la diabetes o patologías cardíacas.

En resumen, la utilidad de la PET y la SPECT no dopaminérgica como biomarcadores diagnósticos en las distintas fases de EP es todavía incierta. De manera interesante, algunos estudios han observado en una muestra de pacientes con TCSREM idiopático alteraciones en vías no dopaminérgicas (incluida la actividad colinesterásica periférica del tracto gastrointestinal, la denervación simpática cardíaca y la actividad noradrenérgica cerebral) previas al desarrollo de déficit dopaminérgico estriatal **(Figura 2)** ⁽¹¹⁾.

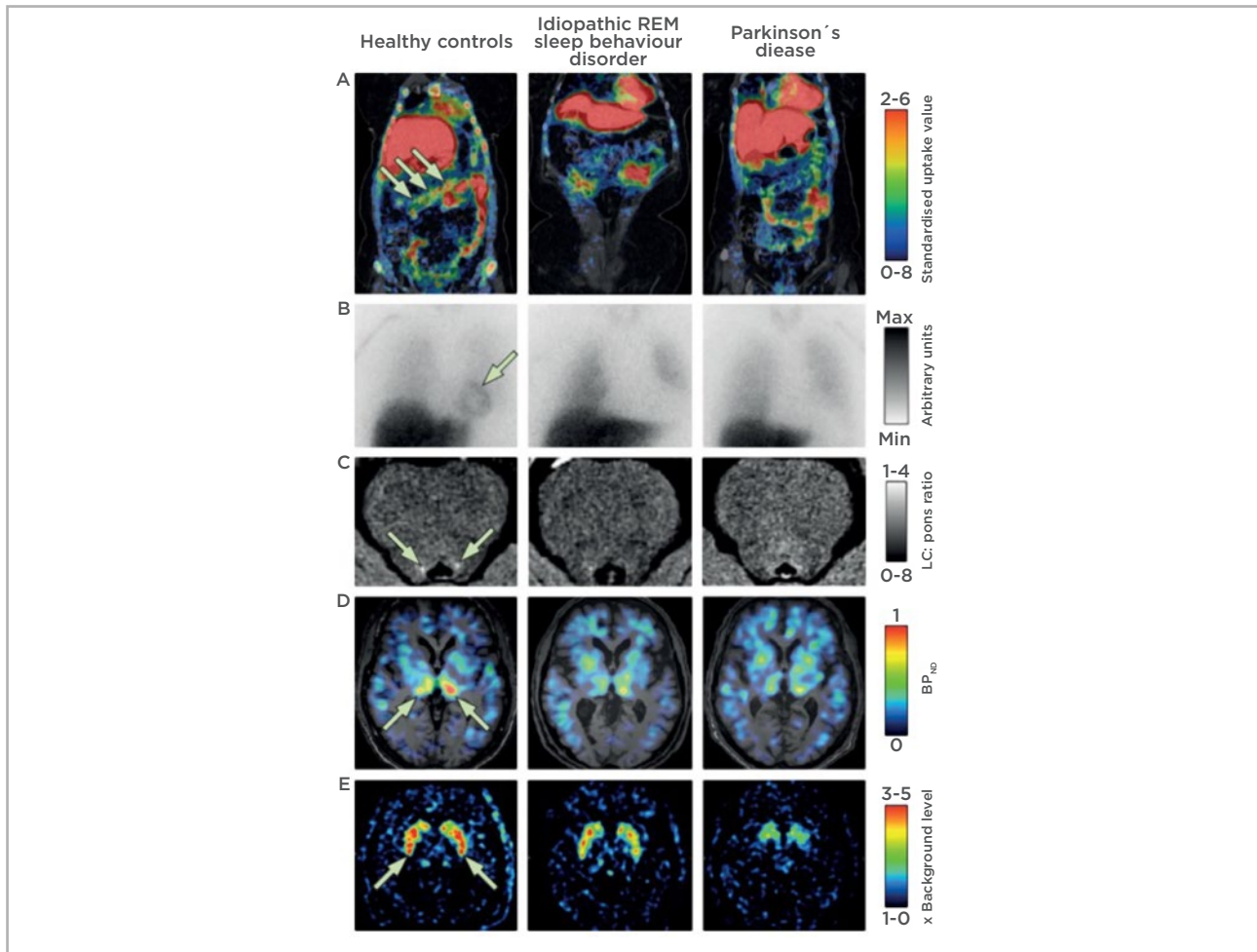


Figura 2. Imágenes diferenciales en sujetos sanos, pacientes con trastorno de la conducta del sueño REM (TCSREM) idiopático y pacientes con enfermedad de Parkinson (EP). A: tomografía por emisión de positrones (PET) ^{11}C -donepezilo y tomografía computarizada (TC), muestra una hipocaptación de $[^{11}\text{C}]$ donepezilo en el colon transverso en pacientes con TCSREM idiopático y en EP respecto a controles sanos; B: $[^{123}\text{I}]$ MIBG con nula captación en TCSREM idiopática y en EP, en comparación con sujetos sanos; C: resonancia magnética (RM) sensible a neuromelanina (NM) en *locus ceruleus* (LC), menor señal en TCSREM idiopático y EP respecto a controles; D: PET $[^{11}\text{C}]$ methylreboxetina (MeNER) muestra menor captación talámica en TCSREM idiopático y EP respecto a controles sanos; E: PET $[^{18}\text{F}]$ DOPA, muestra señal reducida en algunos sujetos con TCSREM idiopático, con una reducción muy marcada en EP.

En la actualidad, no existe evidencia suficiente que avale el uso de estas técnicas para monitorizar la progresión de la EP ni para diferenciar los parkinsonismos atípicos.

2.2.4. Estudio del metabolismo cerebral de la glucosa

La 18F-2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa ([18F] FDG) es el trazador más comúnmente utilizado para valorar el metabolismo de la glucosa como marcador de la función neuronal. En la práctica clínica, la PET [18F] FDG es la prueba complementaria más útil en el diagnóstico diferencial de EP con sujetos sanos y con los distintos parkinsonismos atípicos, en especial con la AMS (**Tabla 3**).

