

Diagnóstico premotor de la enfermedad de Parkinson

Hugo Morales-Briceño¹, Amin Cervantes-Arriaga^{1,3} y Mayela Rodríguez-Violante^{1,2*}

¹Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas; ²Clínica de Movimientos Anormales, Departamento de Medicina Interna;

³Medicina Interna, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México, D.F.

Resumen

Introducción: La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por bradicinesia, temblor en reposo y rigidez. Patológicamente, la EP se ha definido por la presencia de cuerpos de Lewy, que son resultado de la agregación de α -sinucleína (α -SN). Braak ha propuesto que la enfermedad por agregación de α -SN en la EP comienza en la médula oblongada y progresa predeciblemente alcanzando la sustancia nigra en el mesencéfalo después de afectar el tallo cerebral. Aparte de la sintomatología motora de la enfermedad, los síntomas no motores (SNM) pueden anteceder a la EP, estos incluyen trastornos neuropsiquiátricos, trastornos del sueño y disfunción autonómica. **Objetivo:** Describir y discutir los SNM y las pruebas diagnósticas con utilidad potencial en el diagnóstico premotor de la EP. **Conclusiones:** Los síntomas no motores son ahora aceptados como parte integral del espectro de la EP, y existe evidencia que sugiere que la disfunción olfatoria y trastornos del sueño pueden anteceder a los signos motores. La presencia de diversos SNM en conjunto con estudios de imagen tienen el potencial para detectar a pacientes con EP en la fase premotora. Se requieren un número mayor de estudios y en particular diseños de cohorte de sujetos en riesgo.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Parkinson. Diagnóstico. Fase premotora.

Abstract

Introduction: Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder characterized by bradykinesia, resting tremor and rigidity. Pathologically, Parkinson's disease is defined by the presence of Lewy bodies, which result from the aggregation of alpha-synuclein. Braak, et al. have proposed that the aggregation of alpha-synuclein pathology in Parkinson's disease begins in the medulla oblongata and progresses predictably, reaching the substantia nigra in the midbrain after affecting the brain stem. Apart from the motor symptoms of the disease, non-motor symptoms may precede the evoked potentials, and these include cognitive dysfunction, psychiatric disorder, sleep disorders and autonomic dysfunction. **Objective:** To describe and discuss the non-motor symptoms and diagnostic tests and procedures which may provide a pre-motor diagnosis of Parkinson's disease. **Conclusions:** Non-motor symptoms are now accepted as an integral part of the clinical spectrum of Parkinson's disease and there is evidence to suggest that olfactory dysfunction and sleep disturbances may occur before motor signs. The presence of various non-motor symptoms in conjunction with imaging studies has the potential to detect patients with Parkinson's disease in the pre-motor phase. Nevertheless, a larger number of studies are required, in particular cohort design of subjects in risk.

KEY WORDS: Parkinson's disease. Diagnosis. Pre-motor phase.

Correspondencia:

*Mayela Rodríguez Violante
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Insurgentes Sur, 3877
Col. La Fama, Tlalpan, C.P. 14269, México D.F.
E-mail: mrodriguez@innn.edu.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 3-01-2011

Fecha de aceptación: 14-01-2011

Introducción

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa clínicamente caracterizada por bradicinesia, temblor en reposo y rigidez. La pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra se correlaciona con las manifestaciones motoras de la EP¹. Para el inicio de los síntomas motores se han perdido cerca del 60% de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra y el contenido estriatal de dopamina ha sido reducido en un 80%. La progresión de estos síntomas cardinales motores es insidiosa y el diagnóstico de la enfermedad es efectuado años después de la aparición de las manifestaciones motoras².

Los síntomas no motores en la EP son comunes en todos los estadios de la enfermedad y representan frecuentemente las principales molestias de los pacientes, de manera que estos influyen en la calidad de vida del paciente. Los SNM en la EP son heterogéneos e incluyen disfunción cognitiva (demencia), trastorno psiquiátrico (desde depresión y ansiedad hasta alucinaciones y psicosis), trastornos del sueño (somnolencia excesiva de día y trastorno del comportamiento de la fase de sueño MOR) y disfunción autonómica (estreñimiento, hipotensión postural, disfunción eréctil y trastornos genitourinarios)³. Los SNM son ahora aceptados como parte integral del espectro de la EP, y la evidencia acumulada de neuroimagen, clínica y patológica sugiere que algunas alteraciones como la disfunción olfatoria y trastornos del sueño pueden presentarse antes de los signos motores clásicos de la EP⁴. El reconocimiento de los SNM de la EP ha cambiado la conceptualización de la enfermedad, abriendo la posibilidad de un diagnóstico temprano subclínico. El desarrollar herramientas para detectar estadios tempranos de la enfermedad permitirá identificar pacientes que se beneficiarán del tratamiento temprano con el fin de disminuir la pérdida neuronal⁵.

Fisiopatología de la enfermedad de Parkinson: correlación con la disfunción no motora

Patológicamente, la EP se ha definido por los hallazgos de cuerpos de Lewy, que son resultado de la agregación de α -SN. La α -SN es una proteína que participa en la regulación de la transmisión sináptica a través del reciclaje y almacenamiento de neurotransmisores. La agregación de α -SN conlleva la pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra parte compacta⁶. Hipotéticamente se conceptualiza que la

agregación α -SN ejerce un efecto inhibitorio sobre el sistema ubiquitina-proteosoma, el sistema celular encargado de la degradación de proteínas⁷. Recientemente, Braak, et al. han propuesto que la enfermedad por agregación de α -SN en la EP comienza en la médula oblongada y progresa predeciblemente en un patrón caudal a rostral, alcanzando la sustancia nigra en el mesencéfalo después de afectar de manera extensa el tallo cerebral. La clasificación de Braak por estadios está basada en hallazgos neuropatológicos, con seis cambios secuenciales y aditivos ante la presencia de depósitos de α -SN (cuerpos de Lewy) en el cerebro, corazón y nervios periféricos autonómicos⁸. A continuación se describen dichos estadios y su relación con los SNM de la EP. En la figura 1 se muestra de forma gráfica la localización anatómica de las estructuras referidas.

Estadio 1 de Braak: bulbo olfatorio, núcleo motor del vago, plexo mientérico

En el estadio 1 de Braak se afecta el bulbo olfatorio, núcleo motor del vago y plexo mientérico. Se ha demostrado la existencia de depósitos anormales de α -SN en el plexo mientérico gástrico en la región donde terminan las fibras del nervio vago⁹. Asimismo, se ha reportado la presencia de depósitos de α -SN en el colon de pacientes con etapa temprana de la enfermedad¹⁰. Hallazgos similares se han reportado en núcleo motor del vago en la médula dorsal, en el nervio vago, en el bulbo olfatorio y en el núcleo olfatorio anterior¹¹. Desde el punto de vista clínico, el estreñimiento se presenta en 60-80% de los pacientes con EP y es común también en pacientes con reciente diagnóstico de EP¹². Por otro lado, la afección simpática es bien reconocida en la EP, afectando el corazón, la cadena simpática y el plexo pélvico. De acuerdo a Orimo, et al., la acumulación de α -SN en los axones distales del sistema simpático cardíaco precede a la de los ganglios paravertebrales simpáticos¹³. El trastorno parasimpático colinérgico podría explicar los problemas urinarios y de disfunción eréctil reportados en los pacientes.

