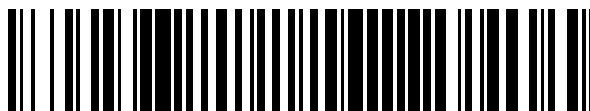


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 902 147**

51 Int. Cl.:

**A61K 51/04** (2006.01)

**A61K 101/02** (2006.01)

**A61K 103/10** (2006.01)

**C07B 59/00** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2017 PCT/EP2017/083866**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2018 WO18115148**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2017 E 17821899 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.11.2021 EP 3558396**

54 Título: **Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson**

30 Prioridad:

**20.12.2016 GB 201621698**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**25.03.2022**

73 Titular/es:

**GE HEALTHCARE LIMITED (33.3%)  
Amersham Place  
Little Chalfont, Buckinghamshire HP7 9NA, GB;  
ACADEMIC MEDICAL CENTER (33.3%) y  
VU UNIVERSITY MEDICAL CENTRE AMSTERDAM  
(33.3%)**

72 Inventor/es:

**JONES, PAUL, ALEXANDER;  
BOOIJ, JAN y  
VRIEND, CHRIS**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 902 147 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson

### Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a la formación de imágenes *in vivo* y en particular a la formación de imágenes *in vivo* del cerebro para distinguir la enfermedad de Parkinson (PD) de otros trastornos parkinsonianos que típicamente tienen una presentación clínica similar.

### Descripción de la técnica relacionada

10 La PD es un trastorno del movimiento neurodegenerativo con síntomas motores que incluyen bradicinesia, rigidez, inestabilidad postural y temblor en reposo (Gibb y Lees 1988 *J Neurol Neurosurg Psych*; 51: 745-752). La pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra juega un papel importante en la etiología de estos signos motores. Los trastornos del movimiento menos prevalentes son la parálisis supranuclear progresiva (PSP) y la atrofia multisistémica (MSA). Desde un punto de vista clínico y neuropatológico, la MSA se puede dividir en MSA con características predominantemente parkinsonianas (MSA-P) o cerebelosas (MSA-C). En particular, los pacientes con MSA-P y PSP con frecuencia presentan una superposición de los síntomas motores con la PD. Por lo tanto, estos trastornos se denominan parkinsonismos degenerativos. La similitud del perfil de síntomas, especialmente en las etapas clínicas tempranas de estas diferentes enfermedades parkinsonianas, a menudo dificulta comprometerse con un diagnóstico clínico preciso. De hecho, es común en los síndromes parkinsonianos un ajuste del diagnóstico clínico a lo largo del tiempo (Stoffers et al. 2005 *Eur J Nucl Med Mol Imag*; 32: 689-95).

20 Están disponibles para el médico técnicas de formación de imágenes modernas para mejorar el procedimiento de diagnóstico en los pacientes con Parkinson. El [<sup>123</sup>I]FP-CIT ([<sup>123</sup>I]-ioflupano) es un trazador de tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) bien validado que se une con alta afinidad al transportador de dopamina (DAT) en la membrana presináptica de neuronas dopaminérgicas. Además, tiene una afinidad modesta por el transportador de serotonina (SERT), que se encuentra en la membrana presináptica de neuronas serotoninérgicas (Abi-Dargham et al. 1996 *J Nucl Med*; 37:1 129-33). Varios estudios han descrito que la unión estriatal de [<sup>123</sup>I]FP-CIT refleja predominantemente la unión al DAT, mientras que la unión extraestriatal de [<sup>123</sup>I]FP-CIT refleja predominantemente la unión al SERT en el diencefalo rico en SERT (hipotálamo y tálamo) y el mesencefalo (Booij et al. 1997 *Synapse*; 27: 183-90; Booij et al. 2007 *J Nucl Med*; 48: 359-66; Koopman et al. 2012 *J Nucl Med*; 53: 1087-90; Ziebell et al. 2010 *J Nucl Med*; 51: 1885-91).

30 Debido a su alta afinidad por el DAT, mediante SPECT con [<sup>123</sup>I]FP-CIT se puede visualizar y cuantificar la pérdida de neuronas dopaminérgicas nigroestriales. Por consiguiente, puede ayudar a distinguir los parkinsonismos degenerativos (p. ej., PD, MSA-P o PSP) de trastornos del movimiento que no se caracterizan por la pérdida de células nigroestriales (p. ej., temblor esencial; para una revisión, véase Booij et al., 1999 *Eur J Nuc Med*; 26: 171 - 182). Sin embargo, hacer una distinción entre PD, MSA-P y PSP basándose en la formación de imágenes de DAT evaluadas por imágenes de SPECT con [<sup>123</sup>I]FP-CIT, es un desafío mayor. Varios estudios han usado la formación de imágenes por SPECT para explorar la unión de DAT en pacientes con MSA-P y PSP en comparación con pacientes que padecen PD (Brücke et al., 1997 *J Neural Transm Suppl*; 50: 9-24; Jakobson et al. 2013 *Biomed Res Int*: 143532; Kim et al. 2002 *Mov Disord*; 17: 303-12; Messa et al. 1998 *Eur J Nucl Med*; 25: 1270-6; Oh et al. 2012 *J Nucl Med*; 53: 399-406; Scherfler et al. 2005 *Brain*; 128: 1605-12; Stoffers et al. 2005 *Eur J Nucl Med Mol Imaging*; 32: 689-95; Van Laere et al. 2006 *J Nucl Med*; 47: 384-92; Varrone et al. 2001 *Mov Disord*; 16: 1023-32). En general, los hallazgos no han sido consistentes, y una clara superposición en los datos individuales entre pacientes con MSA-P/PSP y con PD dificulta el papel de la formación de imágenes de DAT estriatal por SPECT con [<sup>123</sup>I]FP-CIT para diferenciar entre parkinsonismos.

45 Un estudio reciente mostró que la unión de [<sup>123</sup>I]FP-CIT en el mesencefalo, que refleja predominantemente la unión a SERT, podría ser menor en pacientes con PSP que en pacientes con PD (Roselli et al. 2010 *Mov Disord*; 25: 1853-9). Además, otro estudio sobre [<sup>123</sup>I]FP-CIT encontró una unión más baja en el hipotálamo en pacientes con MSA-P y PSP que en pacientes con PD (Joling et al. 2016 *J Nucl Med*; doi: 10.2967/jnumed.116.182139). Véase también Joling, 2016, *Eur. J. Nucl. Med. y Mol. Imag.*, 43(1), suppl. 1, pp S632, Abstract P277.

50 Un tercer estudio, que usaba un radiotrazador químicamente bastante similar a [<sup>123</sup>I]FP-CIT ([<sup>123</sup>I]β-CIT), mostró unión en el mesencefalo más baja en MSA-P que en PD (Scherfler et al. 2005 *Brain*; 128: 1605-12). Hay un campo para métodos que proporcionen certeza temprana sobre el diagnóstico con el fin de manejar las expectativas de los pacientes con respecto a la progresión de la enfermedad y proporcionar un mejor tratamiento de los síntomas.

### Sumario de la invención

55 En un aspecto, la presente invención se refiere a un agente de formación de imágenes *in vivo* de feniltropano radiomarcado para usar en un método para el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson (PD) respecto a la atrofia multisistémica de tipo parkinsoniano (MSA-P) y la parálisis supranuclear progresiva (PSP) en un sujeto, en donde dicho método comprende:

- (a) administrar un agente de formación de imágenes *in vivo* de feniltropano radiomarcado a dicho sujeto;
- (b) obtener una imagen *in vivo* de la captación de dicho agente de formación de imágenes *in vivo* en el cerebro de dicho sujeto;
- 5 (c) determinar una relación de unión para regiones de interés (ROI) estriatales y extraestriatales seleccionadas, en donde dicha relación de unión es la captación en cada una de dichas ROI con respecto a la unión no específica en el cerebro; en donde dichas ROI estriatales comprenden el núcleo caudado y el putamen y dichas ROI extraestriatales comprenden el tálamo, el hipotálamo y la protuberancia;
- (d) combinar las relaciones de unión determinadas en la etapa (c) usando un enfoque de cerebro completo vóxel por vóxel de análisis multivariante de patrones para obtener un valor único para dicho sujeto;
- 10 (e) comparar dicho valor único con una curva de la característica operativa del receptor (ROC) en donde dicha curva ROC se ha generado a partir de un conjunto de valores únicos obtenidos usando las etapas (a)-(d) de un grupo de sujetos que se sabe que tienen PD o uno de MSA-P o PSP;
- (f) diferenciar la PD de la MSA-P o PSP donde dicho valor único está por encima de un valor umbral de dicha curva ROC; en donde dicho sujeto no está siendo tratado con un inhibidor de la recaptación de serotonina (SSRI).

15 **Breve descripción de las figuras**

La Figura 1 ilustra las relaciones de unión medias de [<sup>123</sup>I]FP-CIT para diferentes ROI estriatales.

La Figura 2A muestra las relaciones de unión medias de [<sup>123</sup>I]FP-CIT para diferentes ROI extraestriatales. La figura 2B es una representación de medias individuales.

20 Las Figuras 3A (estriatal) y 3B (extraestriatal) proporcionan los datos relacionados con la comparación entre diagnósticos por ANCOVA de rangos.

La Figura 4 ilustra un ejemplo de relaciones de unión hipotalámica de [<sup>123</sup>I]FP-CIT significativamente más altas en MSA-C que en PSP en el grupo sin usuarios de ISRS.

Las Figuras 5A y 5B ilustran la unión de [<sup>123</sup>I]FP-CIT significativamente mayor en el hipotálamo en la PD que en la MSA-P (Figura 5A) y PSP (Figura 5B).

25 La Figura 6 muestra las relaciones de unión medias para diferentes ROI extraestriatales obtenidas con DaTQuant.

La Figura 7 es una curva ROC hecha para determinar una posible combinación de ROI estriatales con extraestriatales para aumentar las posibilidades de diagnóstico diferencial entre PD, MSA-P y PSP.

La Figura 8 es una curva ROC en donde el análisis usaba pacientes negativos para ISRS. La comparación era PD frente a no PD (MSA-P y PSP) para ensayar la posibilidad de distinguir entre PD y no PD en este grupo.

30 **Descripción detallada de las realizaciones preferidas**

Para describir e indicar de forma más clara y concisa la materia de la invención reivindicada, a continuación se proporcionan definiciones para los términos específicos usados a lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones. Cualquier ilustración de términos específicos en el presente documento debe considerarse como un ejemplo no limitante.

35 Las referencias a métodos de tratamiento en la descripción detallada deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para usar en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) por terapia (o para diagnóstico).