La PET [18F] FDG ha permitido identificar un patrón metabólico relacionado con la EP o PDRP (*Parkinson's disease-related pattern*) que se caracteriza por un aumento de la actividad pálido-talámica y pontina en el lado contralateral al lado más afecto (al contrario que en el envejecimiento normal, donde suele estar disminuida), y una disminución en córtex prefrontal y áreas de asociación parietales⁽¹⁶⁾. El PDRP es capaz de detectar individuos con TCSREM idiopático y se correlaciona con la conversión a EP y demencia con cuerpos de Lewy. También está presente en portadores de *LRRK2* y *GBA*⁽¹⁷⁾. No obstante, su utilidad para detectar EP inicial se ve limitada por el uso de medicación dopaminérgica, ya que esta disminuye significativamente el PDRP⁽¹⁸⁾. Un estudio ha demostrado su utilidad para monitorizar la progresión de EP en los 2 primeros años de enfermedad⁽¹⁹⁾.

Por otro lado, se ha descrito un patrón análogo al PDRP basado en aspectos cognitivos (*Parkinson's disease-related cognitive pattern* -PDCP-), que progresa a lo largo del tiempo años antes que el PDRP⁽²⁰⁾ y que podría jugar un papel interesante para monitorizar la progresión del EP en etapas tardías. El PDCP se observa en pacientes con EP sin deterioro cognitivo y su expresión aumenta en pacientes con demencia. Además, se ha visto que pacientes cuyas funciones ejecutivas mejoraban tras la administración de levodopa presentaban una mejoría del PDCP respecto a los no respondedores. Sin embargo, el PDRP sí se veía disminuido tanto en respondedores como en no respondedores, lo que incide en la distinción funcional de la red motora y la red cognitiva⁽²¹⁾. Todavía se precisan más estudios para estandarizar los distintos procesos metodológicos.

2.2.5. Estudio de la activación microglial

La proteína translocadora (TSPO) es un marcador de membrana mitocondrial que se expresa con la activación de la microglía, por lo que permite medir la neuroinflamación que sigue o acompaña a los procesos de neurodegeneración. El

radioligando para PET más usado es el [11C] PK11195. Se ha observado activación de la microglía en portadores asintomáticos de *LRRK2* y en pacientes con TCSREM idiopático, por lo que se ha sugerido su posible rol para medir neuroinflamación en fases prodrómicas de la EP. No obstante, se requieren más estudios para resolver ciertas limitaciones ⁽²²⁾.

3. Biomarcadores de neuroimagen estructural en enfermedad de Parkinson

En la clínica, la resonancia magnética (RM) estructural es una técnica de apoyo que permite descartar determinados parkinsonismos secundarios y mostrar hallazgos sugestivos de parkinsonismos atípicos (**Tabla 4**) ⁽²³⁾. Sin embargo, la sensibilidad es baja y en la actualidad no es un biomarcador rentable.