En un estudio de pacientes con EP estadio Hoehn y Yahr estadio 1 y 1.5, sin signos clínicos de disfunción autonómica, se evaluaron los componentes presinápticos y postsinápticos simpáticos. No se encontró ninguna diferencia en la función simpática en comparación a sujetos normales; sin embargo, se encontró una diferencia subclínica de la función parasimpática en pacientes con EP. Se ha sugerido que la denervación simpática incompleta y las fibras remanentes son suficientes para mantener la función en estadios tempranos de la

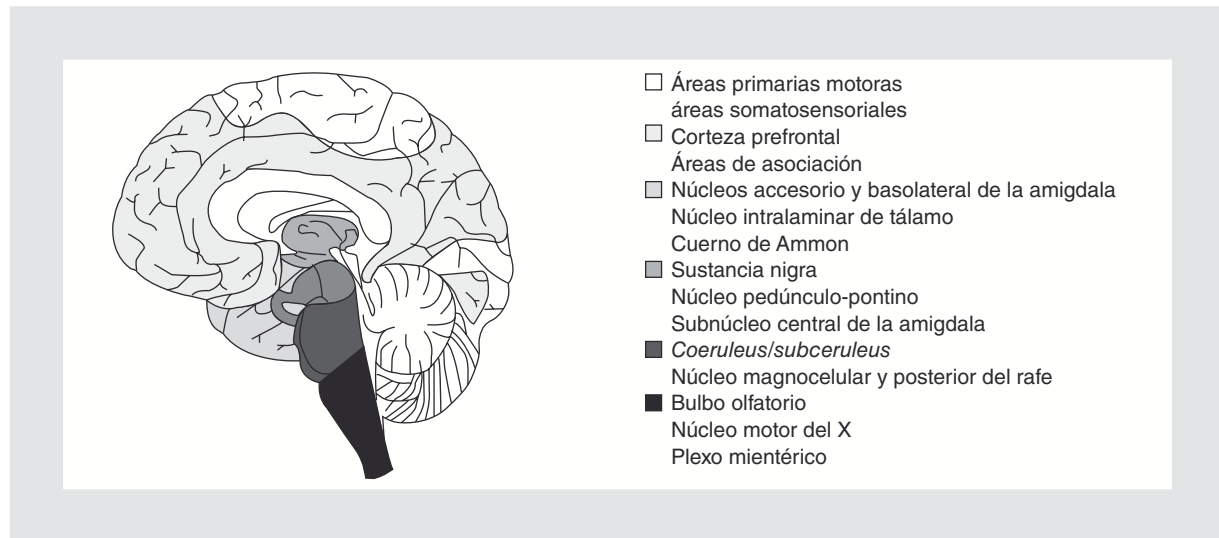


Figura 1. Modelo de seis estadios de Braak⁸ iniciando en el plexo mientérico y núcleo olfatorio anterior (estadio 1) progresando a regiones caudales del tallo cerebral (estadio 2). En estadios 3 y 4 se afecta la sustancia nigra y otros núcleos profundos del mesencéfalo, y para los estadios 5 y 6 existen cuerpos de Lewy en estructuras límbicas y neocorteza.

enfermedad y podrían explicar la ausencia de diferencias entre los pacientes sanos y aquellos con EP¹⁴.

La pérdida del olfato ocurre en el 90% de los pacientes con EP y se encuentra alterada tanto la detección e identificación como la discriminación de olores¹⁵. La evidencia de alteraciones olfatorias en la enfermedad establecida se encuentra bien caracterizada, así como también existe evidencia de enfermedad y síntomas olfatorios en la fase premotora.

Estadio 2 de Braak: complejo coeruleus/subceruleus, núcleo magnocelular y núcleo posterior del rafe

En el estadio 2 de Braak se afectan el complejo *coeruleus/subceruleus* (CSC), núcleo magnocelular y núcleo posterior del rafe. La función del CSC es diversa y participa primordialmente en el control de la alimentación, alerta, ciclo sueño-vigilia, ánimo y respuesta de comportamiento a estímulos sensitivos. La regulación de la alimentación está dada por receptores de orexina tipo 1 expresados en el CSC, hipotálamo e intestino.

La depresión en el paciente con EP puede ser explicada en base a la disfunción de CSC y sus aferencias serotoninérgicas provenientes del núcleo del rafe caudal, asumiendo de esta manera que la depresión en la EP tiene una base serotoninérgica.

La enfermedad en el CSC y núcleos reticulares también forma parte de los trastornos del sueño en la EP. Los trastornos del sueño son 1.5 a 3.5 veces más comunes en pacientes con EP¹⁶.

- Áreas primarias motoras
áreas somatosensoriales
- Corteza prefrontal
Áreas de asociación
- Núcleos accesorio y basolateral de la amígdala
Núcleo intralaminar de tálamo
Cuerno de Ammon
- Sustancia nigra
Núcleo pedúnculo-pontino
Subnúcleo central de la amígdala
- *Coeruleus/subceruleus*
Núcleo magnocelular y posterior del rafe
- Bulbo olfatorio
Núcleo motor del X
Plexo mientérico

Estadio 3 de Braak: sustancia nigra pars compacta, núcleo pedúnculo pontino parte compacta y subnúcleo central de la amígdala

En este estadio, las características motoras típicas de la EP emergen como se describen en la etapa 1 de la clasificación de Hoehn y Yahr¹⁷: temblor, rigidez y bradicinesia. Los cuerpos de Lewy involucran la sustancia nigra parte compacta, el núcleo pedúnculo pontino parte compacta y subnúcleo central de la amígdala. Simultáneamente, se comienzan a formar cuerpos de Lewy en el núcleo magnocelular, núcleo septal medial, núcleo intersticial de la banda diagonal de Broca, núcleo colinérgico basal de Meynert y núcleo histaminérgico tuberomamilar. Se ha descrito que al perderse el 50% de las neuronas de la sustancia nigra comienzan los síntomas motores y signos de la EP¹⁸.

La bradicinesia y temblor pueden ser explicados por la pérdida neuronal de la sustancia nigra (SN) causa depleción de la dopamina estriatal, resultando en la hiperactividad de las proyecciones estriatales de la vía indirecta debido a que la eferencia corticoestriatal glutamatérgica ya no es inhibida. El núcleo pedúnculo pontino se encarga del inicio y modulación de la marcha y otros movimientos estereotipados. El núcleo magnocelular del procesencéfalo basal y núcleo tuberomamilar participan en la regulación del ciclo sueño-vigilia. Las lesiones del núcleo basal de Meynert resultan en trastornos de la memoria, demencia o alucinaciones por fármacos debido a sus proyecciones corticales.