40 Los términos "que comprende" o "comprende" tienen su significado convencional a lo largo de esta solicitud e implican que el agente o composición debe tener las características o componentes esenciales mencionados, pero que además pueden estar presentes otros. El término "que comprende" incluye como subconjunto preferido "que consiste esencialmente en" lo que significa que la composición tiene los componentes mencionados sin que estén presentes otras características o componentes.

La expresión "diagnóstico diferencial" tiene su significado corriente en la técnica, es decir, un procedimiento de diferenciación entre dos o más afecciones que comparten signos y/o síntomas clínicos similares.

45 La "enfermedad de Parkinson" y los síndromes parkinsonianos atrofia multisistémica, tipo parkinsoniana (MSA-P)" y "parálisis supranuclear progresiva (PSP)" son afecciones conocidas y se describen, por ejemplo, en "Parkinson's Disease: A Complete Guide for Patients and Families" (3ª edición 2013 Johns Hopkins University Press; Weiner, Schulman y Lang, Eds.).

El término "administrar" se refiere a aquellos métodos usados para introducir una sustancia en el sistema de un sujeto.

Para la presente invención, la administración se lleva a cabo típicamente por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa. La vía intravenosa representa la forma más eficaz de suministrar un agente de formación de imágenes *in vivo* por todo el cuerpo del sujeto y, por lo tanto, en contacto con uno o más marcadores biológicos definidos expresados en dicho sujeto. Además, la administración intravenosa no representa una intervención física sustancial ni un riesgo sustancial para la salud. El agente de formación de imágenes *in vivo* se puede administrar como una composición farmacéutica.

Una "composición farmacéutica" comprende un compuesto biológicamente activo, es decir, el feniltropano radiomarcado, junto con un vehículo biocompatible en una forma adecuada para la administración a mamíferos.

Un "vehículo biocompatible" es un fluido, especialmente un líquido, en el que se suspende o disuelve el feniltropano radiomarcado, de manera que la composición es fisiológicamente tolerable, es decir, se puede administrar al cuerpo del mamífero sin toxicidad o molestias indebidas. El vehículo biocompatible es adecuadamente un vehículo líquido inyectable, tal como agua para inyección estéril, exenta de pirógenos; una solución acuosa tal como solución salina (que ventajosamente se puede haber equilibrado de modo que el producto final para inyección sea isotónico o no hipotónico); una solución acuosa de una o más sustancias de ajuste de la tonicidad (p. ej., sales de cationes plasmáticos con contraiones biocompatibles), azúcares (p. ej., glucosa o sacarosa), alcoholes de azúcares (p. ej., sorbitol o manitol), glicoles (p. ej., glicerol) u otros materiales de poliol no iónicos (p. ej., polietilenglicoles, propilenglicoles y similares). El vehículo biocompatible también puede comprender disolventes orgánicos biocompatibles tales como etanol. Dichos disolventes orgánicos son útiles para solubilizar compuestos o formulaciones más lipófilas. Preferiblemente, el vehículo biocompatible es agua para inyección exenta de pirógenos, solución salina isotónica o una solución acuosa de etanol. El pH del vehículo biocompatible para inyección intravenosa está convenientemente en el intervalo de 4.0 a 10.5.

Por la frase "en una forma adecuada para la administración a mamíferos" se entiende una composición que es estéril, exenta de pirógenos, carece de compuestos que producen efectos tóxicos o adversos y está formulada a un pH biocompatible (aproximadamente de pH 4,0 a 10,5). Dichas composiciones carecen de partículas que podrían tener el riesgo de causar émbolos *in vivo*, y se formulan de manera que no se produzca precipitación cuando se ponen en contacto con fluidos biológicos (p. ej., sangre). Dichas composiciones también contienen solo excipientes biológicamente compatibles y preferiblemente son isotónicas.

La composición farmacéutica puede contener opcionalmente ingredientes adicionales tales como tampones; solubilizantes farmacéuticamente aceptables (p. ej., ciclodextrinas o tensioactivos tales como Pluronic, Tween o fosfolípidos); estabilizantes o antioxidantes farmacéuticamente aceptables (tales como etanol, ácido ascórbico, ácido genticico o ácido para-aminobenzoico). La composición farmacéutica para la presente invención es radiactiva, es decir, es una "composición radiofarmacéutica". Para preparar dicha composición radiofarmacéutica, se deben tomar medidas para limitar al mínimo la exposición a la radiactividad usando, por ejemplo, los principios de "tan bajo como sea razonablemente posible" (ALARA) establecidos en el Título 10, Sección 20.1003, del Código de Regulaciones Federales (10 CFR 20.1003). La preparación de una composición radiofarmacéutica también puede comprender etapas que incluyen la eliminación del disolvente orgánico, la adición de un tampón biocompatible y cualquier otro ingrediente opcional. Para la administración parenteral, también se deben llevar a cabo las etapas para asegurar que la composición radiofarmacéutica es estéril y apirógena.

El término "radiomarcado" se refiere a cuando un compuesto químico incluye uno o más isótopos que es un isótopo radiactivo. Para la presente invención, el isótopo radiactivo debe ser uno adecuado para la formación de imágenes *in vivo*, es decir, el isótopo radiactivo es detectable externamente después de la administración a dicho sujeto. La expresión "formación de imágenes *in vivo*" se refiere a aquellas técnicas que producen imágenes de forma no invasiva de todo o parte del aspecto interno de un sujeto. Ejemplos de procedimientos de formación de imágenes *in vivo* adecuados para usar en el método de la presente invención son la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET). Los isótopos radiactivos adecuados para usar en la formación de imágenes por SPECT incluyen  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{133}\text{Xe}$ ,  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{67}\text{Ga}$  y  $^{131}\text{I}$  y  $^{123}\text{I}$ . Los isótopos radiactivos adecuados para usar en la formación de imágenes por PET incluyen  $^{124}\text{I}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{18}\text{F}$ .

Los expertos en la técnica estarán familiarizados con los protocolos adecuados para los procedimientos de formación de imágenes *in vivo*, incluido el momento óptimo entre la etapa de administración y la etapa de obtención de la imagen *in vivo*. El momento adecuado variará dependiendo del agente de formación de imágenes *in vivo* particular y el resultado final deseado. Por ejemplo, cuando se usa  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT en un estudio, las imágenes se obtienen típicamente a las 3-4 h después de la administración. En el caso del agente de formación de imágenes *in vivo*  $^{123}\text{I}$ -beta-CIT se obtienen dos barridos (aproximadamente a las 4 y aproximadamente a las 24 h después de la administración) cuando se desea capturar el SERT así como el DAT.

Los métodos para introducir isótopos radiactivos en moléculas orgánicas son bien conocidos en la técnica. Se proporciona una visión general en el "Handbook of Radiopharmaceuticals: Radiochemistry and Applications" (Wiley 2003; Welch y Redvanley, Eds.). Un método típico para obtener un compuesto de feniltropano radiomarcado es hacer reaccionar un compuesto precursor con una fuente adecuada de un isótopo radiactivo. Un "compuesto precursor" comprende un derivado no radiactivo del feniltropano, diseñado de modo que la reacción química con una forma química conveniente del isótopo radiactivo se produzca de forma específica en el sitio; se puede realizar en el número

mínimo de etapas (idealmente una sola etapa); y sin la necesidad de purificación significativa (idealmente sin purificación adicional), para dar el agente de formación de imágenes *in vivo* de feniltropano radiomarcado deseado. Dichos compuestos precursores son sintéticos y se pueden obtener convenientemente con buena pureza química.

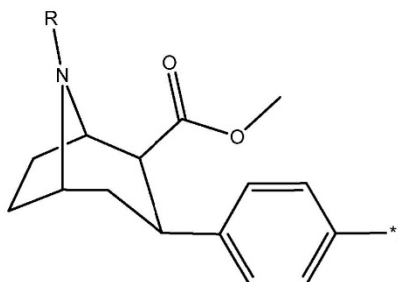
5 El término "feniltropano" se refiere a compuestos de una clase que incluye una variedad de compuestos similares a la cocaína que incluyen un resto tropano y un resto fenilo.

10 La expresión "resto tropano" se refiere a un heterociclo bicíclico nitrogenado, conocido principalmente por un grupo de alcaloides derivados del mismo, que incluyen atropina y cocaína. El término "fenilo" se refiere al radical  $-C_6H_5$ , derivado del benceno por eliminación de un átomo de hidrógeno. Los compuestos de feniltropano adecuados para la presente invención tienen actividad biológica, aunque se inyectan en dosis relativamente bajas adecuadas para la formación de imágenes *in vivo* en lugar de en cantidades suficientes para inducir cualquier efecto farmacológico.

La expresión "agente de formación de imágenes *in vivo*" en el contexto de la presente invención se refiere a un compuesto radiomarcado adecuado para la formación de imágenes *in vivo*. La expresión "formación de imágenes *in vivo*", como se usa en el presente documento, se refiere a aquellas técnicas que producen imágenes de forma no invasiva de todo o parte del aspecto interno de un sujeto.

15 En una realización, dicho agente de formación de imágenes *in vivo* de feniltropano radiomarcado está radiomarcado con un emisor de positrones. En una realización, dicho emisor de positrones es  $^{11}C$ ,  $^{124}I$  o  $^{18}F$ . Donde dicho agente de formación de imágenes *in vivo* de feniltropano está radiomarcado con un emisor de positrones, dicha formación de imágenes *in vivo* es la tomografía por emisión de positrones (PET).

20 En una realización del método de la invención, dicho agente de formación de imágenes *in vivo* de feniltropano radiomarcado está radiomarcado con un emisor gamma. En una realización, dicho emisor gamma es  $^{99m}Tc$  o un yodo radiactivo emisor gamma. En una realización, dicho emisor gamma es un yodo radiactivo emisor gamma. En una realización, dicho agente de formación de imágenes *in vivo* de feniltropano radiomarcado es un compuesto de la siguiente fórmula:



25 en donde \*I es yodo radiactivo y R es un alquilo  $C_{1-4}$  o un fluoroalquilo  $C_{1-4}$ . En una realización, R en la fórmula anterior es metilo. En una realización, R en la fórmula anterior es fluoropropilo.

30 El "sujeto" de la invención puede ser cualquier sujeto humano o animal. En una realización, el sujeto de la invención es un mamífero. En una realización, dicho sujeto es un cuerpo de mamífero intacto *in vivo*. En otra realización, el sujeto de la invención es un ser humano. En una realización adicional, el sujeto de la invención es un paciente que presenta un presunto trastorno parkinsoniano.