	EP	AMS	PSP
RM estructural	Normal	AMS-P: - Atrofia putaminal, pedúnculo cerebeloso medio, protuberancia y/o cerebelo - Marcado borde putaminal hiperintenso - Hipointensidad putaminal en T2 AMS-C: - Atrofia cerebelosa ± datos de AMS-P - Signo de la "cruz" en protuberancia	- Atrofia mesencéfalo rostral ("signo del colibrí"), pedúnculo cerebeloso superior - Leve borde putaminal hiperintenso - Hipointensidad putaminal en T2 ocasional - Dilatación III ventrículo posterior
RM por difusión	↑ D en SN pc posterior (EP inicial) ↑ D en SN pc anterior (EP moderada-tardía)	↑ D en pedúnculo cerebeloso medio, putamen	↑ D mesencéfalo, pálido, pedúnculo cerebeloso superior y caudado
RM por volumetría (VBM)	Atrofia cortical áreas asociativas temporales, límbica, paralímbica, frontal y parietal	Atrofia putamen > protuberancia, cerebelo, corteza sensorial y motora, premotor, frontal e insular	↓ SB protuberancia, mesencéfalo y adyacente a GG. BB. y ↓ SG tálamo, mesencéfalo, GG. BB., corteza frontal e insular
RM secuencia T2	Depósitos de hierro en SN	Depósitos de hierro en tálamo, globo pálido y núcleo rojo	Depósito de hierro en putamen

AMS-C: atrofia multisistema cerebelosa; AMS-P: atrofia multisistema parkinsoniana; D: coeficiente de difusión; GG. BB.: ganglios basales; PSP: parálisis supranuclear progresiva; RM: resonancia magnética; SB: sustancia blanca; SG: sustancia gris; SN pc: sustancia negra pars compacta

Tabla 4. Hallazgos característicos de neuroimagen estructural en enfermedad de Parkinson (EP) y parkinsonismos atípicos.

Con el fin de superar estas limitaciones, en los últimos años se han desarrollado secuencias más potentes que permitirán no solo el estudio de la sustancia negra (SN) sino también de otras estructuras corticosubcorticales.

3.1. Resonancia magnética potenciada en difusión

La RM por difusión evalúa la integridad de los haces de la sustancia blanca cerebral al medir el movimiento de las moléculas de agua (coeficiente de difusión) y la dirección de su difusión (anisotropía fraccional). En las enfermedades neurodegenerativas, debido al daño axonal y a la pérdida neuronal, se produce un incremento en las partículas de agua y por tanto del coeficiente de difusión.

Mediante un modelo avanzado de difusión de dos compartimentos, *free water imaging*, se ha observado en sujetos con TCSREM idiopático una señal incrementada en la SN posterior, hallazgo que también presentan pacientes con EP inicial, lo que subraya su potencial como marcador diagnóstico de fases precoces de EP ⁽²⁴⁾.

En fases moderadas-tardías se objetiva, además, alteraciones a nivel anterior de la SN. En un estudio longitudinal se demostró un aumento de señal en la región anterior de la SN a lo largo de 3 años, lo que pone de manifiesto la conveniencia de aplicar técnicas de *free water imaging* sobre la región anterior de la SN para el diagnóstico y la monitorización de la progresión de la EP en fases avanzadas ⁽²⁵⁾.

También ha demostrado cierto potencial para discriminar EP de otros parkinsonismos atípicos (**Tabla 4**), aunque su función en la práctica clínica queda por definir.

3.2. Resonancia magnética sensible a neuromelanina

La neuromelanina (NM) es un pigmento oscuro que se encuentra en grandes cantidades en las neuronas catecolaminérgicas de la SN y el LC. Puede unirse a iones metálicos y a productos nocivos derivados de la oxidación de la dopamina, jugando un papel neuroprotector. Por otro lado, se ha visto que el acúmulo de NM en las células puede llevar a neurodegeneración ⁽¹⁾.

La NM, al unirse a iones de hierro, forma complejos paramagnéticos que son detectados por la RM. Se ha descrito una pérdida de señal en la región posterior de

la SN y en el LC en fases preclínicas y prodrómicas de EP. En fases iniciales de EP también se objetiva una pérdida de intensidad establecida en dicho nivel, lo que lo convierte en un buen marcador diagnóstico en estas fases. En las fases moderadas-avanzadas además se objetiva una disminución de intensidad en la SN ventromedial. Este patrón de neurodegeneración desde dorsolateral hacia ventromedial coincide con el detectado en técnicas de *free water imaging* y es consistente con el patrón neuropatológico de pérdida neuronal de la SN en la EP ⁽²⁵⁾.

En otro estudio se ha demostrado que el área total de la SN *pars* compacta (SNpc) se correlaciona negativamente con la duración de la enfermedad, apoyando su utilidad para detectar cambios neuropatológicos a lo largo del tiempo en EP ⁽²⁶⁾. Se ha demostrado por tanto que puede ser un biomarcador de progresión prometedor en EP tanto en fases tempranas como tardías.