Estadio 4 de Braak: núcleo intersticial de la estra terminalis, núcleo accesorio cortical y basolateral de la amígdala, claustró ventral, núcleo intralaminar del tálamo, sector CA2 del cuerno de Ammon y la corteza temporal anteromedial

En este estadio la enfermedad es difusa, por lo que es difícil predecir una correlación clínica. El daño al núcleo intralaminar puede contribuir a los síntomas cognitivos, emocionales y autonómicos de la EP, así como los cambios somatomotores y posiblemente a los trastornos oculomotores. La estra terminalis forma un circuito con el núcleo acumbens, el núcleo central de la amígdala que participan en la recompensa¹⁹. El daño a este circuito causa trastorno compulsivo, conducta de apuesta patológica o hipersexualidad. El daño a la amígdala y corteza temporal medial puede contribuir a la alteración de la memoria, emoción y olfacción²⁰.

Estadio 5 de Braak: corteza prefrontal, áreas de asociación sensorial terciarias

Los dos estadios finales se caracterizan por daño extenso y severo en la corteza. En el estadio 5, los cuerpos de Lewy se encuentran en mayor cantidad que en las etapas previas y ahora se extienden a la corteza insular, subgeniculada y cíngulo anterior. Estas áreas adicionales funcionan como áreas viscerosensoriales y visceromotoras que regulan la frecuencia cardíaca, presión arterial, respiración y motilidad gastrointestinal¹¹.

Las neuronas piramidales neocorticales se afectan principalmente en las capas V y VI de las áreas de asociación secundarias y terciarias. Clínicamente estos cambios patológicos se correlacionan por cambios en el balance con frecuentes caídas, de modo que caracterizan la etapa 3 y 4 de Hoehn y Yahr. Lesiones adicionales en las áreas temporales mediales, formación hipocámpica y amígdala empeoran y contribuyen al déficit cognitivo. El daño en la corteza insular probablemente explica la alteración del gusto.

Estadio 6 de Braak: áreas primarias motoras y somatosensoriales

En el estadio 6, los cuerpos de Lewy se encuentran en las áreas primarias somatosensoriales, premotora y motora primaria. En conjunto, el daño severo a los sistemas autonómicos, límbicos y somatomotores determina el estado de demencia e inmovilización del

paciente. En la tabla 1 se resumen las correlaciones clinicoanatómicas mencionadas.

Aunque el modelo descrito anteriormente correlaciona cronológicamente con la mayor parte de los síntomas de la enfermedad, debe mencionarse que un estudio con 71 pacientes con EP mostró que solo el 63% de ellos mostraron la distribución caudo-rostral propuesta por Braak²¹. El concepto de progresión patológica de la clasificación de Braak todavía está por definirse, ya que estudios retrospectivos clinicopatológicos mostraron que entre un 6.3 y 43% de los casos con diagnóstico clínico de EP no siguieron el patrón progresivo caudo-rostral de presencia de cuerpos de Lewy, además de que un 7-8.3% de pacientes con EP con inclusiones α -SN positivas en el mesencéfalo no tenían estos depósitos en el núcleo motor del vago²².

Por otra parte, aún no se encuentra determinado si la acumulación de la α -SN en la sustancia nigra correlaciona con el déficit de dopamina en el estriado como causa mayor de los síntomas motores. De acuerdo a estudios recientes, la inmunorreactividad del transporte de dopamina en el estriado está inversamente correlacionado con la acumulación de α -SN en la sustancia nigra, pero no con el conteo de cuerpos de Lewy, y la inmunorreactividad a tirosina hidroxilasa en la sustancia nigra no correlaciona con la inmunorreactividad a la α -SN, ya que puede estar conservada en neuronas que tienen agregación de α -SN. La evidencia de que la acumulación de α -SN no correlaciona con la actividad de tirosina hidroxilasa apoya la hipótesis de la presencia de alteración del transporte axonal que pudiera explicar los déficits motores²³.

Diagnóstico actual de la enfermedad de Parkinson

Criterios diagnósticos

El diagnóstico de la EP se realiza mediante la confirmación histopatológica; sin embargo, desde el punto de vista clínico se utilizan los criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido (*United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* [UKPDSBB])²⁴. Estos criterios, además de haber demostrado ser confiables, son ampliamente utilizados a nivel mundial, y son aceptados como estándar en ensayos clínicos y proyectos de investigación. El sistema involucra tres pasos: en el primero se determina la presencia de un síndrome parkinsoniano mediante la presencia de bradicinesia y ya sea uno o más de los siguientes: rigidez, temblor en reposo o inestabilidad de la marcha; el segundo paso

Tabla 1. Correlación entre los estadios de Braak, Hoehn y Yahr, estructuras involucradas y manifestaciones clínicas

Estadio de Braak	Estadio de Hoehn y Yahr	Estructuras afectadas	Manifestaciones clínicas
1	–	Bulbo olfatorio	Hiposmia
		Núcleo motor del X	Disautonomía
		Plexo mientérico	Estreñimiento
2	–	<i>Coeruleus/subceruleus</i>	Trastornos del sueño
		Núcleo magnocelular y posterior del rafe	Depresión
3	1	Sustancia nigra	Temblor, rigidez
		Núcleo pedúnculo-pontino	Alteración de la marcha
		Subnúcleo central de la amígdala	Alucinaciones Deterioro cognitivo
4	2	Núcleos accesorio y basolateral de la amígdala	Trastorno compulsivo
		Núcleo intralaminar de tálamo	Deterioro cognitivo
		Cuerno de Ammon	Alteración de la conducta
5	3 y 4	Corteza prefrontal	Trastorno del equilibrio
		Áreas de asociación	Deterioro cognitivo
6	5	Áreas primarias motoras	Postración
		Áreas somatosensoriales	Demencia

Adaptado de Braak H, et al.⁸ y Fearnley JM, et al.¹⁷.

involucra la exclusión de otras causas de parkinsonismo (p. ej., medicamentos, alteraciones vasculares); en el tercer paso se documenta el diagnóstico definitivo de EP a través de la presencia de al menos tres de los siguientes datos: inicio unilateral, temblor de reposo, progresión, asimetría persistente afectando principalmente al lado de inicio, excelente respuesta a levodopa (70 al 100%), corea severa inducida por levodopa, buena respuesta a levodopa por al menos cinco años y evolución clínica progresiva por al menos 10 años²⁵.

Una encuesta realizada en Escocia demostró que el 56% de los sujetos que recibían tratamiento antiparkinsoniano se encontraban erróneamente diagnosticados²⁶, mientras que en estudios clinicopatológicos se han reportado tasas de error diagnóstico de hasta el 24%^{27,28}. Asimismo, se ha reportado que el diagnóstico inicial realizado aproximadamente al año y medio del inicio de la sintomatología solo fue exacto en el 64% de los casos; sin embargo, cuando estos criterios son aplicados por neurólogos especialistas en movimientos anormales, la sensibilidad y especificidad se estima del 98.6 y 91.1%, respectivamente²⁹.