Según la invención, dicho sujeto no está siendo tratado con un fármaco que se sabe que bloquea el SERT, que es un inhibidor de la recaptación de serotonina (ISRS).

35 El término "captación" usado en el presente documento se refiere a la cantidad del agente de formación de imágenes *in vivo* de feniltropano radiomarcado que se une a las células y tejidos dentro de dicho sujeto después de la administración. La captación se puede inferir a partir de la cantidad de radiactividad emitida desde una región de interés (ROI) particular.

40 La "relación de unión" se refiere a la relación de unión específica en una ROI frente a la unión no específica. La expresión "unión no específica" se refiere a la cantidad del agente de formación de imágenes *in vivo* de feniltropano radiomarcado captado en tejido cerebral que se sabe que expresa la cantidad mínima o que está relativamente desprovisto de DAT o SERT, que se puede denominar "REF" por referencia. La relación de unión se puede calcular por  $[(\text{recuento medio de ROI} - \text{recuento medio de REF})/\text{recuento medio de REF}]$ , o  $[(\text{recuento medio de vóxeles de interés} - \text{recuento medio de REF})/\text{recuento medio de REF}]$ . En una realización, la unión no específica es la unión en el cerebelo. La expresión "región(es) de interés (ROI)" tiene su significado ordinario en la técnica, es decir, un subconjunto seleccionado de muestras dentro de un conjunto de datos identificado para un propósito particular. En el contexto de la presente invención, el subconjunto seleccionado de muestras es una región anatómica en el cuerpo del sujeto de la invención y más específicamente ROI estriatales y extraestriatales en el cerebro de dicho sujeto.

5 Según la invención, las ROI estriatales comprenden el núcleo caudado y el putamen, y las ROI extraestriatales comprenden el tálamo, el hipotálamo y la protuberancia. Se sabe que las ROI estriatales son ricas en DAT. También se sabe que las ROI extraestriatales son ricas en DAT, pero también se sabe que son ricas en SERT, lo que quiere decir que el SERT es más abundante en las regiones extraestriatales. La unión del agente de formación de imágenes *in vivo* es predominantemente a los transportadores de dopamina en el cuerpo estriado y a los transportadores de serotonina en las zonas extraestriatales del cerebro.

En estadística, la "regresión logística" (a veces denominada "regresión logit" o "modelo logit") es un modelo de regresión donde la variable dependiente (DV) es categórica.

10 Una "característica operativa del receptor (ROC)" (o "curva ROC") es un gráfico que ilustra el rendimiento de un sistema clasificador binario a medida que varía su umbral de discriminación.

15 El término "diagnosticar" tiene su significado corriente en la técnica, es decir, la evaluación de los síntomas clínicos de un sujeto, resultados de las pruebas, etc., que conducen a la identificación o inferencia de la presencia de una enfermedad o afección particular. De acuerdo con las directrices de la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM), la interpretación de los barridos de SPECT debe basarse en evaluaciones tanto visuales como cuantitativas (Darcourt et al *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Febrero; 37(2):443-50). La evaluación cuantitativa se puede hacer usando regresión logística, pero también análisis de discriminación lineal y técnicas de aprendizaje automático, p. ej. máquinas de vectores de soporte, donde las entradas son predictores discriminantes que representan, p. ej. BR en ROI específicas o un parámetro multivariante general derivado de todos o un subconjunto de vóxeles dentro de un barrido.

20 Un "valor umbral" es el valor por encima del cual se puede realizar el diagnóstico diferencial de la EP frente a la MSA-P y PSP.

Esta descripción escrita usa ejemplos para describir la invención, incluyendo el mejor modo, y también para permitir que cualquier persona experta en la técnica practique la invención. A continuación se proporcionan ejemplos no limitantes que apoyan la invención.

25 **Breve descripción de los ejemplos**

En la sección experimental a continuación se describe un estudio retrospectivo en donde se hizo una selección de una base de datos de pacientes diagnosticados con PD, MSA o PSP y para quienes se encontraba disponible un barrido por [<sup>123</sup>I]FP-CIT-SPECT. En el Ejemplo 1(i) se proporcionan detalles sobre el procedimiento de adquisición y reconstrucción de imágenes del DAT por SPECT.

30 Los ejemplos 1(ii)-(vi) describen cómo se analizaron los datos basándose, respectivamente, en ROI, ANCOVA, vóxel, DaTQuant y ROC.

Lista de abreviaturas usadas en los ejemplos

AAL	etiquetado anatómico automatizado
ANCOVA	análisis de covarianza
35 ANOVA	análisis de varianza
BR	relación de unión
DAT	transportador de dopamina
[ <sup>123</sup> I]FP-CIT	[ <sup>123</sup> I]N- $\omega$ -fluoropropil-2 $\beta$ -carbometoxi-3 $\beta$ -(4-yodofenil)nortropano
MSA	atrofia multisistémica
40 MSA-C	MSA con características predominantemente cerebelosas
MSA-P	MSA con características predominantemente parkinsonianas
PD	Enfermedad de Parkinson
ROI	región de interés
SERT	transportador de serotonina
45 SPECT	tomografía por emisión de fotón único
ISRS	inhibidor(es) selectivo(s) de la recaptación de serotonina

TD Talairach Daemon

UPDRS-III escala unificada para la evaluación de la enfermedad de Parkinson, parte III - sección motora

Sujetos

5 Para este estudio retrospectivo, se hizo una selección a partir de una base de datos de pacientes diagnosticados con EP, MSA o PSP y para los que se encontraba disponible un barrido por [<sup>123</sup>I]FP-CIT-SPECT. Los diagnósticos de los pacientes se verificaron usando sus historias clínicas. El contacto con los pacientes que ya no recibían tratamiento o seguimiento clínico se hizo por carta y los diagnósticos se recuperaron del neurólogo que les atendía actualmente. Este procedimiento fue aprobado por el Comité de Ética Médica local de VUmc y todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito. De todos los pacientes que cumplían los criterios de selección, 16 tenían un diagnóstico clínico de MSA (9 MSA-P y 7 MSA-C) y 13 de PSP. Antes del análisis de las relaciones de unión (BR) de [<sup>123</sup>I]FP-CIT-SPECT, los pacientes con MSA y PSP se emparejaron manualmente por edad y sexo con 30 pacientes con PD de una base de datos de investigación. La Tabla 1 a continuación resume las características de los sujetos.

Tabla 1.: Características del grupo

	iPD	MSA-C	MSA-P	PSP	Prueba estadística / valor P
N	30	7	9	13	
Edad en DAT-SPECT	66,39±7,55	67,72 ± 10,63	61,37 ± 9,61	70,46 ± 6,29	F =2,322 / 0,085
Sexo (m/f)	16/14	3/4	2/7	7/6	Chi= 2,986 / 0,394
UPDRS-III	26,8±12,4	36,50 ± 7,78	41,38 ± 22,83	33,17 ± 12,13	K-W = 6,58/ 0,087
Enfermedad	3,59 ±2,95	3,57 ± 1,43	3,15 ± 2,59	5,69 ± 4,71	K-W= 4,98/ 0,173

15 Ejemplo 1: Formación de imágenes de DAT por SPECT

Ejemplo 1(i): Procedimiento de adquisición y reconstrucción

20 Todos los pacientes recibieron perclorato de potasio oral para bloquear la captación tiroidea de yoduro radiactivo libre. Se inyectó [<sup>123</sup>I]FP-CIT por vía intravenosa 3 horas antes de la adquisición de imágenes en una dosis aproximada de 185 MBq (actividad específica >185 MBq/nmol; pureza radioquímica >99%). Se tomaron imágenes de los sujetos usando una cámara gamma de doble cabezal (E.Cam; Siemens. Munich. Alemania) con un colimador de haz en abanico. Se adquirieron vistas de 60 x 30 segundos por cabeza sobre una órbita de 180° en una matriz de 128x128 píxeles, dando como resultado un tiempo total de formación de imágenes de 30 minutos. La reconstrucción de imagen se llevó a cabo usando una retroproyección filtrada con un filtro de Butterworth (orden 8. corte 0,6 ciclos/cm; tamaño de vóxel: 3,9 mm<sup>3</sup> después de reconstrucción). Los barridos se reorientaron manualmente para garantizar que el cuerpo estriado izquierdo y derecho estuvieran alineados.

25 Ejemplo 1(ii): Análisis de la región de interés (ROI)

30 Se definieron las ROI para el núcleo caudado rico en DAT y el tálamo rico en SERT a partir del atlas de etiquetado anatómico automatizado (AAL); el putamen posterior rico en DAT se basó bilateralmente en el atlas AAL como se describe en otra parte (Vriend, C. et al. 2014 *Mov Disord*; 29: 904-11), la ROI de la protuberancia rica en SERT se basó en el atlas de lóbulos de Talairach Daemon (TD); y la ROI del hipotálamo rica en SERT se basó en el atlas de áreas Brodmann+ de TD y 2x dilatado. Todas estas ROI se implementan en WFU Pickatlas 3.0 (Wake Forest University, Winston-Salem, NC, EE. UU.).

35 La unión no específica de [<sup>123</sup>I]FP-CIT en el cerebelo se usó como referencia (REF) (WFU Pickatlas, atlas AAL; Crus 2 bilateral), porque el cerebelo está relativamente desprovisto de DAT y SERT. La relación de unión específica a no específica (BR) se calculó en la versión 8 del software de mapeo paramétrico estadístico (SPM8; Wellcome Trust Center for Neuroimaging. Londres. Reino Unido) por: [(ROI - REF)/REF], y se usó como la medida de resultado.

40 Los análisis de pacientes se agruparon por diagnóstico (PD; MSA-P; MSA-C; PSP). La MSA se dividió, ya que se espera una diferencia entre la unión de DAT en MSA-P y MSA-C (Munoz E., et al. 2011 *J Neurol*; 258: 2248-2253). Puesto que algunos pacientes estaban usando inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en el momento de la obtención de imágenes y estos influyen en la unión estriatal y extraestriatal de [<sup>123</sup>I]FP-CIT SERT en sujetos de control sanos (Booij J. et al. 2007 *J Nuc Med*; 48: 359-366), se realizaron análisis adicionales en los grupos que no usaban ISRS.

Para el análisis de ROI, se evaluó la normalidad de los datos por representación de histogramas, examinando los gráficos Q-Q y la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la normalidad. Se usaron pruebas ANOVA de una

vía cuando fue apropiado. Las pruebas post-hoc se hicieron con la corrección Hochberg GT2. Se usó un nivel alfa de 0,05.

