

# Relación de los signos clínicos motores en personas con sospecha de enfermedad de Parkinson y la captación de $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 en imágenes gammagráficas cerebrales con SPECT

Melania Montero Solís<sup>1</sup>, Ana Carolina Jiménez Alpizar<sup>2</sup>, Sergio M. Solís-Barquero<sup>3</sup>.

1 - Servicio de Medicina Nuclear, Hospital México, Caja Costarricense de Seguro Social. San José, Costa Rica..

2 - Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, Caja Costarricense de Seguro Social. San José, Costa Rica. / Escuela de Tecnologías en Salud, Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica..

3 - Escuela de Tecnologías en Salud, Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica..

## Resumen

**Objetivo:** Establecer la relación entre los signos clínicos motores y la captación del Tecnecio-99m Tropano ( $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1) en los núcleos basales, en las imágenes gammagráficas con adquisición de tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés), en personas con sospecha de enfermedad de Parkinson, atendidas en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital México, en el período entre el año 2017 y el año 2018.

**Métodos:** Se tomó como población de estudio a todas aquellas personas con sospecha de enfermedad de Parkinson que tuvieran imágenes de  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 con adquisición de SPECT, atendidas en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital México durante el periodo comprendido por los años 2017 y 2018. Se seleccionaron un total de 20 estudios. Mediante el uso de herramientas de software especializado y una plantilla anatómica, a cada imagen se le aplicó un proceso de normalización espacial y análisis cuantitativo para obtener los valores promedio de cuentas por píxel (cpp) en los núcleos basales. Con los valores obtenidos se calculó el valor de Relación de Captación Específica (SUR, por sus siglas en inglés) para las estructuras anatómicas de interés y posteriormente se realizó una serie de pruebas estadísticas y análisis cuantitativos.

**Resultados:** Según los valores de significancia estadística obtenidos para las tres estructuras anatómicas de interés (núcleo caudado, globo pálido y putamen), tomando en cuenta los signos motores clínicos, la única región que presenta diferencias estadísticamente cercanas a las significancia entre el valor del SUR y la presentación de un síntoma clínico es el núcleo caudado para el signo clínico del temblor ( $p = 0,0675$ ). Por otro lado, según la lateralidad de las estructuras anatómicas de interés, el único valor de cpp con diferencias estadísticamente significativas fue el correspondiente al núcleo caudado ( $p < 0,001$ ).

**Conclusión:** Según los resultados, las personas que presentaron temblor tendieron a presentar mayores valores de SUR y una mayor captación a nivel del núcleo caudado. Además, se pudo demostrar la existencia de una diferencia significativa entre los valores de cpp promedio registrados a nivel del núcleo caudado derecho y del núcleo caudado izquierdo de la población en estudio, presentando este último valores más altos.

**Palabras clave:** Enfermedad de Parkinson, SPECT, ganglios basales, radiofármacos, medicina nuclear.

## Abstract

**Objective:** To establish the relationship between clinical motor signs and Technetium-99m Tropane ( $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1) uptake in the basal ganglia, in scintigraphy images with Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) acquisition, in people with suspected Parkinson disease, that attended the Nuclear Medicine Service of Hospital México, during the years 2017 and 2018.

**Methods:** The study sample of this research were people with suspected Parkinson disease that have  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 images with SPECT acquisition, attended at the Nuclear Medicine Department of the Hospital México during the years 2017 and 2018. Using specialized software tools and an anatomical template, a spatial normalization process and quantitative analysis were applied to each image to obtain the average values of counts per pixel (cpp) in the basal ganglia. With the values obtained, the Specific Uptake Ratio (SUR) value was calculated for the anatomical structures of interest and subsequently a series of statistical

tests and data analysis were executed.

**Results:** According to the values obtained for the three anatomical structures of interest (caudate nucleus, globus pallidus and putamen), considering the clinical motor signs, the anatomical structure values of SUR with differences close to significance between the clinical motor sign is the caudate nucleus for the tremor ( $p = 0,0675$ ). According to the laterality of the anatomical structures of interest, the only significant value was the one that corresponds to the average cpp values for the caudate nucleus ( $p < 0,001$ ).