Para determinar la certeza diagnóstica en pacientes con EP, se seleccionaron 610 pacientes, de los cuales

64 fueron elegidos en base a marcadores clínicos de probable diagnóstico incorrecto. Los criterios clínicos fueron el uso de monoterapia antiparkinsoniana por cinco años o más, dosis bajas de antiparkinsonianos, no incremento de la dosis durante los tres años previos, aquellos sin documentación de progresión clínica o respuesta a la terapia, el uso concomitante de antagonistas de receptores dopaminérgicos y una de necesidad para prescripción de medicamentos en menos del 60%. A estos pacientes considerados con poca probabilidad para EP se les retiró el tratamiento antiparkinsoniano y se evaluaron por seis meses, no demostrándose deterioro funcional posterior. El estudio concluyó un error en el diagnóstico en 36 de 610 (5.9%) pacientes. Los criterios utilizados para retirar la medicación tuvieron una sensibilidad de 92% (intervalo de confianza [IC] 95%: 0.76-0.98), 66% de especificidad (IC 95%: 0.55-0.75), valor predictivo positivo de 0.51 (IC 95%: 0.38-0.64) y un valor predictivo negativo de 0.95 (IC 95%: 0.86-0.98)³⁰.

Existen publicados otros dos sistemas de criterios diagnósticos. Los criterios patrocinados por el Comité Asesor del Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas e Ictus de los Estados Unidos (NINDS) poseen tres niveles de certeza, clasificando el diagnóstico en

definitivo, probable y posible³¹. El tercer grupo de criterios fue establecido por el comité del programa de evaluación de trasplantes intracerebrales (*Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations* [CAPIT])³². Ninguno de estos sistemas ha sido validado adecuadamente y su uso no es tan generalizado como los criterios del UKPDSBB. El uso universal de un solo sistema de diagnóstico es esencial, ya que se ha demostrado que el uso de distintos criterios basados en los síntomas motores cardinales influye en la prevalencia de la enfermedad³³.

Por otra parte, también existe un instrumento de tamizaje o escrutinio para parkinsonismo basado en nueve preguntas de respuesta «sí/no» que exploran únicamente síntomas motores^{34,35}. Un estudio poblacional realizado en Corea reportó una sensibilidad del instrumento de 0.98 y una especificidad de 0.61 para la detección de EP tomando como punto de corte seis o más respuestas positivas³⁶; mientras que en Brasil la sensibilidad y especificidad de dos o más respuestas para detectar parkinsonismo fue de 100 y 29%, respectivamente³⁷.

Prueba aguda de levodopa

La prueba o reto de levodopa se utiliza principalmente para evaluar y predecir la respuesta a levodopa; sin embargo, una prueba positiva apoya el diagnóstico de EP mientras que una prueba negativa obliga a considerar otros síndromes parkinsonianos³⁸.

La sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo global de la prueba aguda de levodopa para predecir el diagnóstico de EP es de 70.9, 81.4 y 88.6%, respectivamente. Sin embargo, al estratificar de acuerdo a la puntuación de la parte motora de la escala unificada de evaluación de la EP (UPDRS) se ha descrito una sensibilidad del 71.4% y especificidad del 100% cuando ésta es igual o menor a 10 puntos³⁹. Aunque el criterio habitual para considerar una prueba como positiva se basa en la mejoría de por lo menos un 30% en la puntuación del UPDRS parte motora, se ha reportado que una mejoría del 14.5% en una prueba aguda de levodopa posee un exactitud predictiva adecuada para detectar respondedores crónicos. La prueba de apomorfina a dosis crecientes mejora la confiabilidad del reto con levodopa⁴⁰.

El protocolo estandarizado para la realización de la prueba aguda de levodopa incluye las siguientes etapas:

- Iniciar el manejo con domperidona (20 mg/8 horas) por lo menos 24 horas antes de iniciar el reto

con levodopa para prevenir efectos adversos como náusea y vómito.

- Suspender todos los fármacos antiparkinsonianos una noche antes o 12 horas previos a la prueba.
- Administrar en ayuno una dosis única de 250/50 mg de levodopa/carbidopa.
- Evaluar mediante el UPDRS parte motora de forma basal y en intervalos de 15 minutos hasta observar la mejor respuesta.

Estudios de neuroimagen

Los estudios de neuroimagen tienen su utilidad principal en descartar otras causas de parkinsonismo y no en diagnosticar por sí mismas a sujetos con EP.

La tomografía computarizada de encéfalo se utiliza exclusivamente para descartar enfermedades estructurales y potencialmente reversibles como tumores, hematoma subdural crónico, o hidrocefalia comunicante, las cuales pueden presentarse como cuadros de parkinsonismo⁴¹. Asimismo, este estudio es de utilidad para descartar un origen vascular isquémico (parkinsonismo vascular).

La imagen por resonancia magnética (IRM) convencional con secuencias T1, T1 con gadolinio y T2, si bien puede demostrar cambios entre sujetos normales y aquellos con parkinsonismo, no es útil para distinguir entre sujetos con EP de otros parkinsonismos atípicos⁴². La IRM con volumetría tiene una mayor utilidad en diferenciar estos parkinsonismos a través de la medición de la sustancia nigra⁴³, aunque no es utilizada de forma habitual en la práctica clínica. La imagen por tensor de difusión de alta resolución (3 Teslas) ha mostrado recientemente una especificidad y sensibilidad de hasta el 100% para diferenciar entre pacientes con EP inicial y controles sanos⁴⁴. El uso combinado de la tasa de relajación en sustancia nigra, anisotropía fraccional en sustancia nigra y difusión media en el putamen o núcleo caudado ha mostrado un poder de discriminación entre sujetos sanos y pacientes con EP del 98%; mientras que estos mismos marcadores de forma aislada solo presentan un poder discriminativo de 71 a 83%⁴⁵. Lo anterior sugiere la utilidad de un abordaje multimodal por IRM en la EP.

El ultrasonido transcraneal ha demostrado utilidad en discriminar pacientes con EP y otros parkinsonismos como atrofia de sistemas múltiples y parálisis supranuclear, reportándose una sensibilidad del 75%, especificidad del 100% y un valor predictivo positivo del 100%⁴⁶. Sin embargo, este método tiene la desventaja inherente de ser dependiente del operador;

asimismo, se ha reportado que hasta el 10% de los individuos sanos presenta ecogenicidad anormal de la sustancia nigra, por lo que su interpretación diagnóstica debe apoyarse en la evaluación clínica juiciosa⁴⁷.

Los estudios de medicina nuclear basados en imagen del transportador de dopamina, denominado DATScan, permite diferenciar parkinsonismos con y sin déficit dopaminérgico presináptico SPECT⁴⁸. En base a lo anterior su utilidad radica en identificar enfermedades con disfunción nigroestriatal; su uso en la fase premotora se discute posteriormente.