Análisis de ROI en grupos sin usuarios de ISRS (grupo total n = 48: MSA-C = 7; MSA-P = 6; PSP = 10; PD = 25)

Tabla 2: Comparación entre diagnósticos por ANOVA de una vía para diferentes ROI estriatales

ANOVA	Cabeza caudado izquierdo	Cabeza caudado derecho	Putamen posterior izquierdo	Putamen posterior derecho
Estadístico F	5,229	4,591	5,343	4,358
Df	3,44	3,44	3,44	3,44
Valor P	<b>0,004</b>	<b>0,007</b>	<b>0,003</b>	<b>0,009</b>

5

Tabla 3: Comparación entre diagnósticos por ANCOVA paramétrico de una vía para diferentes ROI estriatales corregidos para la edad

Estadístico de prueba				
ANCOVA con edad	Cabeza caudado izquierdo	Cabeza caudado derecho	Putamen posterior izquierdo	Putamen posterior derecho
Estadístico F	5,243	4,484	5,182	4,164
Eta parcial al cuadrado	0,268	0,238	0,203	0,214
Valor P	<b>0,004</b>	<b>0,008</b>	<b>0,004</b>	<b>0,011</b>

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la diferencia entre grupos en las relaciones de unión de  $[^{123}\text{I}]\text{FP-CIT}$  en las cuatro ROI estriatales [caudado izquierdo:  $F(3,44)=5,229$ ,  $p=0,004$ ; caudado derecho:  $F(3,44)=4,591$ ,  $p=0,007$ ; putamen posterior izquierdo:  $F(3,44)=5,343$ ,  $p=0,003$ ; putamen posterior derecho:  $F(3,44)=4,358$ ,  $p=0,011$ ] (Tabla 2). La corrección para la edad no tenía efecto en estos resultados (Tabla 3). El análisis post-hoc mostró que en el caudado izquierdo y derecho esto estaba determinado por una menor unión de  $[^{123}\text{I}]\text{FP-CIT}$  en la PSP ( $M=1,28$ ,  $SD=0,60$  izquierdo;  $M=1,39$ ,  $SD=0,64$  derecho) en comparación con la PD ( $M=1,87$ ,  $SD=0,36$  izquierdo;  $M=1,92$ ,  $SD=0,40$  derecho) ( $p=0,010$  izquierdo;  $p=0,044$  derecho), y una unión media menor de  $[^{123}\text{I}]\text{FP-CIT}$  en la PSP en comparación con la MSA-C ( $M=1,99$ ,  $SD=0,54$  izquierdo;  $M=2,16$ ,  $SD=0,55$  derecho) ( $p=0,23$  izquierdo;  $p=0,020$  derecho). En el putamen posterior, la unión de  $[^{123}\text{I}]\text{FP-CIT}$  era menor en la MSA-P ( $M=1,36$ ,  $SD=0,59$  izquierdo;  $M=1,19$ ,  $SD=0,58$  derecho) que en la MSA-C ( $M=2,12$ ,  $SD=0,51$  izquierdo;  $M=1,95$ ,  $SD=0,46$  derecho) ( $p=0,022$  izquierdo;  $p=0,033$  derecho), menor en el putamen posterior izquierdo en la PSP ( $M=1,29$ ,  $SD=0,59$ ) que en la MSA-C ( $p=0,003$ ), y menor en el putamen posterior izquierdo en la PD ( $M=1,58$ ,  $SD=0,31$ ) que en la MSA-C ( $p=0,043$ ). Véase la figura 1 para las relaciones de unión medias para diferentes ROI estriatales.

10

15

20

Tabla 4: Comparación entre diagnósticos por ANOVA de una vía para diferentes ROI extraestriatales

ANOVA	Hipotálamo	Tálamo izquierdo	Tálamo derecho	Protuberancia	Amígdala izquierda	Amígdala derecha
Estadístico F	4,307	1,576	2,332	0,559	2,207	1,143
Df	3,44	3,44	3,44	3,44	3,44	3,44
valor P	<b>0,010</b>	0,209	0,087	0,645	0,124	0,342

25

Tabla 5: Comparación entre diagnósticos por ANCOVA paramétrico de una vía para diferentes ROI extraestriatales corregidos para la edad

ANCOVA con edad	Hipotálamo	Tálamo izquierdo	Tálamo derecho	Protuberancia	Amígdala izquierda	Amígdala derecha
Eta parcial al cuadrado	0,222	0,093	0,137	0,028	0,097	0,058
Sig. asint. (bilateral)	<b>0,012</b>	0,236	0,087	0,743	0,220	0,459

La unión hipotalámica de  $[^{123}\text{I}]\text{FP-CIT}$  era la única región extraestriatal que difería significativamente entre parkinsonismos ( $F(3,44)=4,307$ ,  $p=0,010$ ) (Tabla 4). Después de corregir para la edad, la significación estadística persistía (Tabla 5). El análisis post-hoc puso de manifiesto que esta diferencia estaba determinada por una diferencia



entre la MSA-C y PSP ( $M=0,78$ ,  $SD=0,30$  y  $M=0,47$ ,  $SD=0,16$  respectivamente;  $p=0,044$ ). La MSA-C y MSA-P mostraban una tendencia hacia la menor unión en la MSA-P ( $M=0,45$ ,  $SD=0,28$ ,  $p=0,065$ ). Los pacientes en el grupo de PD ( $M=0,67$ ,  $SD=0,16$ ) no mostraban una diferencia significativa con la PSP ( $p=0,107$ ) o MSA-P ( $p=0,176$ ). Otras áreas extraestriatales no mostraban diferencia estadísticamente significativa entre grupos. Figura 2B Representación de las medias individuales. \*, diferencia significativa; +, tendencia

#### Ejemplo 1 (iii): Análisis ANCOVA

Aunque todos los grupos se emparejaron por edad, se realizaron ANCOVA adicionales para ensayar la influencia de las diferencias de edad entre individuos en las relaciones de unión de [ $^{123}$ I]FP-CIT. Los supuestos de ANCOVA se cumplieron; se usó la prueba de Levene para la igualdad para evaluar la homogeneidad de las varianzas, y las pendientes de regresión eran homogéneas. Posteriormente, se realizó un ANCOVA de rangos en las relaciones de unión de las regiones estriatales y extraestriatales para analizar las posibles diferencias entre los grupos. El análisis se llevó a cabo de la siguiente manera:

1. Se determinó un rango para todas las relaciones de unión en las regiones estriatales y el hipotálamo en cada paciente, y la edad en el momento del barrido de DAT (rango de casos en SPSS). Los pacientes tratados con ISRS se excluyeron para el hipotálamo, protuberancia, tálamo izquierdo+derecho y amígdala izquierda+derecha. (seleccione pacientes no tratados con ISRS seguido de -> rango de casos en SPSS)

2. Se realizó un análisis de regresión en los rangos de relaciones de unión y edad, y se guardaron los residuos para cada región.

3. Los residuos se distribuyeron normalmente y se llevaron a cabo los ANOVA de una vía para determinar la diferencia en la relación de unión (BR) de [ $^{123}$ I]FP-CIT específica a no específica entre grupos para las regiones de interés (ROI) estriatales y extraestriatales.

#### 4. Análisis post-hoc

El resultado de la comparación entre diagnósticos por ANCOVA de rangos se muestra en las Figuras 3A (estriatal) y 3B (extraestriatal).

Para cada región significativamente diferente, se repitió el método para comparar entre dos diagnósticos (es decir, PD frente a PSP, PD frente a MSA-P, PD frente a MSA-C, PSP frente a MSA-P, PSP frente a MSA-C y MSA-P frente a MSA-C).

De acuerdo con datos previos, se encontraron diferencias significativas en las relaciones de unión entre los grupos de diagnóstico con ANCOVA en las ROI estriatales y en el hipotálamo. El ANCOVA de rangos post-hoc mostró que el en el putamen posterior la PD tenía significativamente más unión de [ $^{123}$ I]FP-CIT que la PSP [ $F(1,41)=6,727$ ,  $p=0,013$  izquierdo,  $F(1,41)=8,191$ ,  $p=0,007$  derecho] y MSA-P [ $F(1,37)=4,768$ ,  $p=0,035$  izquierdo,  $F(1,37)=6,067$ ,  $p=0,019$  derecho)]. La MSA-C tenía significativamente más unión que la PD [ $F(1,35)=9,043$ ,  $p=0,005$  izquierdo,  $F(1,35)=6,153$ ,  $p=0,018$  derecho)], PSP [ $F(1,18)=12,825$ ,  $p=0,002$  izquierdo,  $F(1,18)=12,269$ ,  $p=0,003$  derecho)] y MSA-P [ $F(1,14)=14,805$ ,  $p=0,002$  izquierdo,  $F(1,14)=11,935$ ,  $p=0,004$  derecho)].

En el núcleo caudado, la PD tenía relaciones de unión significativamente más altas que la PSP [ $F(1,41)=10,624$ ,  $p=0,002$  izquierdo,  $F(1,41)=10,309$ ,  $p=0,003$  derecho)] y la MSA-P [ $F(1,37)=7,516$ ,  $p=0,009$  izquierdo,  $F(1,37)=6,021$ ,  $p=0,019$  derecho)]. La MSA-C tenía significativamente más unión que la PSP [ $F(1,18)=7,543$ ,  $p=0,013$  izquierdo,  $F(1,18)=9,215$ ,  $p=0,007$  derecho)] y la MSA-P [ $F(1,11)=7,351$ ,  $p=0,017$  izquierdo,  $F(1,11)=3,200$ ,  $p=0,017$  derecho)]

La diferencia en las relaciones de unión en el hipotálamo se basaban en significativamente mayor unión en la PD que en la PSP [ $F(1,33)=9,026$ ,  $p=0,005$ ], y una mayor unión en la MSA-C que en la PSP [ $F(1,15)=6,730$ ,  $p=0,020$ ], y una tendencia para la unión mayor en la PD que en la MSA-P [ $F(1,29)=2,907$ ,  $p=0,099$ ] y mayor unión en la MSA-C que en la MSA-P [ $F(1,11)=3,200$ ,  $p=0,101$ ]

#### Ejemplo 1 (iv): Análisis basado en vóxel

Para confirmar el análisis de ROI, se llevaron a cabo además análisis basados en vóxeles en las ROI que mostraron diferencias significativas entre los grupos. Todos los vóxeles en el barrido de [ $^{123}$ I]FP-CIT-SPECT se ajustaron por la unión media en la región de referencia cerebelosa de acuerdo con:  $[(\text{vóxel} - \text{REF})/\text{REF}]$ . Los análisis entre grupos basados en vóxeles se llevaron a cabo en SPM8 y se enmascararon explícitamente para la ROI relevante, usando las mismas máscaras que el análisis de ROI. El umbral estadístico se estableció en  $P < 0,05$ , el error familiar (FWE) corregido para comparaciones múltiples,  $K_e > 0$ .. La edad se incluyó como covariable de molestia en todos los análisis.