3.3. Resonancia magnética sensible a hierro

Se ha observado una hiperintensidad en la SN dorsal (DNH) en controles sanos (“signo de la golondrina”) que desaparece en la EP. Esta área corresponde al nigrosoma 1, que se ve afectada de forma temprana y grave en la EP y es donde se produce el depósito de hierro, lo que explica la pérdida de hiperintensidad en T2 en la EP.

En los últimos años, se han desarrollado diferentes técnicas capaces de detectar los depósitos y el contenido total de hierro en la SN, entre ellas: imágenes de relajación, secuencias de susceptibilidad paramagnética y mapeo de susceptibilidad cuantitativa ⁽²⁷⁾.

En varios estudios se ha encontrado que la pérdida de DNH es un marcador diagnóstico de EP con una precisión en torno al 90%, por lo que podría ser útil en el diagnóstico de EP desde fases iniciales. Su papel en fases prodrómicas y preclínicas aún queda por determinar. Algunos autores han sugerido que las inconsistencias entre los estudios puedan ser debidas a la interferencia que produzca la gliosis y la neurodegeneración en los tiempos de relajación. También podría ser potencialmente útil para monitorizar la progresión en fases moderadas-avanzadas de la EP, en las cuales cabría tener en cuenta la progresión no solo en la SNpc, sino también en SN *pars* reticulata. Se precisan más estudios para poder determinar su uso en el diagnóstico diferencial con otros parkinsonismos ⁽²⁵⁾.

3.4. Resonancia magnética ponderada en T1 (resonancia magnética morfométrica)

Se han desarrollado varios métodos que miden la atrofia cerebral al detectar cambios volumétricos corticales y subcorticales, entre ellos: morfometría basada en vóxel (VBM), morfometría basada en deformaciones y *cortical thickness*.

No obstante, estudios comparativos entre pacientes con EP y controles sanos han mostrado resultados contradictorios en cuanto a diferencias en el volumen en la sustancia gris y la sustancia blanca en las distintas fases de la EP. Mientras que en algunos estudios no se han encontrado cambios significativos, en otros se ha observado atrofia a nivel frontal, temporal, occipital, parietal o en las regiones límbicas en pacientes con EP, siendo la atrofia más pronunciada en aquellos individuos con deterioro cognitivo. Estas discrepancias pueden atribuirse a la heterogeneidad de los pacientes con EP en cuanto al fenotipo clínico de EP, el tiempo de evolución de la enfermedad, la presencia o ausencia de deterioro cognitivo o a las diferencias metodológicas empleadas⁽²⁸⁾. La evidencia más actual sugiere que las técnicas por RM ponderada en T1 son más sensibles para detectar neurodegeneración en fases más avanzadas, aunque todavía se necesitan más estudios para su validación como biomarcadores diagnósticos y de progresión⁽²⁵⁾. La mayor contribución de la RM morfométrica es en el diagnóstico diferencial entre los distintos parkinsonismos (Tabla 3).

4. Otros biomarcadores de neuroimagen en enfermedad de Parkinson

4.1. Sonografía transcraneal (STC)

La STC es una técnica no invasiva, fiable y reproducible con amplia experiencia clínica. Detecta señales hiperecogénicas que corresponden a la SNpc mesencefálica, definida por un área superior al percentil 90 de una población control. Se relaciona con el aumento de la distribución de los depósitos tisulares de hierro en pacientes

con EP. No se considera un signo de degeneración neuronal, sino de vulnerabilidad del sistema dopaminérgico estriatal, permaneciendo estable durante unos 10 años de observación ⁽²⁹⁾.

La hiperecogenicidad de la SNpc se encuentra hasta en el 90% de los pacientes con EP establecida. Las guías internacionales recomiendan la STC para el diagnóstico de EP en fase premotora con un nivel de evidencia IA ⁽³⁰⁾. En torno al 20% de los individuos con hiperecogenicidad de la SN desarrollarán una EP a lo largo del tiempo, con un riesgo relativo de 17,37 veces al de la población con SN normal y hasta un 48,39 si se asocia con otros síntomas como anosmia o signos motores sutiles ⁽³¹⁾. Estos hallazgos se han detectado en pacientes con EP monogénicas (*SCNA*, *PARKIN*, *PINK1*, *DJ1*, *LRRK2*) ⁽³²⁾, mutaciones en el gen de *GBA* y en portadores asintomáticos.