Síntomas no motores en la fase premotora

Manifestaciones gastrointestinales

El estudio prospectivo HHP (*Honolulu Heart Program*) analizó prospectivamente los síntomas de hábito intestinal en 6,790 hombres sin EP. Tras un periodo de seguimiento de 24 años, un total de 96 pacientes desarrollaron EP teniendo un periodo de latencia de 10 años. El riesgo de desarrollo de EP ajustado para la edad, consumo de cigarrillos, consumo de vegetales y cereales, ejercicio, uso de laxantes y consumo de café, cuando se presentaba menos de un movimiento intestinal al día comparado contra uno por día fue de 2.7 veces más (IC 95%: 1.3, 5.5; $p = 0.007$), de 4.1 (IC 95%: 1.7, 9.6; $p = 0.001$) cuando se compararon contra los tenían más de dos por día⁴⁹. Por otra parte, en el estudio HAAS (*Honolulu Asia Aging Study*), los movimientos intestinales fueron reportados en 245 pacientes masculinos adultos, de los cuales ninguno tenía diagnóstico de demencia o parkinsonismo. El examen patológico del mesencéfalo y puente reveló que 30 pacientes tenían cuerpos de Lewy incidentales en la sustancia nigra o *locus coeruleus*, y que existía una correlación entre los cuerpos de Lewy y los pacientes con menos de un movimiento intestinal por día comparado a los que tenían uno y más de uno por día. En este estudio el 24.1% de los pacientes tenían cuerpos de Lewy cuando tenían menos de un movimiento intestinal, y 13.5 y 6.5% con uno y más de un movimiento intestinal al día, respectivamente⁵⁰.

Alteraciones urinarias

En un estudio prospectivo de 200 pacientes se determinó que aquellos con disfunción eréctil tenían cuatro veces más riesgo de desarrollar EP en un periodo de 16 años en comparación de los que no tenían disfunción eréctil⁵¹.

Disfunción olfatoria

Estudios recientes sugieren que la pérdida del olfato precede a la EP de dos a siete años. La sensibilidad y especificidad para detectar estadios tempranos de la EP en paciente menores de 60 años es del 91 y 88%, respectivamente⁵²⁻⁵⁴. Los familiares de primer grado de los pacientes con EP tienen un riesgo del 10% de desarrollar EP a los dos años, cuando éstos presentan disfunción olfatoria⁵⁵, y se ha demostrado una disfunción dopaminérgica subclínica en estos sujetos⁵⁶. Sin embargo, una baja puntuación parece no ser un indicador con suficiente sensibilidad en este grupo de sujetos considerados en riesgo de desarrollar EP⁵⁷.

Existen pruebas de olfato disponibles comercialmente, aunque es muy probable que se requieran validaciones independientes para cada país debido a diferencias culturales en el reconocimiento y familiaridad con los olores empleados⁵⁸. Dichas pruebas ya han sido probadas en distintos países como Japón, Brasil y Sri-Lanka^{59,60}.

La mayor sensibilidad y especificidad se alcanza al combinar el uso de pruebas de identificación de olfato con pruebas de umbral de detección⁶¹.

Alteraciones neuropsiquiátricas

Se estima que por lo menos un 40% de los pacientes con EP tiene trastorno depresivo. La depresión en la fase clínica de la EP es bien reconocida y estudios prospectivos de depresión indican que precede al diagnóstico de 2 a 10 años⁶². En modelos animales se ha sugerido el involucro no solo del sistema estriatal dopaminérgico, sino también de los sistemas noradrenérgicos y serotoninérgicos en el estriado y en la corteza prefrontal como causa de las alteraciones emocionales y cognitivas en fases tempranas del modelo de EP⁶³.

Una revisión sistemática publicada recientemente⁶⁴ para definir subtipos de la EP más allá de la clasificación tradicional de dominancia tremorigena, rígido-bradicinetica o de inestabilidad de la marcha⁶⁵ identificó cuatro perfiles. El perfil de «enfermedad lentamente progresiva y edad de inicio temprana» se caracteriza por ausencia de deterioro cognitivo; el subtipo «dominancia tremorigena» no muestra síntomas depresivos ni cognitivos, mientras que el perfil «dominancia rígido-bradicinético-inestabilidad de la marcha» parece presentar deterioro cognitivo, síntomas depresivos, apatía y alucinaciones.

Trastornos del sueño

La somnolencia excesiva diurna y el trastorno conductual del sueño MOR son dos de los trastornos más

frecuentes en el EP. El trastorno conductual del sueño MOR consiste en episodios recurrentes de movimientos corporales vigorosos y súbitos de la cabeza, extremidades, asociados a sueños donde el paciente se defiende en contra de alguien o una amenaza. En sus formas más severas los pacientes o sus compañeros de cama sufren lesiones. Este trastorno de sueño ocurre en un 30% de los pacientes con EP⁶⁶. Un estudio prospectivo de 29 pacientes con trastorno conductual del sueño encontró que el 38% de los sujetos desarrollaron de forma subsecuentemente un parkinsonismo⁶⁷. Más aún, se ha reportado que el trastorno conductual del sueño MOR puede preceder el inicio de las α -sinucleinopatías (EP, atrofia de sistemas múltiples, demencia cuerpos de Lewy) hasta por 50 años, siendo la mediana de 25 años⁶⁸. El diagnóstico definitivo de este trastorno se realiza mediante estudio de videopolisomnografía.

Diagnóstico de la enfermedad de Parkinson en la fase premotora

Como se ha mencionado previamente, existen ciertas características clínicas que parecen preceder a la disfunción motora; entre éstas destacan la hiposmia, el estreñimiento, la depresión y el trastorno conductual del sueño de movimientos oculares rápidos. Estas características permiten, por lo menos teóricamente, delimitar un grupo de sujetos de alto riesgo para desarrollar EP. Lo anterior no solo tiene implicaciones diagnósticas sino también terapéuticas, particularmente en el área de la neuroprotección. Es por esto que actualmente se busca desarrollar estrategias para una detección premotora de la EP.

Recientemente se ha acuñado el término de síndrome de riesgo para EP (*Parkinson's Disease at Risk Syndrome* [PARS]). Éste hace referencia a una pirámide jerárquica en cuya cúspide se encuentran aquellos sujetos que cumplen los criterios diagnósticos de la EP; en los niveles siguientes se encuentran los sujetos en estadio prediagnóstico (síntomas clásicos pero sin cumplir todos los criterios), seguidos de los estadios premotor (presencia solo de SNM), preclínico (anormalidades en estudios de neuroimagen) y finalmente el estadio fisiológico (riesgo genético)⁶⁹.

Tomografía de emisión de positrones en la fase premotora

Tanto la tomografía por emisión de positrones (PET) como la tomografía por emisión de fotón único (SPECT)

han demostrado su utilidad en la EP; desafortunadamente, ambos métodos son invasivos, costosos y no se encuentran disponibles en un gran número de países. Es por esto que los estudios de tamizaje a gran escala no se consideran adecuados para el estudio premotor en la población general; sin embargo, tienen un papel primordial en el estudio de sujetos considerados de alto riesgo para desarrollar EP.