Las máscaras se basaron en el atlas de etiquetado anatómico automatizado (AAL) y se crearon con la herramienta PickAtlas 3.0 de Wake-Forest University. Por último, se compararon los resultados de los grupos tratados con ISRS frente a los no tratados con un ISRS durante el barrido con un análisis de ROI.

Unión extraestriatal basada en vóxeles, grupos sin usuarios de ISRS,

Estos análisis también confirmaron el análisis de ROI, p. ej., relaciones de unión más altas en el hipotálamo en la MSA-C que en PSP.

La Figura 4 ilustra un ejemplo de relaciones de unión hipotalámica significativamente más altas en la MSA-C que en PSP en el grupo sin usuarios de ISRS.

5 Es interesante que en estos análisis también la unión en el hipotálamo era estadísticamente significativamente mayor en la PD que en la MSA-P o PSP. La diferencia entre el análisis de ROI podría explicarse como sigue: en el análisis de ROI se usó ANOVA, seguido de pruebas post-hoc para analizar los datos. Por lo tanto, se realizaron correcciones para la comparación múltiple, lo que no era el caso para el análisis de SPM.

10 Las Figuras 5A y 5B ilustran la unión significativamente mayor en el hipotálamo en la PD que en la MSA-P (Figura 5A) y PSP (Figura 5B).

Ejemplo 1(v): Análisis DaTQuant

Se usó el programa Xeleris 3 DaTQUANT de GE Healthcare para evaluar las relaciones de unión estriatal en los barridos incluidos, como se ha descrito anteriormente (Siepel et al. 2016 *Mov Disord*; 31 (1): 118-125). En este programa, se usó la actividad en el lóbulo occipital como referencia.

15 Curvas ROC

Tabla 6: Comparación entre diagnósticos por ANOVA de una vía para diferentes ROI estriatales para los datos obtenidos con DaTQuant

ANOVA	Caudado izquierdo	Caudado derecho	Putamen izquierdo	Putamen derecho
Estadístico F	6,137	5,916	7,383	6,172
Df	3,55	3,55	3,55	3,55
Sig. asint. (bilateral)	0,001	0,001	0,000	0,001

20 Se observó una diferencia estadísticamente significativa en las relaciones de unión de [<sup>123</sup>I]FP-CIT en el putamen y el caudado bilateralmente entre grupos, según se determina por ANOVA de una vía. Una prueba GT2 de Hochberg post-hoc puso de manifiesto que la diferencia en el putamen estaba determinada por una diferencia estadísticamente significativa entre la PD y MSA-C (p=0,010 izquierdo; p=0,029 derecho), la PSP y MSA-C (p=0,001 izquierdo; p=0,001 derecho) y la MSA-P y MSA-C (p<0,001 izquierdo; p=0,004 derecho). En el núcleo caudado, había una diferencia estadísticamente significativa entre la PSP y PD (0,044 izquierdo; p=0,035 derecho), la PSP y MSA-C (0,008 izquierdo; p=0,004 derecho) y la MSA-P y MSA-C (p=0,011 izquierdo; p=0,022 derecho).

La Figura 6 muestra las relaciones de unión medias para diferentes ROI extraestriatales obtenidas con DaTQuant.

Ejemplo 1(vi): Análisis ROC

Curva ROC de BR medias de cada ROI combinada

30 Para determinar una posible combinación de ROI estriatales con extraestriatales para aumentar las posibilidades de diagnóstico diferencial entre PD, MSA-P y PSP, se hicieron curvas de la característica operativa del receptor (curvas ROC) para varias combinaciones de ROI, usando el siguiente método:

Para este análisis ROC se usaron pacientes que no tomaban ISRS. Para ensayar la posibilidad de distinguir entre PD y no PD en este grupo, se determinó la comparación entre grupos como PD y no PD, este último implicando MSA-P y PSP.

35 Etapas seguidas:

1. Regresión logística en pacientes con PD, MSA-P, PSP divididos en 2 grupos → PD (si/no) con todas (10) las BR estriatales y extraestriatales.

2. Se guardan los valores esperados estimados.

3. Los valores estimados se combinan con PD (si/no) en la curva ROC.

40 De las coordenadas de la tabla de curvas, se restaron los siguientes valores:

Sensibilidad/especificidad (caudado y putamen posterior y todas las áreas extraestriatales): 0,96/0,83 → valor mayor que 0,394 (valor esperado estimado)

La curva ROC se muestra en la Figura 7. El área bajo la curva era 0,960. El ANCOVA de rangos muestra resultados similares al ANCOVA paramétrico. Sin embargo, no tiene en cuenta la corrección para comparaciones múltiples, y dentro de las pruebas no paramétricas se está perdiendo cierta información sobre los datos, por lo que se prefiere el uso del ANCOVA paramétrico.

5 Las curvas ROC en las BR tienden a mejorar cuando se usan más ROI.

Curva de la característica operativa del receptor (basada en datos de DaTQUANT)

Para este análisis de ROC se usaron pacientes negativos para ISRS. La comparación era PD frente a no PD (MSA-P y PSP) para ensayar la posibilidad de distinguir entre PD y no PD en este grupo.

Etapas seguidas:

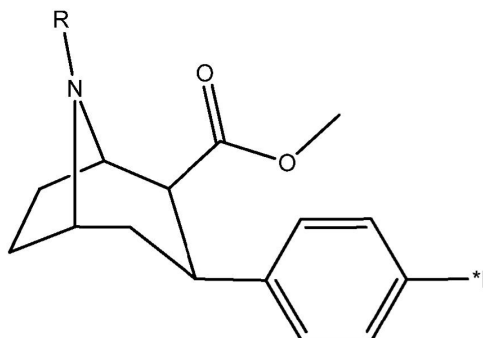
- 10
1. Regresión logística en pacientes con PD, MSA-P, PSP divididos en 2 grupos → PD (si/no) con putamen posterior izquierdo y derecho y núcleo caudado izquierdo y derecho.
  2. Se guardan los valores esperados estimados.
  3. Los valores estimados se combinan con PD (si/no) en la curva ROC.

La curva ROC se muestra en la Figura 8. El área bajo la curva era 0,757.

15

## REIVINDICACIONES

1. Un agente de formación de imágenes *in vivo* de feniltropano radiomarcado para usar en un método para el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson (EP) respecto a la atrofia multisistémica de tipo parkinsoniano (MSA-P) y la parálisis supranuclear progresiva (PSP) en un sujeto, en donde dicho método comprende:
- 5 (a) administrar un agente de formación de imágenes *in vivo* de feniltropano radiomarcado a dicho sujeto;
- (b) obtener una imagen *in vivo* de la captación de dicho agente de formación de imágenes *in vivo* en el cerebro de dicho sujeto;
- 10 (c) determinar una relación de unión para regiones de interés (ROI) estriatales y extraestriatales seleccionadas, en donde dicha relación de unión es la captación en cada una de dichas ROI con respecto a la unión no específica en el cerebro, en donde dichas ROI estriatales comprenden el núcleo caudado y el putamen y dichas ROI extraestriatales comprenden el tálamo, el hipotálamo y la protuberancia;
- (d) combinar las relaciones de unión determinadas en la etapa (c) usando un enfoque de cerebro completo vóxel por vóxel de análisis multivariante de patrones para obtener un valor único para dicho sujeto;
- 15 (e) comparar dicho valor único con una curva de la característica operativa del receptor (ROC) en donde dicha curva ROC se ha generado a partir de un conjunto de valores únicos obtenidos usando las etapas (a)-(d) de un grupo de sujetos que se sabe que tienen PD o uno de MSA-P o PSP;
- (f) diferenciar la PD de la MSA-P o PSP donde dicho valor único está por encima de un valor umbral de dicha curva ROC;
- en donde dicho sujeto no está siendo tratado con un inhibidor de la recaptación de serotonina (SSRI).
- 20 2. El agente de formación de imágenes *in vivo* de feniltropano radiomarcado para usar como se define en la reivindicación 1, que está radiomarcado con un emisor de positrones.
3. El agente de formación de imágenes *in vivo* de feniltropano radiomarcado para usar como se define en la reivindicación 2, en donde dicho emisor de positrones es  $^{11}\text{C}$ ,  $^{124}\text{I}$  o  $^{18}\text{F}$ .
- 25 4. El agente de formación de imágenes *in vivo* de feniltropano radiomarcado para usar como se define en la reivindicación 2 o reivindicación 3, en donde dicha formación de imágenes *in vivo* es una tomografía por emisión de positrones (PET).
5. El agente de formación de imágenes *in vivo* de feniltropano radiomarcado para usar como se define en la reivindicación 1, en donde dicho agente de formación de imágenes *in vivo* de feniltropano radiomarcado está radiomarcado con un emisor gamma.
- 30 6. El agente de formación de imágenes *in vivo* de feniltropano radiomarcado para usar como se define en la reivindicación 5, en donde dicho emisor gamma es  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  o un yodo radiactivo emisor gamma.
7. El agente de formación de imágenes *in vivo* de feniltropano radiomarcado para usar como se define en la reivindicación 5, en donde dicho emisor gamma es un yodo radiactivo emisor gamma.
- 35 8. El agente de formación de imágenes *in vivo* de feniltropano radiomarcado para usar como se define en la reivindicación 7, que es un compuesto de la siguiente fórmula:



en donde \*I es yodo radiactivo y R es un alquilo  $\text{C}_{1-4}$  o fluoroalquilo  $\text{C}_{1-4}$ .

9. El agente de formación de imágenes *in vivo* de feniltropano radiomarcado para usar como se define en la reivindicación 8, en donde R es metilo.

10. El agente de formación de imágenes *in vivo* de feniltropano radiomarcado para usar como se define en la reivindicación 8, en donde R es fluoropropilo.
11. El agente de formación de imágenes *in vivo* de feniltropano radiomarcado para usar como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde dicha unión no específica es unión en el cerebelo.
- 5 12. El agente de formación de imágenes *in vivo* de feniltropano radiomarcado para usar como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde dicho sujeto es un ser humano.