También se recomienda para el diagnóstico diferencial de la EP frente a temblor esencial, parkinsonismos secundarios y atípicos, apoyándose en alteraciones en otros niveles (**Figura 3**).

EP	III ventrículo	N. lenticular	Sustancia negra	EP-D
	Dilatado	Hiperecogénico	Hiperecogénica bilateral Hiperecogénica unilateral/asimétrica	
	Normal	Normal	Normal	
DLC	III ventrículo	N. lenticular	Sustancia negra	DCB
	Dilatado	Hiperecogénico	Hiperecogénica bilateral Hiperecogénica unilateral/asimétrica	
	Normal	Normal	Normal	
AMS	III ventrículo	N. lenticular	Sustancia negra	PSP
	Dilatado	Hiperecogénico	Hiperecogénica bilateral Hiperecogénica unilateral/asimétrica	
	Normal	Normal	Normal	

Figura 3. Diagnóstico diferencial sonográfico entre enfermedad de Parkinson (EP) y los parkinsonismos atípicos. AMS: atrofia multisistema; DCB: degeneración corticobasal; DLC: demencia por cuerpos de Lewy; EP: enfermedad de Parkinson; EP-D: enfermedad de Parkinson con demencia; PSP: parálisis supranuclear progresiva.

4.2. Tomografía de coherencia óptica (OCT)

La alteración visual es un síntoma no motor de la EP. La OCT permite ver imágenes de las distintas capas que conforman la retina. En sujetos con EP, hay una disminución del espesor de la capa de células amacrinas, neuronas dopaminérgicas que contribuyen a canalizar la información visual a través de la retina. El grosor de dicha capa es un potencial biomarcador tanto diagnóstico como de progresión de la EP ⁽³³⁾.

4.3. Tomografía por emisión de positrones alfa-sinucleína

En la actualidad, hay líneas de investigación centradas en validar un trazador de PET que presente afinidad y especificidad por la alfa-sinucleína y que permita su detección *in vivo* a nivel cerebral. El desarrollo de estas técnicas supondrá una herramienta muy útil como marcador diagnóstico, de monitorización y de respuesta a tratamientos modificadores de la enfermedad ⁽³⁴⁾.

4.4. Resonancia magnética funcional en la enfermedad de Parkinson y deterioro cognitivo

Con el desarrollo de la neuroimagen funcional, estudios recientes se han centrado en identificar cambios en la conectividad de redes o circuitos neuronales que empiezan a fallar muchos años antes de que se establezca un daño degenerativo estructural.

En lo relativo al deterioro cognitivo de la EP, se puede afirmar que, desde fases iniciales donde la cognición está relativamente preservada, existen cambios relevantes en estas redes y que ocurren incluso si se descuentan los efectos de la medicación dopaminérgica. En concreto, en pacientes con EP con cognición normal se ha observado un fenómeno de hiperconectividad frontoparietal que depende fundamentalmente de una red neuronal (*salience network*). Este aumento de conectividad es mayor que en sujetos sanos y se ve modificada por la medicación dopaminérgica, pero no se explica solo por ella. Se concluye en este estudio que la hiperconectividad más intensa en regiones de *salience network* tras la administración de la medicación pueda ser un rasgo de vulnerabilidad para la conversión a demencia en pacientes con EP. Conclusión que puede servir de base para futuras investigaciones a la hora de prevenir y dar un tratamiento adecuado en pacientes con EP en riesgo de desarrollar deterioro cognitivo ^{(35) (36)}.

Conclusiones

- Los biomarcadores de neuroimagen (**Figura 4**) accesibles en la práctica clínica habitual en EP son, a nivel estructural, la RM craneal y la STC, y a nivel funcional el DaT-SCAN, la PET [18F] FDG y la [123I] MIBG. Estas técnicas presentan limitaciones para realizar un diagnóstico preciso de los distintos parkinsonismos, sobre todo en fases precoces. Debido a su baja sensibilidad, a menudo es necesario recurrir a combinaciones de técnicas de imagen estructural y funcional.
- En las últimas décadas han surgido numerosas pruebas de neuroimagen con un papel prometedor como biomarcadores diagnósticos, de progresión y de respuesta a los tratamientos modificadores de enfermedad en la EP.
- Se precisan futuros estudios multicéntricos longitudinales que repliquen los hallazgos obtenidos en cohortes más extensas y bien diferenciadas, que contemplen la heterogeneidad de los individuos a estudio (incluyendo fenotipos clínicos de EP, estado cognitivo, tratamiento recibido) y las distintas fases de la enfermedad. Además, se necesita más investigación para mejorar y estandarizar las técnicas de medición.
- El desarrollo de tecnologías que mejoren el conocimiento de la fisiopatología subyacente, los cambios funcionales que preceden el daño estructural y los síntomas motores y cognitivos permitirá seleccionar sujetos en fases preclínicas/prodrómicas vulnerables sobre los que estudiar y aplicar las prometedoras terapias modificadoras de la enfermedad para cambiar el paradigma terapéutico de la EP.