**Conclusion:** According to the results, the people who presented tremor tended to present higher values of SUR and greater uptake at the level of the caudate nucleus. In addition, it was possible to demonstrate the existence of a significant difference between the average cpp values registered at the level of the right caudate nucleus and the average cpp values registered at the level of the left caudate nucleus of the study sample, presenting higher values in the left one.

**Key words:** Parkinson's disease, SPECT, basal ganglia, radiopharmaceuticals, nuclear medicine.

## Introducción

En los últimos años, la incidencia de las enfermedades neurodegenerativas ha aumentado significativamente a nivel mundial, debido al continuo crecimiento de la población y el aumento generalizado en la esperanza de vida<sup>(1)</sup>. Una de las más comunes es la enfermedad de Parkinson, siendo ésta superada en frecuencia únicamente por la enfermedad de Alzheimer<sup>(2)</sup>.

La enfermedad de Parkinson se define actualmente como un trastorno neurodegenerativo crónico progresivo de inicio insidioso, caracterizado por la presencia predominante de sintomatología motora: bradiquinesia, temblor de reposo, rigidez y trastornos posturales<sup>(3)</sup>. Su origen radica en la pérdida selectiva de neuronas en la vía dopaminérgica nigro-estriatal, que causa una disminución de la neurotransmisión dopaminérgica en diversas áreas del cuerpo estriado; esta alteración fisiopatológica provoca los síntomas motores mencionados anteriormente<sup>(4)</sup>.

Nuevos radiofármacos y técnicas de neuroimagen desarrolladas en el campo de la medicina nuclear pueden ayudar a la comprensión tanto de la fisiopatología como del diagnóstico en la enfermedad de Parkinson. El radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 para la obtención de imágenes gammagráficas con técnica SPECT permite realizar un diagnóstico temprano de esta enfermedad antes de que ocurra una pérdida neuronal que provoque síntomas clínicos graves. El  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 posee una alta afinidad por el transportador de dopamina localizado en las terminales presinápticas de los núcleos basales, permitiendo evaluar la concentración del transportador de dopamina (DAT) en el sistema nigro-estriatal, cuya disminución es la característica principal de esta enfermedad<sup>(4)</sup>.

En Costa Rica, el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital México es uno de los centros que realiza estudios con  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 a pacientes con sospecha de enfermedad de Parkinson. Sin embargo, al ser un estudio imagenológico implementado recientemente a nivel nacional, no se ha estudiado en profundidad la relación entre los signos motores y la captación gangliobasal del radiofármaco en una población local. El objetivo de esta investigación fue establecer la relación entre los signos clínicos y la captación de  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 en los núcleos basales en pacientes con sospecha de enfermedad de Parkinson atendidas en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital México, durante el período 2017-2018. Para esto, se identificaron los signos clínicos motores característicos de enfermedad de Parkinson y se determinó la captación de  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 en los núcleos basales a partir del procesamiento de imágenes utilizando la normalización espacial y plantillas anatómicas sobre las imágenes SPECT. Se realizó un análisis estadístico con el fin de investigar la existencia de una relación entre las variables estudiadas en las regiones de interés.

## Materiales y métodos

### Consideraciones éticas

El protocolo de investigación planteado fue aprobado por el Comité Ético Científico del Hospital México (CEC-HM-0009-2020) y por el Comité Ético Científico de la Universidad de Costa Rica (CEC-90-2020).

### Selección de la población

La población estudiada estuvo conformada por personas con sospecha de enfermedad de Parkinson que se realizaron estudios SPECT cerebrales con  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 entre los años 2017 y 2018. Se seleccionaron un total de 20 estudios (54% del total de estudios realizados) de pacientes (8 mujeres) con edades entre 27 y 82 años (media 58,1 años). Se excluyeron casos en cuya evolución no se especificaran signos clínicos motores (24% del total), estudios solicitados para enfermedades distintas al Parkinson (11% del total), o que no tuvieran un estudio clínico motor completo por parte del departamento de neurología (11% del total).