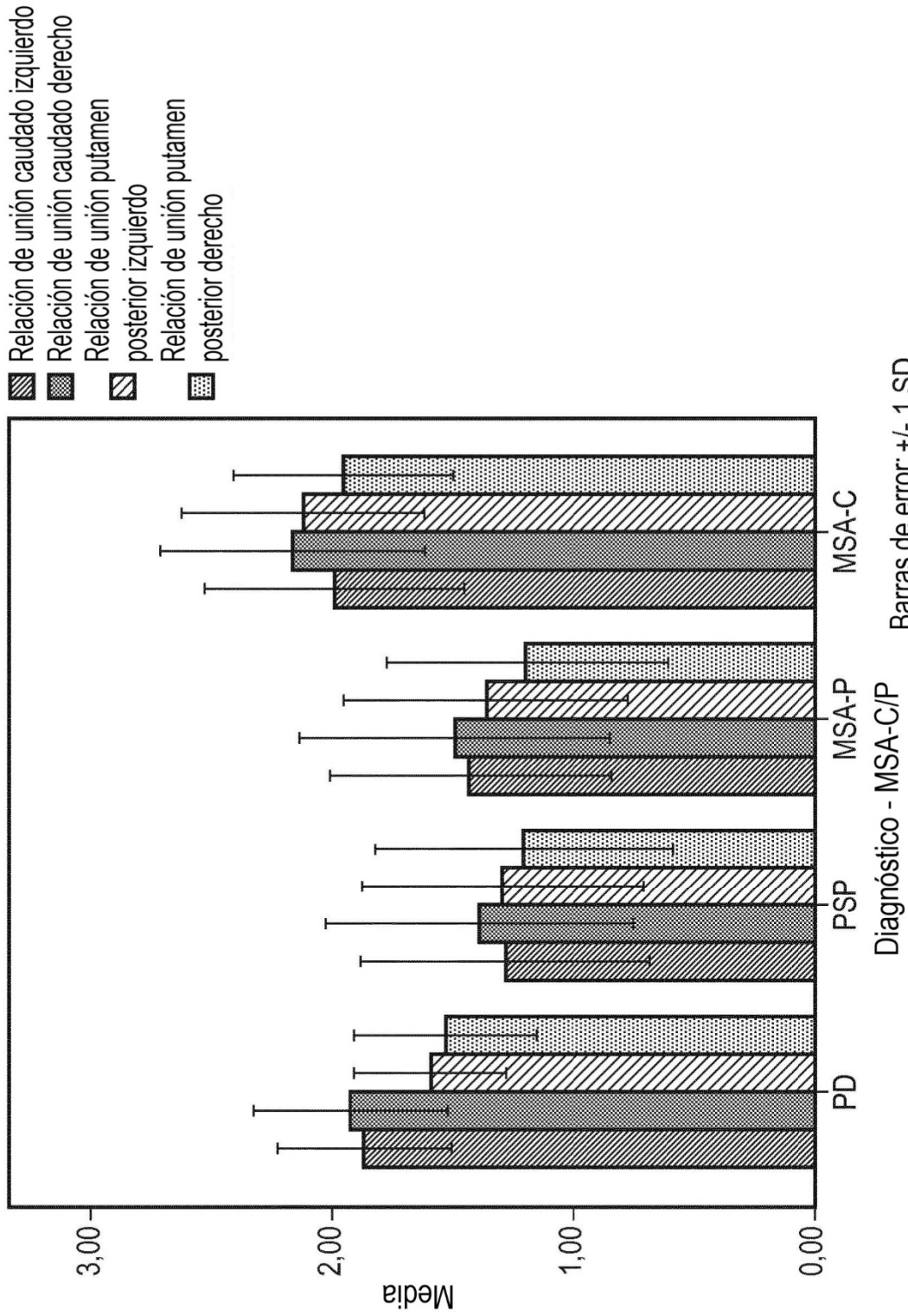


FIG. 1

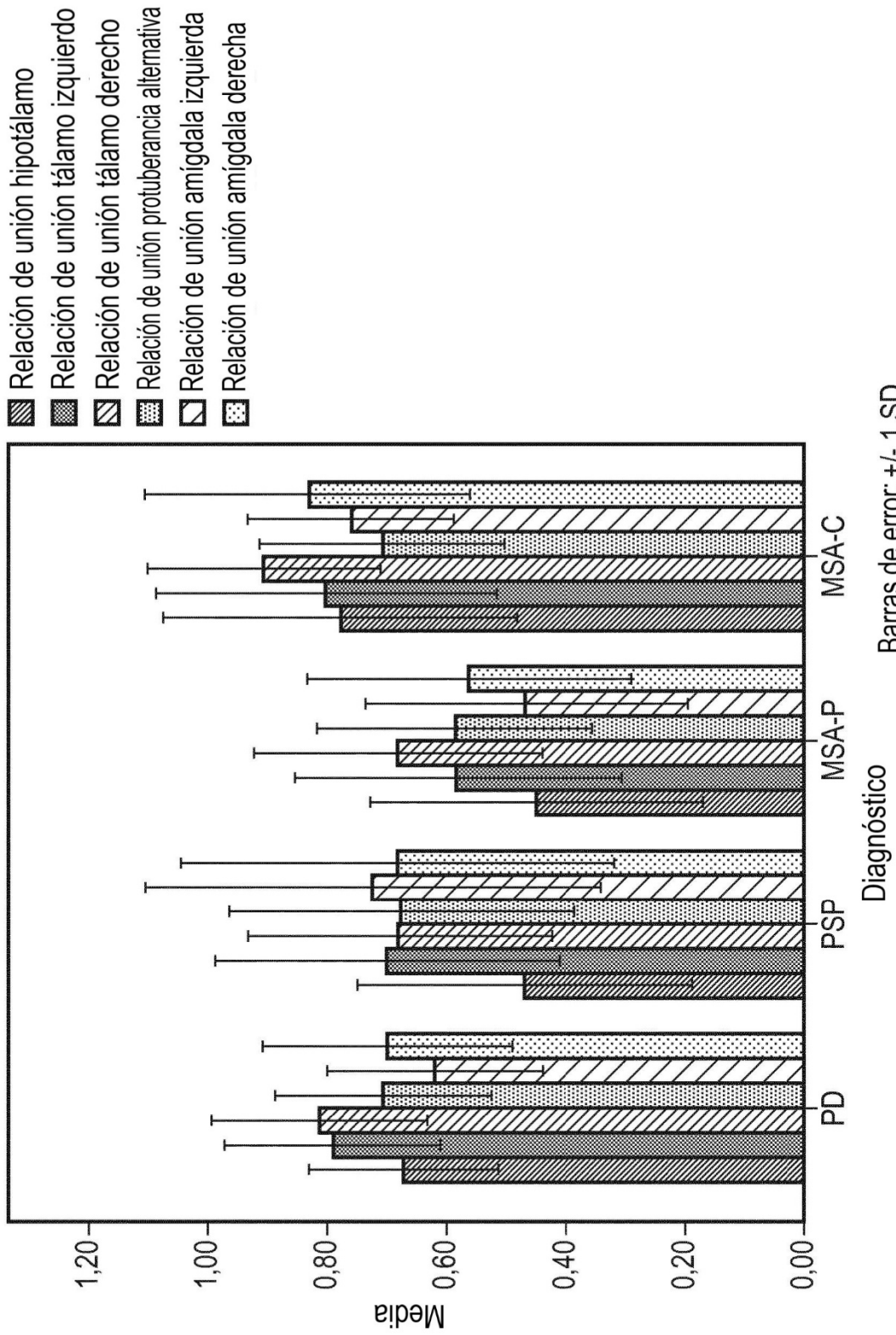


FIG. 2A

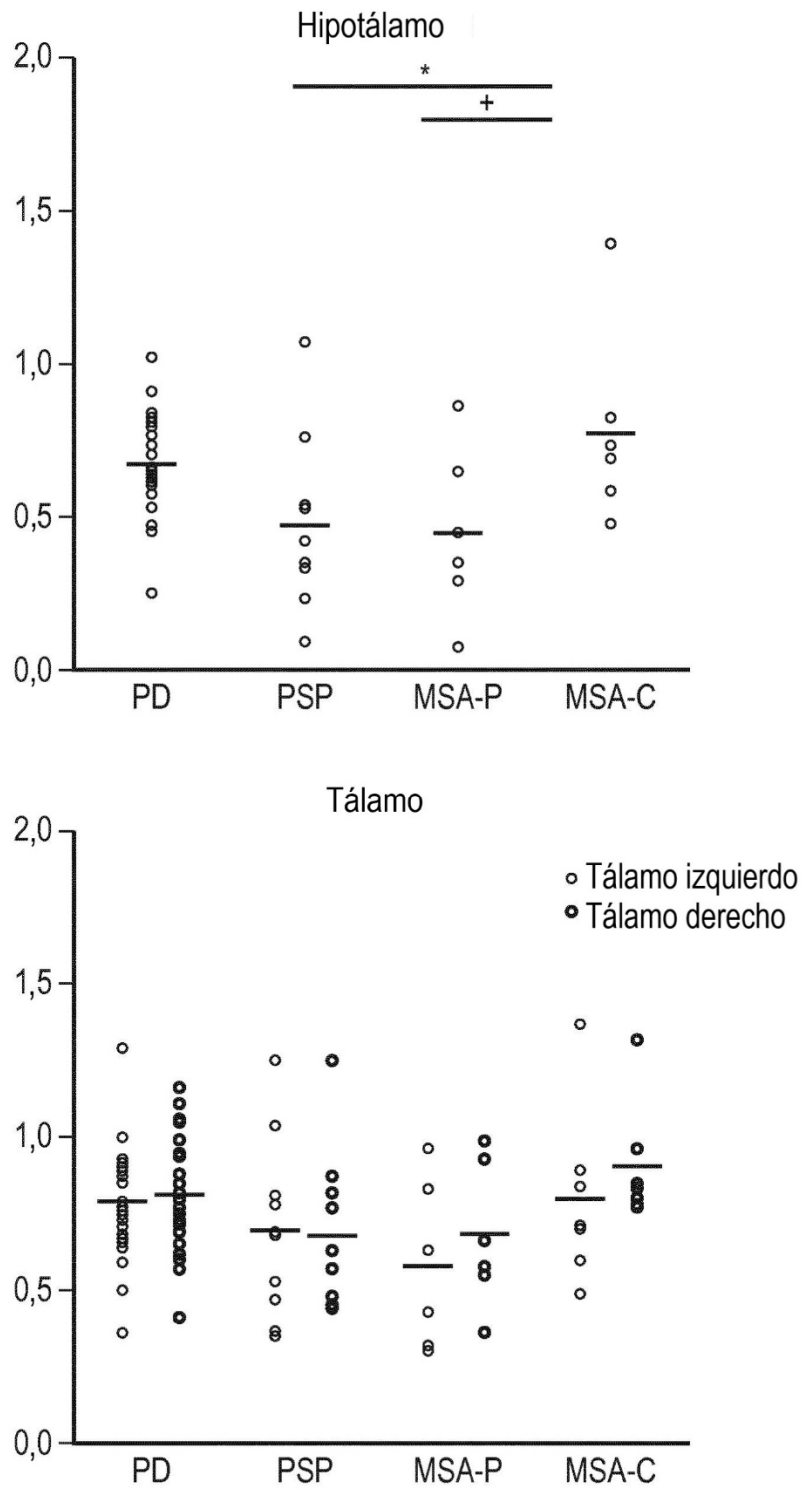


FIG. 2B



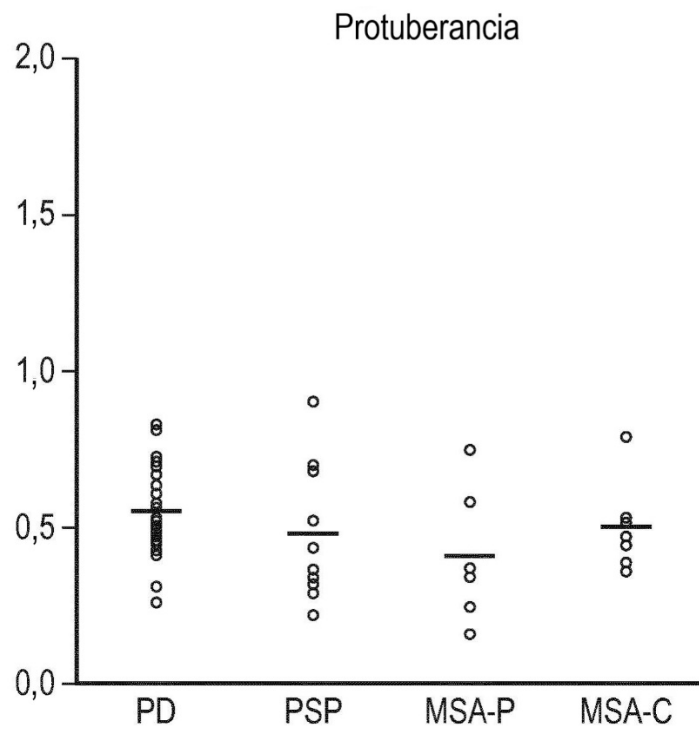


FIG. 2B (Continuación)

## ANOVA

	Suma de cuadrados	df	Media de cuadrados	F	Sig.
Residual no estandarizado - putamen izquierdo	Entre grupos	3	1587,994	7,086	0,000
	Dentro de grupos	55	224,107		
	Total	58			
Residual no estandarizado - putamen derecho	Entre grupos	3	1613,868	7,244	0,000
	Dentro de grupos	55	222,793		
	Total	58			
Residual no estandarizado - caudado izquierdo	Entre grupos	3	1416,160	6,317	0,001
	Dentro de grupos	55	224,186		
	Total	58			
Residual no estandarizado - caudado derecho	Entre grupos	3	1450,070	6,329	0,001
	Dentro de grupos	55	229,103		
	Total	58			
Residual no estandarizado - hipotálamo	Entre grupos	3	635,598	3,971	0,014