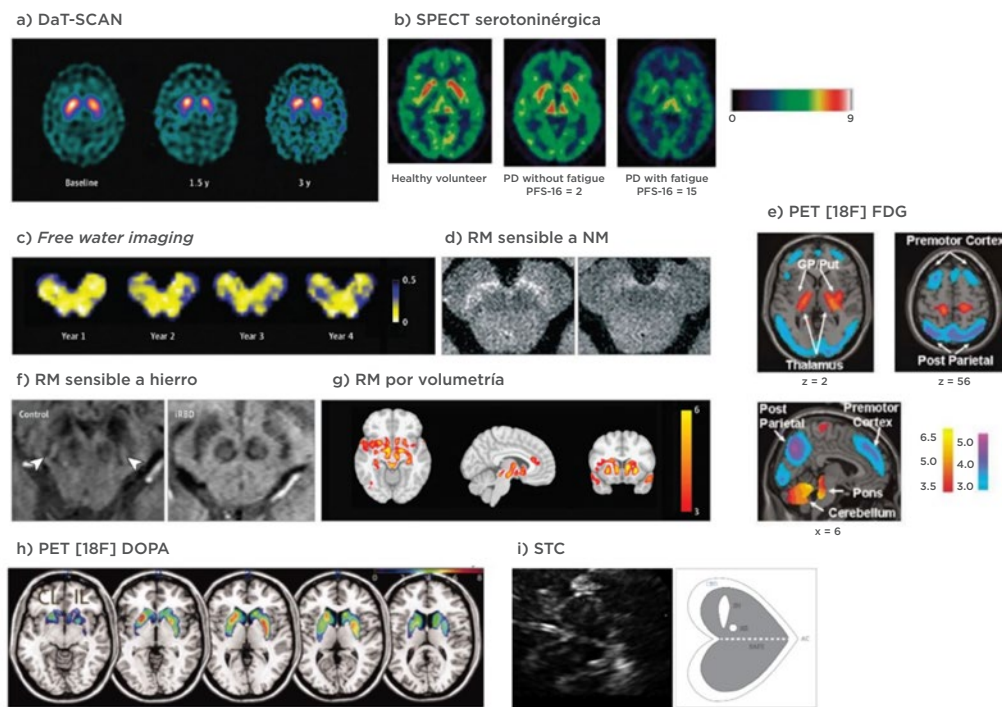


Figura 4. Biomarcadores por neuroimagen. a) DaT-SCAN, progresión de enfermedad de Parkinson (EP) durante los 3 primeros años; b) tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) serotoninérgica en EP y fatiga. Captación de [11C] DASB aumentada en control sano (izquierda), EP sin fatiga (centro) y disminuida en EP con fatiga (derecha); c) *free water imaging*, progresión a lo largo de 4 años en un paciente con EP *de novo*; d) resonancia magnética (RM) sensible a neuromelanina (NM) en paciente control (izquierda) vs. paciente con EP de 4 años de evolución (derecha); e) patrón metabólico relacionado con la EP (PDRP) en [18F] FDG tomografía por emisión de positrones (PET) en paciente con EP. La codificación de colores indica áreas con metabolismo aumentado (rojo-amarillo) o disminuido (azul-morado); f) RM sensible a hierro: ausencia de formación de nigrosoma en paciente con trastorno de la conducta del sueño REM (TCSREM) idiopático (derecha) respecto a control (izquierda); g) distribución de atrofia en paciente con EP mediante RM por morfometría; h) disminución en la captación de PET [18F] DOPA en EP a lo largo de 4,5 años; i) hiperecogenicidad de la sustancia negra pars compacta (SNpc) en sonografía transcraneal (STC) en paciente con EP y su representación en mesencéfalo/SN.