### Protocolo de adquisición de las imágenes

Para la adquisición de las imágenes, se le solicitó a la persona suspender la medicación específica (L-dopa) al menos 24 horas antes del estudio<sup>(5)</sup>. Se administró vía intravenosa una actividad de 740 MBq de <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 y se inició la toma de imágenes de 3 a 4 horas posterior a la administración del radiofármaco. Se utilizó una gammacámara Siemens modelo E.cam (Siemens Healthcare, Erlangen, Alemania) de dos detectores, con colimadores de baja energía y alta resolución (LEHR, por sus siglas en inglés), en una matriz de 128x128, con una órbita no circular (autocontorno), en modo avance y toma, adquiriéndose un total de 120 imágenes de 20 segundos cada una. La persona se posicionó con la cabeza fija ingresando primero al gantry, utilizando el aditamento especial para imágenes cerebrales, para evitar el movimiento durante la adquisición.

## Procesamiento de las imágenes

Se tomó cada imagen SPECT adquirida en su formato original DICOM y con el software dcm2nii (Chris Rorden's Neuropsychology Lab, University of South Carolina, Columbia, EEUU) se transformó a formato NifTI (*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*). Posteriormente, en el LAVIPROIM (Laboratorio de Visualización y Procesamiento de Imágenes Médicas del Departamento de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica de la Universidad de Costa Rica), se utilizó el software Matlab\_R2020a (*The MathWorks, Inc.* MA, EEUU), con el cual se ejecutó el paquete de herramientas de software SPM12 (University College London, Londres, Reino Unido) para efectuar un proceso de normalización al espacio ICBM/MNI<sup>(6)</sup>. Con el software PMOD (PMOD Technologies LLC, Zürich, Suiza) se abrió cada imagen normalizada y se sobrepuso con la plantilla de cerebro AICHA (*Atlas of Intrinsic Connectivity of Homotopic Areas*)<sup>(7)</sup>, que se encuentra en el mismo espacio ICBM/MNI, haciendo coincidir las estructuras anatómicas y ejecutando un análisis estadístico para obtener los valores promedio de cuentas por píxel (cpp) en cada una de las regiones de interés.

Para esta investigación, las regiones de interés (ROIs, por sus siglas en inglés) de la plantilla AICHA que se tomaron en cuenta fueron las correspondientes a los núcleos basales (núcleos caudados, globos pálidos y putamen), debido a que el <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 posee alta afinidad por el transportador de dopamina localizado en los terminales presinápticos de estas estructuras<sup>4</sup>. También se tomó en cuenta una parte del lóbulo occipital, como área de captación inespecífica de referencia. Cada una de estas regiones está subdividida en la plantilla AICHA, por lo que los valores obtenidos fueron agrupados para cada región anatómica respetando la división por lateralidad (izquierda – derecha).

## Análisis estadístico

Una vez obtenido el valor de cpp de cada región de interés, se calculó el valor de SUR para el núcleo caudado, globo pálido y putamen, mediante la ecuación 1.

$$SUR = \frac{cpp \text{ del área específica} - cpp \text{ del área inespecífica}}{cpp \text{ del área inespecífica}} \quad [1]$$

### Ecuación 1

Donde el cpp del área específica es el valor promedio de cpp de cada uno de los ROIs (en este caso núcleo caudado, globo pálido y putamen) y el cpp del área inespecífica es el valor promedio de cpp de parte de la región occipital representativa de captación inespecífica.