	Dentro de grupos	44	160,077		
	Total	47			

FIG. 3A

## ANOVA

	Suma de cuadrados	df	Media de cuadrados	F	Sig.
Residual no estandarizado - tálamo izq.	Entre grupos	3	263,114	1,376	0,263
	Dentro de grupos	44	191,280		
	Total	47			
Residual no estandarizado - tálamo dch.	Entre grupos	3	403,222	2,254	0,095
	Dentro de grupos	44	178,907		
	Total	47			
Residual no estandarizado - Protuberancia	Entre grupos	3	265,570	1,403	0,255
	Dentro de grupos	44	189,267		
	Total	47			
Residual no estandarizado - amígdala izq.	Entre grupos	3	353,714	1,938	0,137
	Dentro de grupos	44	182,561		
	Total	47			
Residual no estandarizado - amígdala dch.	Entre grupos	3	286,929	1,516	0,224
	Dentro de grupos	44	189,268		
	Total	47			

FIG. 3B

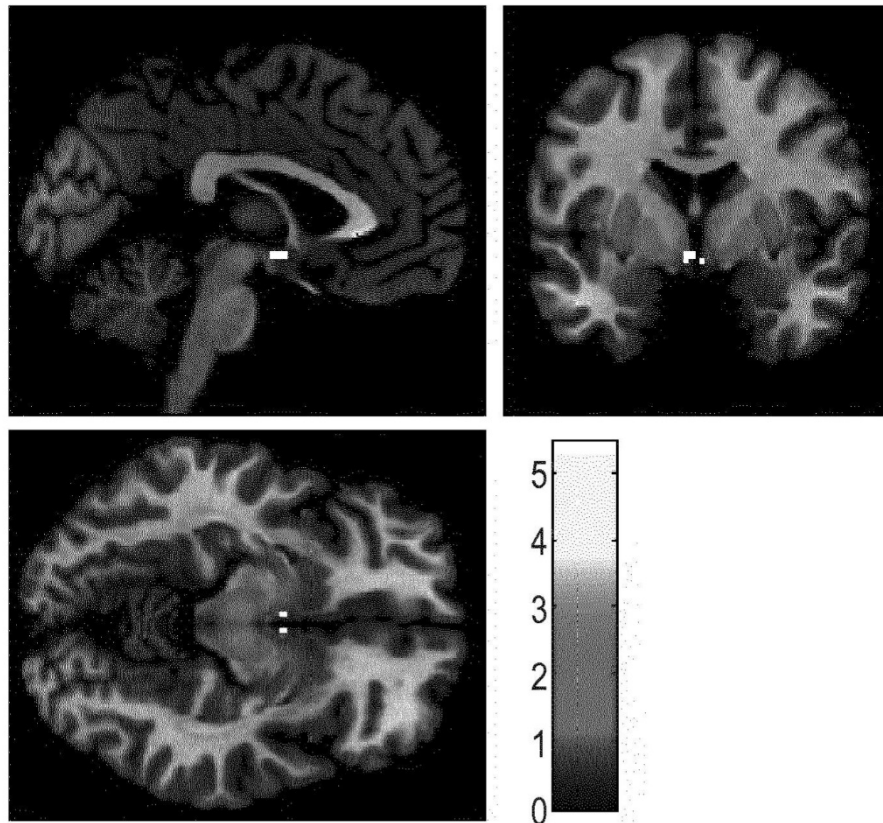
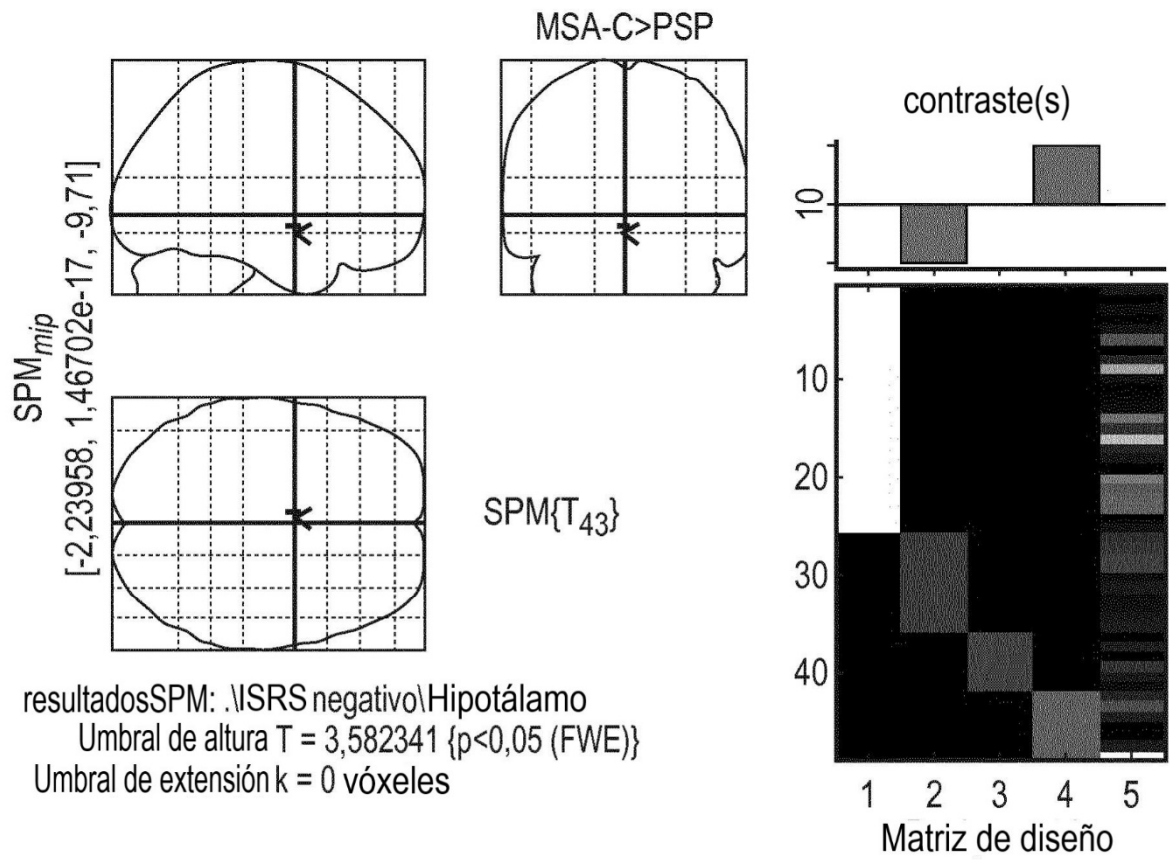