Referencias bibliográficas

1. Bidesi NSR, Vang Andersen I, Windhorst AD, Shalgunov V, Herth MM. The role of neuroimaging in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2021 Nov;159(4):660-89. [\[Pubmed\]](#)
2. Strafella AP, Bohnen NI, Perlmutter JS, Eidelberg D, Pavese N, Van Eimeren T, et al.; IPMDS-Neuroimaging Study Group. Molecular imaging to track Parkinson's disease and atypical parkinsonisms: New imaging frontiers. *Mov Disord*. 2017 Feb;32(2):181-92. [\[Pubmed\]](#)
3. Moore RY, Whone AL, McGowan S, Brooks DJ. Monoamine neuron innervation of the normal human brain: an 18F-DOPA PET study. *Brain Res*. 2003 Aug 29;982(2):137-45. [\[Pubmed\]](#)
4. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Oct;30(12):1591-601. [\[Pubmed\]](#)
5. Marek K, Seibyl J, Eberly S, Oakes D, Shoulson I, Lang AE, et al.; Parkinson Study Group PRECEPT Investigators. Longitudinal follow-up of SWEDD subjects in the PRECEPT Study. *Neurology*. 2014 May 20;82(20):1791-7. [\[Pubmed\]](#)
6. Kägi G, Bhatia KP, Tolosa E. The role of DAT-SPECT in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Jan;81(1):5-12. [\[Pubmed\]](#)
7. Simuni T, Siderowf A, Lasch S, Coffey CS, Caspell-García C, Jennings D, et al.; Parkinson's Progression Marker Initiative. Longitudinal Change of Clinical and Biological Measures in Early Parkinson's Disease: Parkinson's Progression Markers Initiative Cohort. *Mov Disord*. 2018 May;33(5):771-82. [\[Pubmed\]](#)
8. Perlmutter JS, Norris SA. Neuroimaging biomarkers for Parkinson disease: facts and fantasy. *Ann Neurol*. 2014 Dec;76(6):769-83. [\[Pubmed\]](#)
9. Politis M. Neuroimaging in Parkinson disease: from research setting to clinical practice. *Nat Rev Neurol*. 2014 Dec;10(12):708-22. [\[Pubmed\]](#)
10. Politis M, Niccolini F. Serotonin in Parkinson's disease. *Behav Brain Res*. 2015 Jan 15;277:136-45. [\[Pubmed\]](#)
11. Stoessl AJ. Neuroimaging in Parkinson's disease: from pathology to diagnosis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jan;18 Suppl 1:S55-9. [\[Pubmed\]](#)
12. Sommerauer M, Fedorova TD, Hansen AK, Knudsen K, Otto M, Jeppesen J, et al. Evaluation of the noradrenergic system in Parkinson's disease: an 11C-MeNER PET and neuromelanin MRI study. *Brain*. 2018 Feb 1;141(2):496-504. [\[Pubmed\]](#)
13. Sawada H, Oeda T, Yamamoto K, Kitagawa N, Mizuta E, Hosokawa R, et al. Diagnostic accuracy of cardiac metaiodobenzylguanidine scintigraphy in Parkinson disease. *Eur J Neurol*. 2009 Feb;16(2):174-82. [\[Pubmed\]](#)
14. Treglia G, Cason E, Stefanelli A, Cocciolillo F, Di Giuda D, Fagioli G, Giordano A. MIBG scintigraphy in differential diagnosis of Parkinsonism: a meta-analysis. *Clin Auton Res*. 2012 Feb;22(1):43-55. [\[Pubmed\]](#)