Una vez obtenido el SUR para cada ROI, se procedió a crear una base de datos con el programa informático SPSS versión 25.0 (IBM, Nueva York, EEUU) y se realizó el análisis estadístico. Se agruparon los valores de captación (cpp y SUR) en las estructuras anatómicas de interés (núcleo caudado, globo pálido y putamen) según la presentación clínica de rigidez, temblor, inestabilidad postural y bradiquinesia. A cada grupo se le aplicó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk y dependiendo del resultado, se procedió a realizar como prueba paramétrica para las variables cuantitativas una prueba T de Student para muestras independientes, o una prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Para el análisis de lateralidad, se utilizó una prueba T de Student para muestras relacionadas y como no paramétrica, la prueba de los rangos de Wilcoxon. Se utilizó un valor de  $p < 0,05$  como el límite de significancia estadística. Los datos se muestran como media con su desviación estándar (DE).

## Resultados

En la Tabla 1 se resumen los valores obtenidos por cpp y SUR para cada una de las 20 imágenes estudiadas, en las tres regiones de interés. Para los valores de cpp de la población, se obtuvo un promedio de 78,28 cpp (DE: 33,35) para el núcleo caudado, 82,97 cpp (DE: 31,53) para el globo pálido; y 82,40 cpp (DE: 32,19) para el putamen. Con respecto a los valores de SUR, los promedios fueron de 0,28 (DE: 0,27) para el núcleo caudado; 0,36 (DE: 0,22) para el globo pálido; y 0,35 (DE: 0,20) para el putamen.

Tabla 1. Valores de cpp promedio en los ROIs y su respectivo SUR

Código	Cpp promedio			SUR		
	Caudado	Pálido	Putamen	Caudado	Pálido	Putamen
1	116,34	128,31	137,08	0,33	0,47	0,57
2	110,28	119,66	112,66	0,21	0,31	0,23
3	75,26	70,44	74,04	0,35	0,26	0,33
4	114,16	103,55	116,62	0,25	0,13	0,28
5	94,35	91,05	94,24	0,04	0,00	0,04
6	80,41	81,59	79,43	0,35	0,37	0,33
7	40,69	45,35	45,78	0,15	0,28	0,29
8	80,66	82,56	96,58	0,21	0,24	0,45
9	41,24	54,24	47,77	0,07	0,41	0,24
10	57,66	62,78	59,14	0,11	0,20	0,14
11	11,47	11,26	12,47	0,19	0,16	0,29
12	93,22	107,61	110,95	0,14	0,31	0,35
13	83,98	91,83	89,45	0,26	0,38	0,34
14	47,17	52,29	50,43	0,09	0,21	0,17
15	57,91	72,98	70,51	0,17	0,48	0,43
16	87,62	104,41	99,39	0,55	0,85	0,76
17	105,18	128,89	109,53	0,41	0,73	0,47
18	41,69	48,05	43,79	0,09	0,26	0,15
19	73,10	80,55	75,44	0,30	0,43	0,34
20	153,15	122,06	122,75	1,28	0,81	0,82
<b>Media</b>	<b>78,28</b>	<b>82,97</b>	<b>82,40</b>	<b>0,28</b>	<b>0,36</b>	<b>0,35</b>
<b>DE*</b>	<b>33,35</b>	<b>31,53</b>	<b>32,19</b>	<b>0,27</b>	<b>0,22</b>	<b>0,20</b>

\*DE: Desviación Estándar.