Existen por lo menos cinco abordajes mediante medicina nuclear en la EP. Estos métodos involucran el estudio de la integridad de la neurona dopaminérgica ($[^{11}\text{C}]$ dihidrotetrabenazina (DTBZ) o $6\text{-}[^{18}\text{F}]$ fluoro-L-dopa (FD)), el estudio de transportadores de dopamina (DAT con iofluopano- ^{123}I , también denominado ^{123}I -FP-CIT) o de la liberación de dopamina ($[^{11}\text{C}]$ raclopride). De éstos, es el DATscan el que parece ser el marcador más sensible de enfermedad temprana en comparación con el DTBZ o FD⁷⁰. Es importante mencionar que se ha descrito que entre un 10-15% de los estudios en sujetos con parkinsonismo pueden resultar normales. A este fenómeno se le denomina como estudios sin evidencia de deficiencia de dopamina (*Scans Without Evidence of Dopamine Deficiency* [SWEDD]). Aún no se ha definido con claridad si se trata de un error de diagnóstico, problemas técnicos del estudio o en realidad representa a un subgrupo específico de la enfermedad⁷¹.

Tomografía por emisión de fotón único en sujetos con hiposmia

Se ha demostrado que el 10% de los familiares en primer grado de sujetos con EP que se encuentran asintomáticos pero que presentan hiposmia y un SPECT anormal desarrollan EP clínicamente definido tras dos años de seguimiento⁷². Mediante el análisis de reportes similares se ha calculado que el riesgo absoluto de desarrollar EP conferido por la hiposmia de forma aislada es tan solo del 12.5%; como consecuencia las pruebas de olfato por sí mismas no se consideran adecuadas para el diagnóstico premotor de la EP, pero en conjunto con un estudio de DAT-SPECT su valor predictivo mejora^{73,74}.

Tomografía por emisión de fotón único en sujetos con trastorno conductual del sueño e hiposmia

Se ha descrito que el 63% de los sujetos con trastorno conductual del sueño presentan puntajes bajos en las pruebas de identificación de olores^{75,76}. Por otra

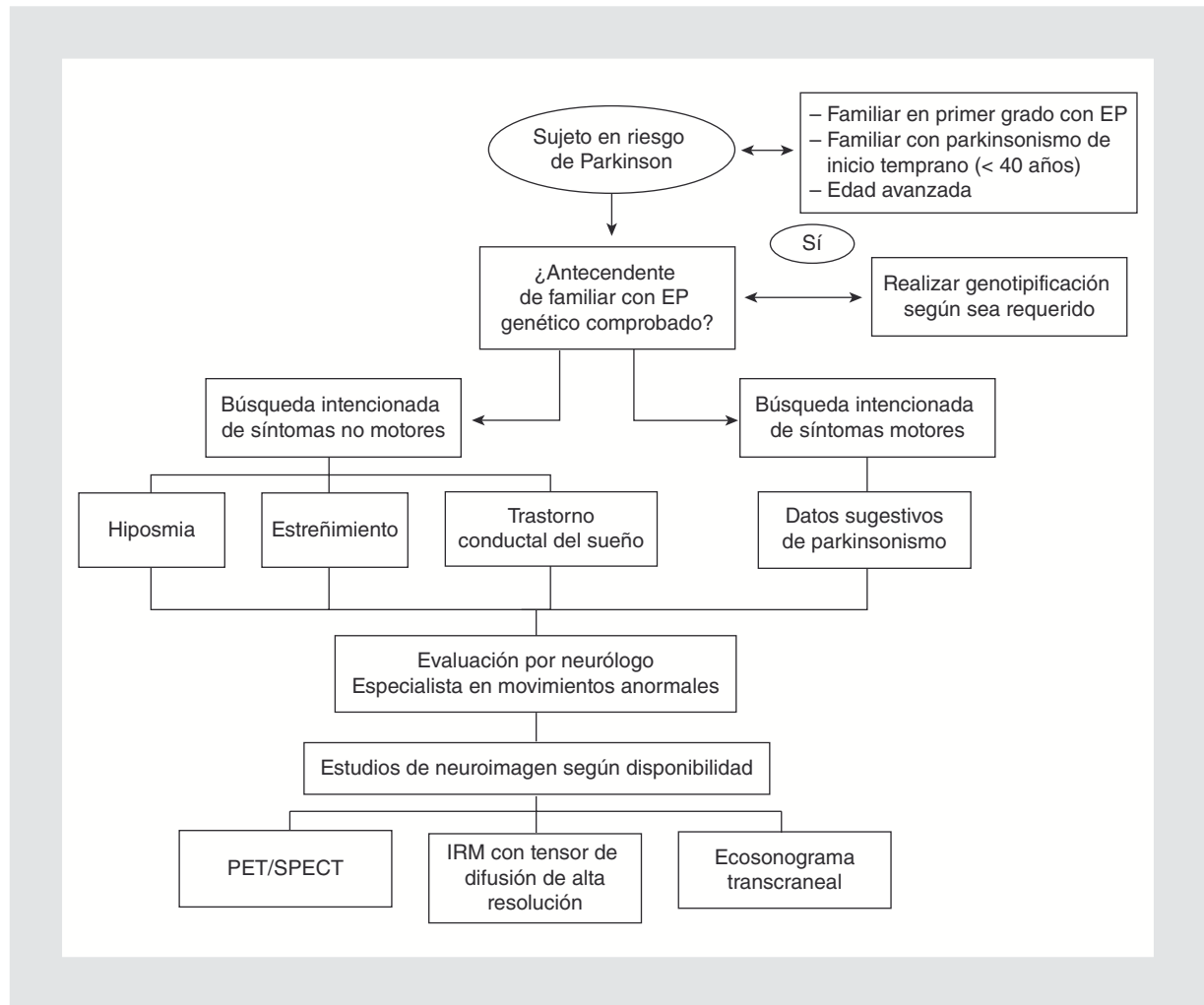


Figura 2. Algoritmo sugerido para la detección de la EP en la fase premotora. EP: enfermedad de Parkinson; PET: tomografía por emisión de protones; SPECT: tomografía por emisión de fotón único; IRM: imagen por resonancia magnética.

parte, se sabe que el trastorno conductual del sueño MOR presenta una reducción en la unión del transportador de dopamina estriatal por SPECT; aun así esta reducción es menor que en los sujetos con EP⁷⁷.

Ultrasonido transcraneal

El ultrasonido transcraneal a través de la ventana acústica preauricular permite evaluar la ecogenicidad de la sustancia nigra. Un aumento de la ecogenicidad, tanto moderada (grado II) como marcada (grado III) se considera anormal⁷⁸. Su valor predictivo positivo para el diagnóstico de EP es del 85.7% y su valor predictivo negativo es de 82.9%⁷⁹. Aunque la utilidad principal de esta herramienta es en la diferenciación de la EP de otros síndromes parkinsonianos (atrofia de sistemas múltiples, parálisis supranuclear progresiva y degeneración corticobasal), se ha sugerido el uso de

la hiperecogenicidad de la sustancia nigra como marcador de predisposición para disfunción nigroestriatal⁸⁰.

Combinación de ultrasonido transcraneal, pruebas de olfato y tomografía por emisión de fotón único

Sommer, et al. estudiaron 30 sujetos con hiposmia idiopática a los cuales se les realizó un ultrasonido transcraneal. En 11 de estos sujetos se encontró hiperecogenicidad en la sustancia nigra y en cinco de estos sujetos se documentaron alteraciones en el SPECT⁸¹. Esto sugiere otro abordaje en pacientes con hiposmia el cual incluye el uso de ultrasonografía previo al SPECT, lo que supone un menor costo; sin embargo, se requieren estudios con un mayor número de sujetos.