15. Jiménez-Hoyuela García JM. Aplicaciones neurológicas de la gammagrafía de innervación miocárdica con (123)-I-MIBG [Neurological applications of the 123 I-MIBG myocardial innervation scintigraphy]. Rev Esp Med Nucl. 2011 May-Jun;30(3):197-204. Spanish. [\[Pubmed\]](#)
16. Knudsen K, Fedorova TD, Hansen AK, Sommerauer M, Otto M, Svendsen KB, et al. In-vivo staging of pathology in REM sleep behaviour disorder: a multimodality imaging case-control study. Lancet Neurol. 2018 Jul;17(7):618-28. [\[Pubmed\]](#)
17. Meles SK, Oertel WH, Leenders KL. Circuit imaging biomarkers in preclinical and prodromal Parkinson's disease. Mol Med. 2021 Sep 16;27(1):111. [\[Pubmed\]](#)
18. Tang CC, Poston KL, Eckert T, Feigin A, Frucht S, Gudesblatt M, et al. Differential diagnosis of parkinsonism: a metabolic imaging study using pattern analysis. Lancet Neurol. 2010 Feb;9(2):149-58. [\[Pubmed\]](#)
19. Huang C, Tang C, Feigin A, Lesser M, Ma Y, Pourfar M, et al. Changes in network activity with the progression of Parkinson's disease. Brain. 2007 Jul;130(Pt 7):1834-46. [\[Pubmed\]](#)
20. Mattis PJ, Niethammer M, Sako W, Tang CC, Nazem A, Gordon ML, et al. Distinct brain networks underlie cognitive dysfunction in Parkinson and Alzheimer diseases. Neurology. 2016 Nov 1;87(18):1925-33. [\[Pubmed\]](#)
21. Meles SK, Teune LK, de Jong BM, Dierckx RA, Leenders KL. Metabolic Imaging in Parkinson Disease. J Nucl Med. 2017 Jan;58(1):23-28. [\[Pubmed\]](#)
22. Varnäs K, Cselényi Z, Jucaite A, Halldin C, Svenningsson P, Farde L, Varrone A. PET imaging of [11C]PBR28 in Parkinson's disease patients does not indicate increased binding to TSPO despite reduced dopamine transporter binding. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Feb;46(2):367-75. [\[Pubmed\]](#)
23. Mählknecht P, Hotter A, Hussl A, Esterhammer R, Schocke M, Seppi K. Significance of MRI in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease. Neurodegener Dis. 2010;7(5):300-18. [\[Pubmed\]](#)
24. Ofori E, Pasternak O, Planetta PJ, Burciu R, Snyder A, Febo M, et al. Increased free water in the substantia nigra of Parkinson's disease: a single-site and multi-site study. Neurobiol Aging. 2015 Feb;36(2):1097-104. [\[Pubmed\]](#)
25. Mitchell T, Lehericy S, Chiu SY, Strafella AP, Stoessl AJ, Vaillancourt DE. Emerging Neuroimaging Biomarkers Across Disease Stage in Parkinson Disease: A Review. JAMA Neurol. 2021 Oct 1;78(10):1262-72. [\[Pubmed\]](#)
26. Matsuura K, Maeda M, Tabei KI, Umino M, Kajikawa H, Satoh M, et al. A longitudinal study of neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. Neurosci Lett. 2016 Oct 28;633:112-7. [\[Pubmed\]](#)
27. Guan X, Xu X, Zhang M. Region-Specific Iron Measured by MRI as a Biomarker for Parkinson's Disease. Neurosci Bull. 2017 Oct;33(5):561-7. [\[Pubmed\]](#)

28. Arribarat G, Péran P. Quantitative MRI markers in Parkinson's disease and parkinsonian syndromes. *Curr Opin Neurol*. 2020 Apr;33(2):222-9. [\[PubMed\]](#)
29. Behnke S, Runkel A, Kassar HA, Ortmann M, Guidez D, Dillmann U, Fassbender K, Spiegel J. Long-term course of substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013 Apr;28(4):455-9. [\[PubMed\]](#)
30. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013 Jan;20(1):16-34. Erratum in: *Eur J Neurol*. 2013 Feb;20(2):406. [\[PubMed\]](#)
31. Berg D, Seppi K, Liepelt I, Schweitzer K, Wollenweber F, Wolf B, et al. Enlarged hyperechogenic substantia nigra is related to motor performance and olfaction in the elderly. *Mov Disord*. 2010 Jul 30;25(10):1464-9. [\[PubMed\]](#)
32. Brockmann K, Gröger A, Di Santo A, Liepelt I, Schulte C, Klose U, Maetzler W, Hauser AK, Hilker R, Gomez-Mancilla B, Berg D, Gasser T. Clinical and brain imaging characteristics in leucine-rich repeat kinase 2-associated PD and asymptomatic mutation carriers. *Mov Disord*. 2011 Nov;26(13):2335-42. [\[PubMed\]](#)
33. Satue M, Obis J, Rodrigo MJ, Otin S, Fuertes MI, Vilades E, et al. Optical Coherence Tomography as a Biomarker for Diagnosis, Progression, and Prognosis of Neurodegenerative Diseases. *J Ophthalmol*. 2016;2016:8503859. [\[PubMed\]](#)
34. Alzghool OM, van Dongen G, van de Giessen E, Schoonmade L, Beaino W. α -Synuclein Radiotracer Development and *In Vivo* Imaging: Recent Advancements and New Perspectives. *Mov Disord*. 2022 May;37(5):936-48. [\[PubMed\]](#)
35. Aracil-Bolaños I, Sampedro F, Marín-Lahoz J, Horta-Barba A, Martínez-Horta S, Botí M, et al. A divergent breakdown of neurocognitive networks in Parkinson's Disease mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp*. 2019 Aug 1;40(11):3233-42. [\[PubMed\]](#)
36. Aracil-Bolaños I, Sampedro F, Pujol J, Soriano-Mas C, González-de-Echávarri JM, Kulisevsky J, Pagonabarraga J. The impact of dopaminergic treatment over cognitive networks in Parkinson's disease: Stemming the tide? *Hum Brain Mapp*. 2021 Dec 1;42(17):5736-46. [\[PubMed\]](#)