Tabla 1

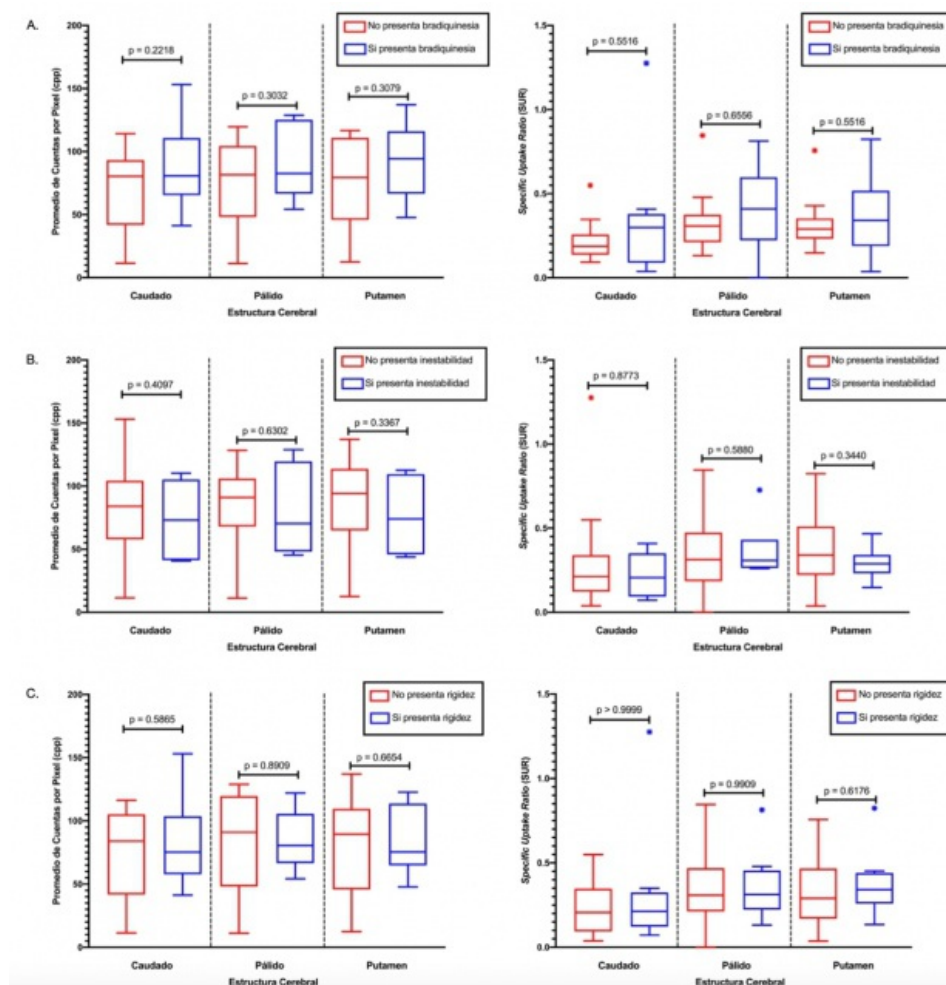
En la Tabla 2 se resumen los valores de p obtenidos a partir de las distintas pruebas estadísticas realizadas sobre las comparación de los valores de cpp y SUR en los grupos de acuerdo al sexo, los signos clínicos y la lateralidad.

Tabla 2. Valores de significancia (p) para los valores de cpp promedio y SUR, según volumen de interés y variable

Variable			Cpp (p)			SUR (p)		
			Caudado	Pálido	Putamen	Caudado	Pálido	Putamen
Sexo			0,974	0,697	0,592	0,97	0,571	0,895
	Fem	12						
	Masc	8						
Rigidez			0,587	0,891	0,665	0,99	0,99	0,618
	Sí	9						
	No	11						
Temblor			0,981	0,565	0,719	0,068	0,877	0,351
	Sí	13						
	No	7						
Inestabilidad			0,41	0,63	0,337	0,41	0,63	0,337
	Sí	7						
	No	13						
Bradiquinesia			0,222	0,303	0,308	0,552	0,656	0,552
	Sí	9						
	No	11						
Lateralidad			< 0,001	0,622	0,55	0,335	0,406	0,289
	Izq	20						
	Der	20						