Hiposmia y síntomas cognitivos como predictores de enfermedad de Parkinson

En fases tempranas de la EP se han descrito diversas alteraciones cognitivas entre las que destacan la disfunción ejecutiva. Un estudio longitudinal con cinco años de seguimiento de 354 familiares en primer grado de sujetos con EP, a los cuales se les realizaron pruebas de detección, discriminación e identificación de olores en conjunto con pruebas de función ejecutiva, demostró que las alteraciones en el olfato se asocian de forma independiente a un mayor riesgo de desarrollar EP⁸².

Conclusiones

El diagnóstico de la EP se basa actualmente en la presencia de síntomas motores, los cuales se presentan de forma evidente hasta etapas avanzadas de la enfermedad tanto desde el punto de vista clínico (estadios de HY 3) como patológico (estadio 3 de Braak). En años recientes se ha incrementado el interés en los SNM de la EP, de manera que la EP ahora es considerada como un trastorno neurodegenerativo multisistémico, manifestándose por una combinación de déficits motores y un amplio rango de trastornos no motores.

Aunque la degeneración del sistema dopaminérgico nigroestriatal se ha considerado tradicionalmente la característica patológica de la EP, estudios neuropatológicos han revelado que la enfermedad de la EP se extiende más allá del sistema dopaminérgico y afecta amplias áreas del cerebro, incluyendo el sistema olfatorio, núcleos del tallo cerebral, núcleos autonómicos y la corteza cerebral. La ampliación de concepto clínico y patológico de la EP ha generado nuevos conceptos e hipótesis acerca de su patogénesis, así como estrategias para impactar en la progresión de la enfermedad. Debido a lo anterior es necesario el desarrollo de una estrategia de diagnóstico temprano que modifique el curso de la enfermedad, ya que en la actualidad el tratamiento está dirigido a la mejora de síntomas motores por un tiempo limitado y está asociado con el desarrollo de fluctuaciones motoras y discinesias. En la actualidad, las herramientas disponibles incluyen estudios de medicina nuclear, no solo para el diagnóstico diferencial de la EP⁸² sino también para la detección en la fase premotora, el uso de pruebas olfatorias de identificación o detección y la realización de estudio polisomnográfico entre otros. En la figura 2 se sugiere un algoritmo para el abordaje de

la fase premotora en pacientes con EP en base a lo presentado en el presente texto.

En conclusión, el diagnóstico en la fase premotora de la EP permitirá optimizar el manejo de los pacientes impactando en su calidad de vida y de manera conjunta incrementará el conocimiento fisiopatológico de la EP, permitiendo crear estrategias y ensayos clínicos dirigidos a la neuroprotección.

Bibliografía

1. Hornykiewicz O. The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. *J Neural Transm.* 2006;70:9-15.
2. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:368-76.
3. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2006;5:235-45.
4. Tolosa E, Gaig C, Santamaría J, Compta Y. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology.* 2009;72(Suppl 2):S12-20.
5. Schapira AH, Agid Y, Barone P, et al. Perspectives on recent advances in the understanding and treatment of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2009;16:1090-9.
6. Olanow CW, Perl DP, DeMartino GN, McNaught KS. Lewy-body formation is an aggregates-related process: a hypothesis. *Lancet Neurol.* 2004;3(8):496-503.
7. Cook C, Petrucelli L. A critical evaluation of the ubiquitin-proteasome system in Parkinson's disease. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2009;1792:664-75.
8. Braak H, Del Tredici K, Rub U, De Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24:197-211.
9. Braak H, De Vos RA, 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;396:67-72.
10. Lebouvier T, Chaumette T, Damier P, et al. Pathological lesions in colonic biopsies during Parkinson's disease. *Gut.* 2008;57:1741-3.
11. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Braatzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.* 2004;318:121-34.
12. Kaye J, Gage H, Kimber A, Storey L, Trend P. Excess burden of constipation in Parkinson's disease: a pilot study. *Mov Disord.* 2006;21:1270-3.
13. Orimo S, Uchihara T, Nakamura A, et al. Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain.* 2008;131:642-50.
14. Buob A, Winter H, Kindermann M, et al. Parasympathetic but not sympathetic cardiac dysfunction at early stages of Parkinson's disease. *Clin Res Cardiol.* 2010. Online First.
15. Katzenschlager R, Lees AJ. Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis. *Curr Opin Neurol.* 2004;17:417-23.
16. Gagnon JF, Bedard MA, Fantini MD, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology.* 2002;59:585-9.
17. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain.* 1991;114:2283-301.
18. Braak H, Del Tredici K. Cortico-basal ganglia-cortical circuitry in Parkinson's disease reconsidered. *Exp Neurol.* 2008;212:226-9.
19. Weiss F, Koob GF. Drug addiction: functional neurotoxicity of the brain reward systems. *Neurotox Res.* 2001;3:145-56.
20. Chateau D, Aron CL. Heterotypic sexual behavior in male rats after lesions in different amygdaloid nuclei. *Horm Behav.* 1988;22:379-87.
21. Kalaitzakis ME, Graeber MB, Gentleman SM, Pearce RK. The dorsal motor nucleus of the vagus is not an obligatory trigger site of Parkinson's disease: a critical analysis of alpha-synuclein staging. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2008;34:284-95.
22. Parkkinen L, Pirttila T, Alafuzoff I. Applicability of current staging/ categorization of alpha-synuclein pathology and their clinical relevance. *Acta Neuropathol.* 2008;115:399-407.
23. Kovacs GG, Milenkovic IJ, Preusser M, Budka H. Nigral burden of alpha-synuclein correlates with striatal dopamine deficit. *Mov Disord.* 2008;23:1608-12.
24. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51:745-52.

25. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-4.
26. Newman EJ, Breen K, Patterson J, Hadley DM, Grosset KA, Grosset DG. *Mov Disord*. 2009;24:2379-85.
27. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1993;50:140-8.
28. Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism: a prospective study. *Can J Neurol Sci*. 1991;18:275-8.
29. Hughes AJ, Daniel SE, Ben Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*. 2002;125(part 4):861-70.
30. Newman EJ, Breen K, Patterson J, Hadley DM, Grosset KA, Grosset DG. Accuracy of Parkinson's disease diagnosis in 610 general practice patients in the West of Scotland. *Mov Disord*. 2009;24(16):2379-85.
31. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1999;56(1):33-9.
32. Langston JW, Widner H, Goetz CG, et al. Core assessment program for intracerebral transplantations. *Mov Disord*. 1992;7:2-13.
33. De Rijk MC, Rocca WA, Anderson DW, et al. A population perspective on diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Neurology*. 1997;48: 1277-81.
34. Tanner CM, Gilley DW, Goetz CG. A brief screening questionnaire for parkinsonism. *Ann Neurol*. 1990;28:267-8.
35. Duarte J, Claveria LE, De Pedro-Cuesta J, Sempere AP, Coria F, Calne DB. Screening Parkinson's disease: A validated questionnaire of high specificity and sensitivity. *Mov Disord*. 1995;10(5):643-9.
36. Kim JH, Cheong HK, Lee CS, Yi SE, Park KW. The validity and reliability of a screening questionnaire for Parkinson's disease in a community. *J Prev Med Public Health*. 2010;43:9-17.
37. Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí study). *Mov Disord*. 2006;21:800-8.
38. D'Costa DF, Sheehan LJ, Phillips PA, Moore-Smith B. The Levodopa Test in Parkinson's Disease. *Age Ageing*. 1995;24:210-2.
39. Merello M, Nouzeilles MI, Arce GP, Leiguarda R. Accuracy of acute levodopa challenge for clinical prediction of sustained long-term levodopa response as a major criterion for idiopathic Parkinson's disease diagnosis. *Mov Disord*. 2002;17:795-8.
40. Rossi P, Colosimo C, Moro E, Tonali P, Albanese A. Acute challenge with apomorphine and levodopa in parkinsonism. *Eur Neurol*. 2000;43:95-101.
41. Ling H, Lees AJ. How can neuroimaging help in the diagnosis of movement disorders? *Neuroimaging Clin N Am*. 2010;20:111-23.
42. Schrag A, Good CD, Miszkiet K, et al. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology*. 2000;54:697-702.
43. Hotter A, Esterhammer R, Schocke M, Seppi K. Potential of advanced MR imaging techniques in the differential diagnosis of parkinsonism. *Mov Disord*. 2009;24:S711-20.
44. Vaillancourt DE, Spraker MB, Prodoehl J, et al. High-resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of de novo Parkinson disease. *Neurology*. 2009;72:1378-84.
45. Péran P, Cherubini A, Assogna F, et al. Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature. *Brain*. 2010;133: 3423-33.
46. Walter U, Dressler D, Probst T, et al. Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic parkinson disease. *Arch Neurol*. 2007;64:1635-40.
47. Woitalla D, Braak H, Tredici KD, et al. Transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2010;78:S25-30.
48. Kāgi G, Bhatia KP, Tolosa E. The role of DAT-SPECT in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:5-12.
49. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57:456-62.
50. Abbott RD, Ross GW, Petrovitch H, et al. Bowel movement frequency in late-life and incidental Lewy bodies. *Mov Disord*. 2007;22:1581-6.
51. Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, et al. Erectile function and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*. 2007;166:1446-50.
52. Doty RL, Bromley SM, Stern MB. Olfactory testing as an aid in the diagnosis of Parkinson's disease: development of optimal discrimination criteria. *Neurodegeneration*. 1995;4(1):93-7.
53. Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease--a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(7):490-4.
54. Shah M, Deeb J, Fernando M, et al. Abnormality of taste and smell in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(3):232-7.
55. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, Van Eck-Smit BL, Wolters EC, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2004;56(2):173-81.
56. Berendse HW, Booij J, Francot CM, et al. Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. *Ann Neurol*. 2001;50(1):34-41.
57. Marras C, Goldman S, Smith A, et al. Smell identification ability in twin pairs discordant for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20(6):687-93.
58. Dotchin C, Msuya O, Walker R. The use of smell identification tests in the diagnosis of Parkinson's disease in Brazil. *Mov Disord*. 2010;25(4):510-1.
59. Iijima M, Kobayakawa T, Saito S, et al. Smell identification in Japanese Parkinson's disease patients: using the odor stick identification test for Japanese subjects. *Intern Med*. 2008;47(21):1887-92.
60. Silveira-Moriyama L, Carvalho Mde J, Katzenschlager R, et al. The use of smell identification tests in the diagnosis of Parkinson's disease in Brazil. *Mov Disord*. 2008;23(16):2328-34.
61. Boesveldt S, De Muinck Keizer RJ, Knol DL, Wolters E, Berendse HW. Extended testing across, not within, tasks raises diagnostic accuracy of smell testing in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(1):85-90.
62. Tolosa E, Compta Y, Gaig C. The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13:S2-7.
63. Tadaiesky MT, Dombrowski PA, Figueiredo CP, Cargnin-Ferreira E, Da Cunha C, Takahashi RN. Emotional, cognitive and neurochemical alterations in a premotor stage model of Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2008;156(4):830-40.
64. Van Rooden SM, Heiser WJ, Kok JN, Verbaan D, Van Hilten JJ, Marinus J. The identification of Parkinson's disease subtypes using cluster analysis: A systematic review. *Mov Disord*. 2010;25:969-78.
65. Jankovic J, McDermot M, Carter J, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology*. 1990;40:1529-34.
66. Gagnon JF, Bedard MA, Fantini MD, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*. 2002;59:585-9.
67. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology*. 1996;46:388-93.
68. Claassen DO, Josephs KA, Ahlskog JE, Silber MH, Tippmann-Peikert M, Boeve BF. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology*. 2010;75:494-9.
69. Stephenson R, Siderowf A, Stern MB. Premotor Parkinson's disease: clinical features and detection strategies. *Mov Disord*. 2009;24:S665-70.
70. Stoessl AJ. Positron emission tomography in premotor Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13:S421-4.
71. Booij J, Knol RJ. SPECT imaging of the dopaminergic system in (premotor) Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13:S425-8.
72. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, Van Eck-mit BLF, Wolters Ech, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2004;56:173-81.
73. Ponsen MM, Stoffers D, Wolters Ech, Booij J, Bernedse HW. Olfactory testing combined with dopamine transporter imaging as a method to detect prodromal Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:396-9.
74. Berendse HW, Ponsen MM. Diagnosing premotor Parkinson's disease using a two-step approach combining olfactory testing and DAT SPECT imaging. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15:532-30.
75. Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Möller JC, et al. Combination of idiopathic REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for a-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain*. 2005;128:126-37.
76. Fantini ML, Postuma RB, Montplaisir J, Ferini-Strambi L. Olfactory deficit in idiopathic rapid eye movements sleep behavior disorder. *Brain Res Bull*. 2006;70:386-90.
77. Eisenhr I, Linke R, Noachtar S, Schwarz J, Gildehaus FJ, Tastch K. Reduced striatal dopamine transporter in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Brain*. 2000;123:1155-60.
78. Berg D, Behnke S, Walter U. Application of transcranial sonography in extrapyramidal disorders: Updated recommendations. *Ultraschall Med*. 2006;27:12-9.
79. Prestel J, Schweitzer KJ, Hofer A, Gasser T, Berg D. Predictive value of transcranial sonography in the diagnosis of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21:1763-5.
80. Berg D. Ultrasound in the (premotor) diagnosis of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13:S429-33.
81. Sommer U, Hummel T, Cormann K, et al. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: Combining smell tests, transcranial sonography and SPECT. *Mov Disord*. 2004;19:1196-202.
82. Ponsen MM, Stoffers D, Twisk WR, Wolters Ech, Berendse HW. Hyposmia and executive dysfunction as predictors of future Parkinson's disease: A prospective study. *Mov Disord*. 2009;24:1060-5.