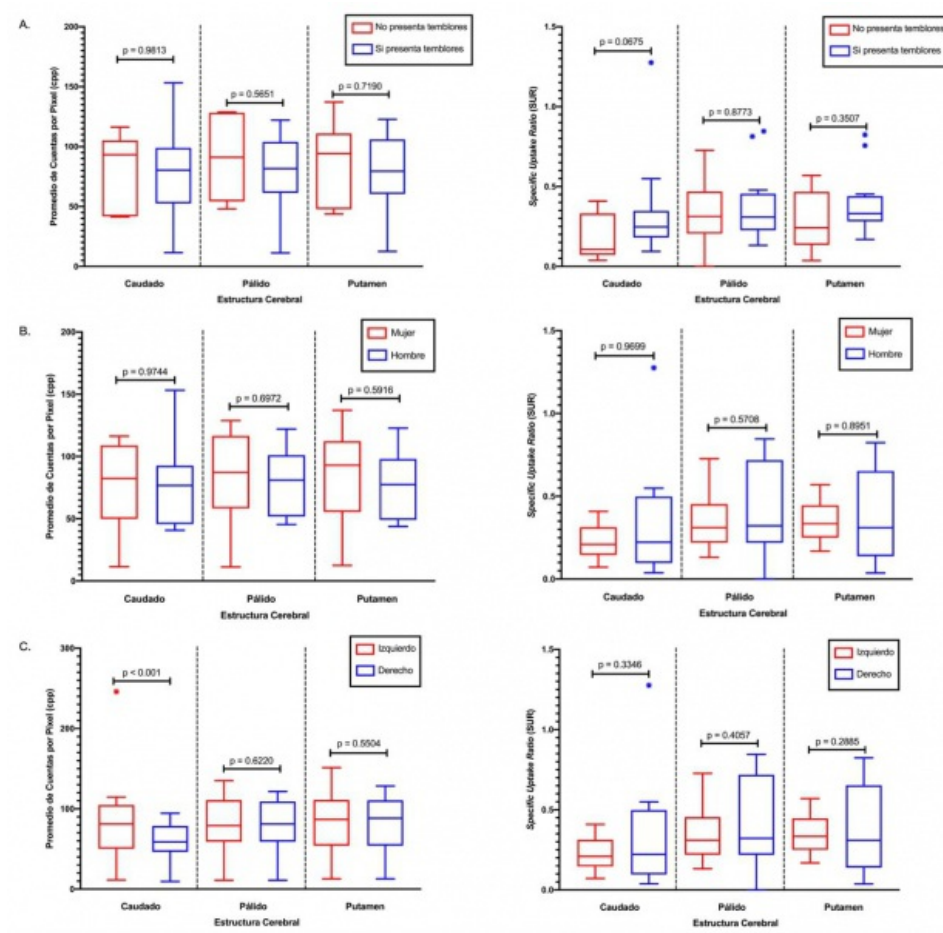
Tabla 2

En las figuras 1 y 2 aparece la representación gráfica de los valores obtenidos para las estructuras a estudiar y las características clínicas.



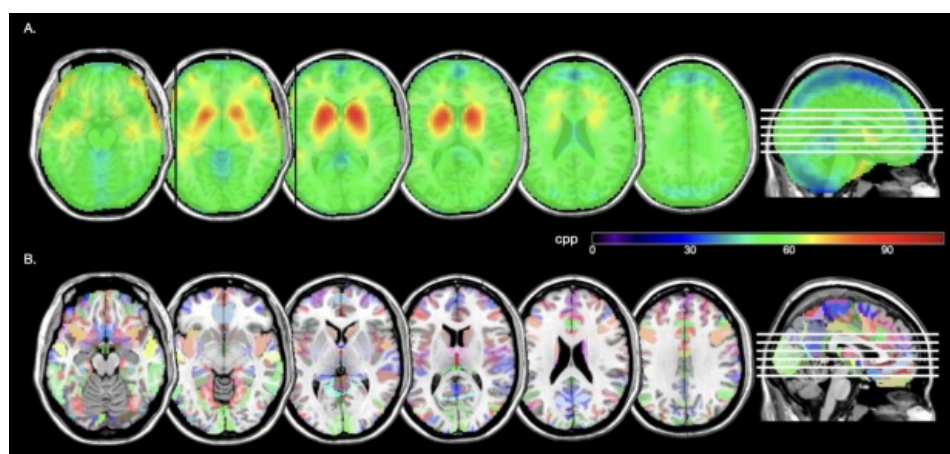
**Figura 1** Presentación gráfica de los valores de cpp y SUR obtenidos en las tres estructuras cerebrales de interés para las agrupaciones realizadas por presentación clínica de: A. bradiquinesia, B. inestabilidad y C. rigidez.





**Figura 2** Presentación gráfica de los valores de cpp y SUR obtenidos en las tres estructuras cerebrales de interés para las agrupaciones realizadas de: A. presentación clínica de temblores, B. sexo y C. lateralidad izquierda o derecha.

Además, se creó una imagen promediada de todas las imágenes de SPECT con  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 de la muestra seleccionada y se sobrepuso con una imagen anatómica cerebral (RM en secuencia T1) en el espacio estandarizado de manera que se puede observar la captación del radiofármaco en los núcleos basales, en diferentes cortes axiales (Fig. 3).



**Figura 3** Imágenes axiales en diferentes cortes del cerebro del promedio de cpp de todas las imágenes SPECT con  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 de la población en estudio, normalizada al espacio MNI, sobre una imagen T1 por resonancia magnética de un cerebro modelo. B. Plantilla AICHA en diferentes cortes axiales del cerebro, con todas las divisiones anatómicas, sobre el mismo cerebro modelo.

## Discusión

Como muestra la Tabla 1, la captación de  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 se concentró en mayor medida en el globo pálido y putamen y resultó ser menor en el núcleo caudado. Cabe destacar que a mayor valor de SUR, mayor es la captación del radiofármaco en la

región, con respecto a la actividad de fondo<sup>(8)</sup>. De esta forma, se puede determinar que la captación del radiofármaco resultó ser mayor en la región del globo pálido para la mayoría de los pacientes. Según las diferencias estadísticamente significativas entre las tres estructuras anatómicas de interés y los signos motores clínicos (Tabla 2), el único valor cercano a la significancia resultó ser el correspondiente a los valores del SUR en el núcleo caudado para la variable temblor ( $p = 0,068$ ). Esto quiere decir que en la población en estudio, aquellas personas que presentaron temblor como signo clínico motor, presentaron mayores valores de SUR y por ende, una mayor captación a nivel del núcleo caudado. Por otro lado, si se toma en cuenta la lateralidad de las estructuras anatómicas de interés, el valor de la significancia obtenido para el núcleo caudado resultó con un valor de  $p < 0,001$ ; es decir, existe una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de cpp registrados a nivel del núcleo caudado izquierdo y los valores de cpp promedio registrados a nivel del núcleo caudado derecho, siendo en este último donde se registran los valores más bajos.

En la imagen promedio de cpp de todas las imágenes de SPECT con <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 de la población en estudio, normalizada al espacio ICBM/MNI, sobre una imagen cerebral T1 por resonancia magnética (Figura 3), la captación del radiofármaco se concentra en mayor medida a nivel de los núcleos caudados y globos pálidos, y disminuye en las regiones de los putámenes. Esto muestra el patrón característico de la pérdida de la actividad dopaminérgica en la vía nigro-estriada en personas con enfermedad de Parkinson; al inicio de la enfermedad, las personas con síntomas que predominan unilateralmente tienen una mayor disminución de las neuronas dopaminérgicas en el putamen posterior dorsal contralateral al lado donde se presentan los signos clínicos y conforme progresa la enfermedad, se ven comprometidos el putamen anterior y el caudado dorsal, para finalmente afectar la cabeza central del caudado<sup>(8)</sup>.

La población de esta investigación, según los criterios de inclusión y exclusión, resultó ser pequeña ( $n=20$ ), por lo que no se pueden asegurar conclusiones de comportamiento en otras poblaciones. La principal limitación que se presenta es que al contar únicamente con imágenes funcionales en SPECT, no se puede hacer un registro entre la imagen funcional y una imagen anatómica (e.g. tomografía computarizada o resonancia magnética cerebral) que permita verificar realmente que la segmentación anatómica realizada es adecuada. Idealmente, debería realizarse un registro entre la imagen funcional y la anatómica, y partir de la imagen anatómica para realizar una segmentación en la imagen funcional<sup>(9)</sup>. Además, para implementarse este tipo de mediciones en la práctica clínica debe seguirse una segmentación individual para cada paciente, con un método personalizado, y no una segmentación grupal en un espacio estandarizado. En este caso, esta última estrategia se utilizó para obtener conclusiones del grupo, y no resultados individuales.

Existen múltiples variables o factores de confusión que no se tomaron en cuenta en este estudio, como el tiempo transcurrido entre la valoración neurológica y el estudio o el tiempo de aparición de los signos clínicos, entre otros.

## Conclusiones

Según las pruebas estadísticas realizadas, no se puede evidenciar un comportamiento específico con respecto a la captación de <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 en los núcleos basales, determinada por la cantidad de cpp promedio registradas y los valores de SUR correspondientes. Sin embargo, se obtuvo un único valor cercano a la significancia, al relacionar los valores del SUR del núcleo caudado de las personas que presentaron temblor y de las personas que no presentaron este signo, indicando que el temblor tiende a vincularse a mayores valores de SUR y una mayor captación a nivel del núcleo caudado. Por otro lado, se pudo demostrar una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de cpp registrados a nivel del núcleo caudado izquierdo y los valores de cpp promedio registrados en el caudado derecho de la muestra estudiada, siendo en el izquierdo donde se registran los mayores valores de cpp.

## Referencias

01. Feigin V, Alemu A, Hassen K, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2017;16(11):877–97. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30299-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30299-5)
02. Torell G. Enfermedades Neurodegenerativas. Actualización en Medicina de Familia [Internet]. 2015;11(7):374–83. Disponible en: <https://amf-semfyc.com/web/article/1450>
03. Corrales D. Aspectos epidemiológicos de la Enfermedad de Parkinson en Costa Rica con énfasis en su distribución geográfica por conglomerados, del año 2009 al 2003 [Internet]. [Costa Rica]: Universidad Hispanoamericana; 2016. Disponible en: <http://170.246.100.106:7501/xmlui/bitstream/handle/cenit/1219/MED-322.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
04. Shih M, Amaro E, Souza S, et al. Dopamine Transporter Density by [<sup>99m</sup>Tc]-TRODAT-1 SPECT and Neurocognitive Performance: a preliminary pilot study. *Alasbimn Journal* [Internet]. 2006 8 (33). Disponible en: [https://web.uchile.cl/vignette/borrar2/alasbimn/CDA/sec\\_b/0,1206,SCID%253D17499,00.html](https://web.uchile.cl/vignette/borrar2/alasbimn/CDA/sec_b/0,1206,SCID%253D17499,00.html)
05. Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA). Protocolos clínicos para estudios de SPECT. [Internet]. 2008 Disponible en: [https://www.alasbimn.net/guias/SPECT\\_protocols%20\\_Spanish-updated\\_.pdf](https://www.alasbimn.net/guias/SPECT_protocols%20_Spanish-updated_.pdf)

06. Mazziotta J, Toga A, Evans A, et al. A four-dimensional probabilistic atlas of the human brain. *J Am Med Inform Assoc* 2001;8:401-30. doi: 10.1136/jamia.2001.0080401. PMID: 11522763; PMCID: PMC131040.
07. Joliot M, Jobard G, Naveau M, et al. AICHA: An atlas of intrinsic connectivity of homotopic areas. *Journal of Neuroscience Methods* [Internet]. 2015;254:46-59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.07.013>
08. Juri C, Wanner V. Neuroimágenes en Enfermedad de Parkinson: Rol de la Resonancia Magnética, el SPECT y el PET. *Revista Médica Clínica Las Condes*, (2016). 27 (03) 380-391. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864016300384>
09. Brett M, Johnsrude I, Owen A. The problem of functional localization in the human brain. *Nat Rev Neurosci* 3, 243-249 (2002). <https://doi.org/10.1038/nrn756>