FIG. 4

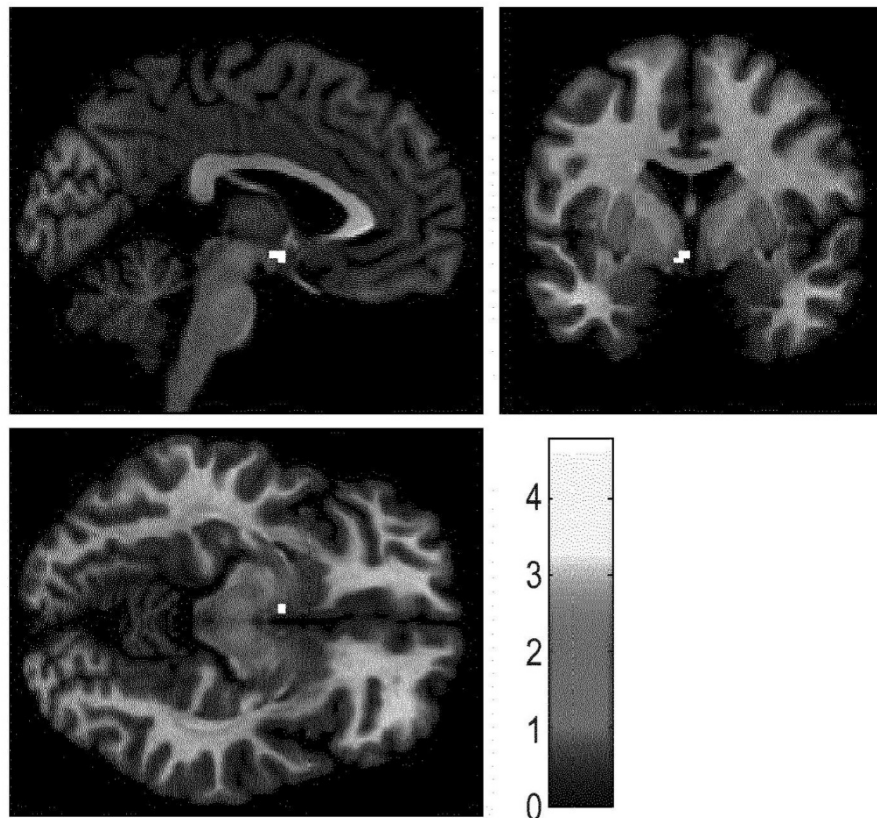
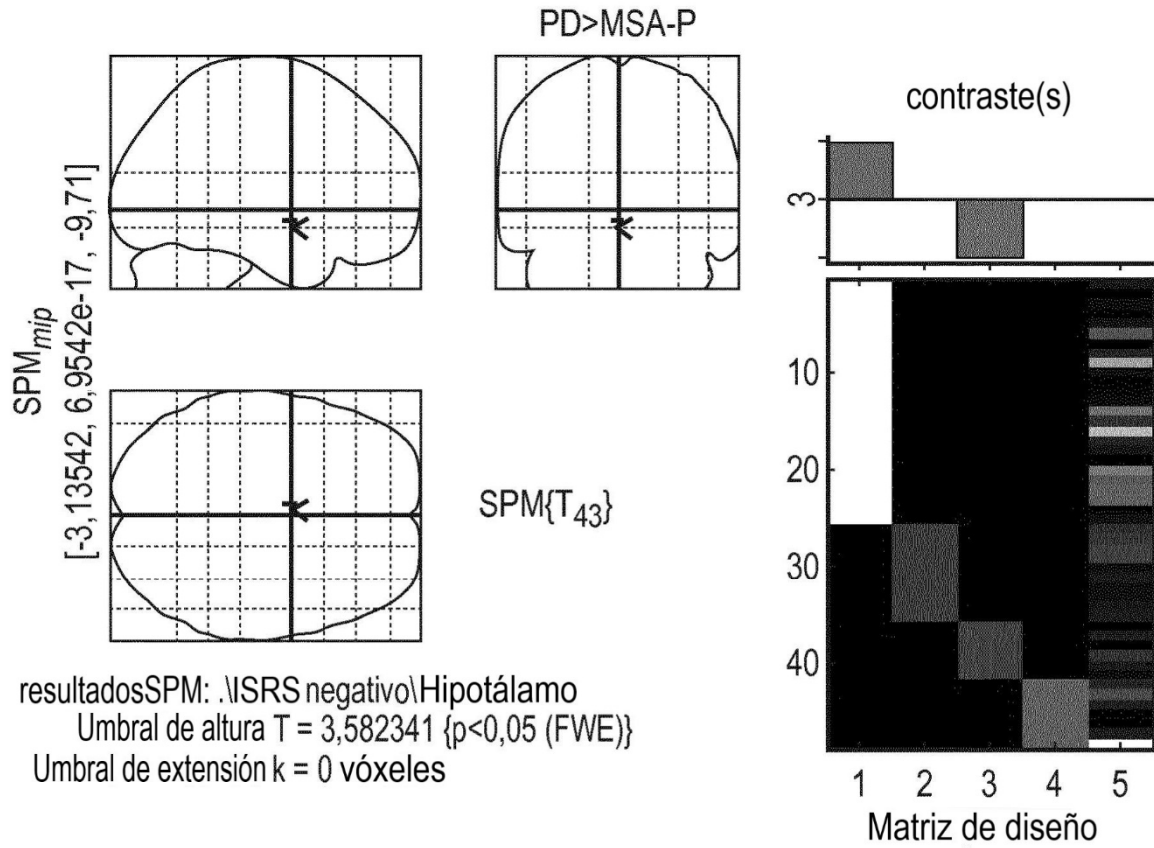


FIG. 5A

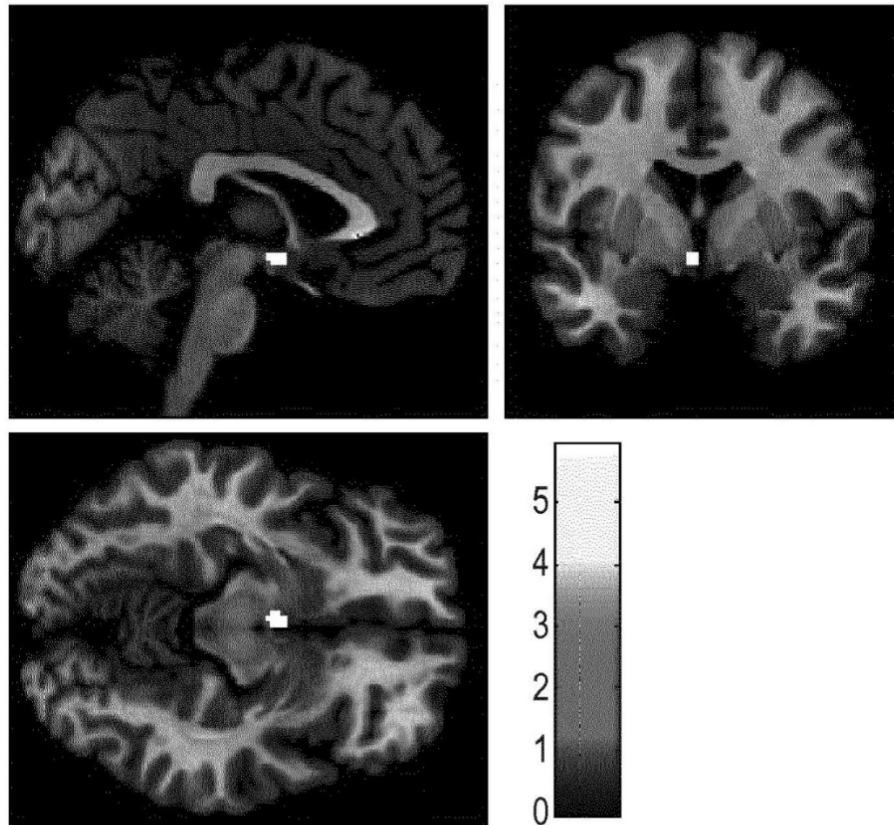
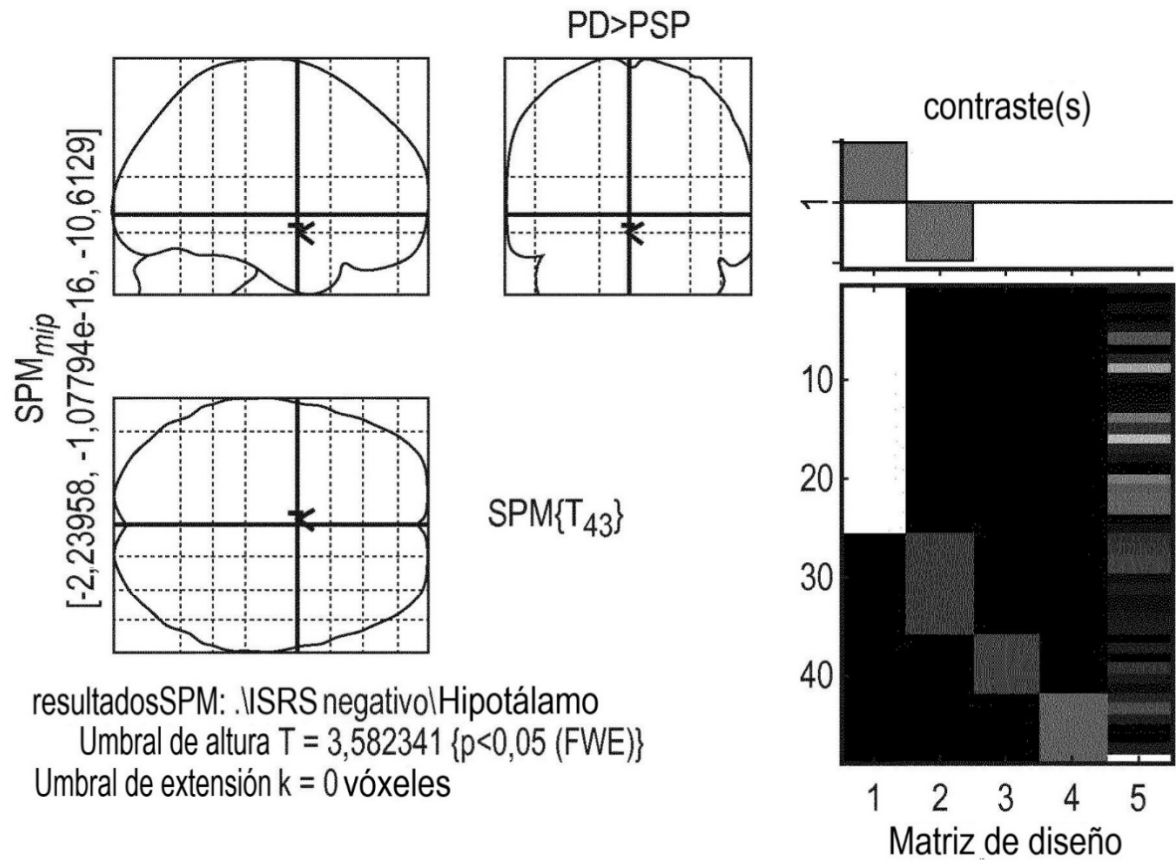


FIG. 5B

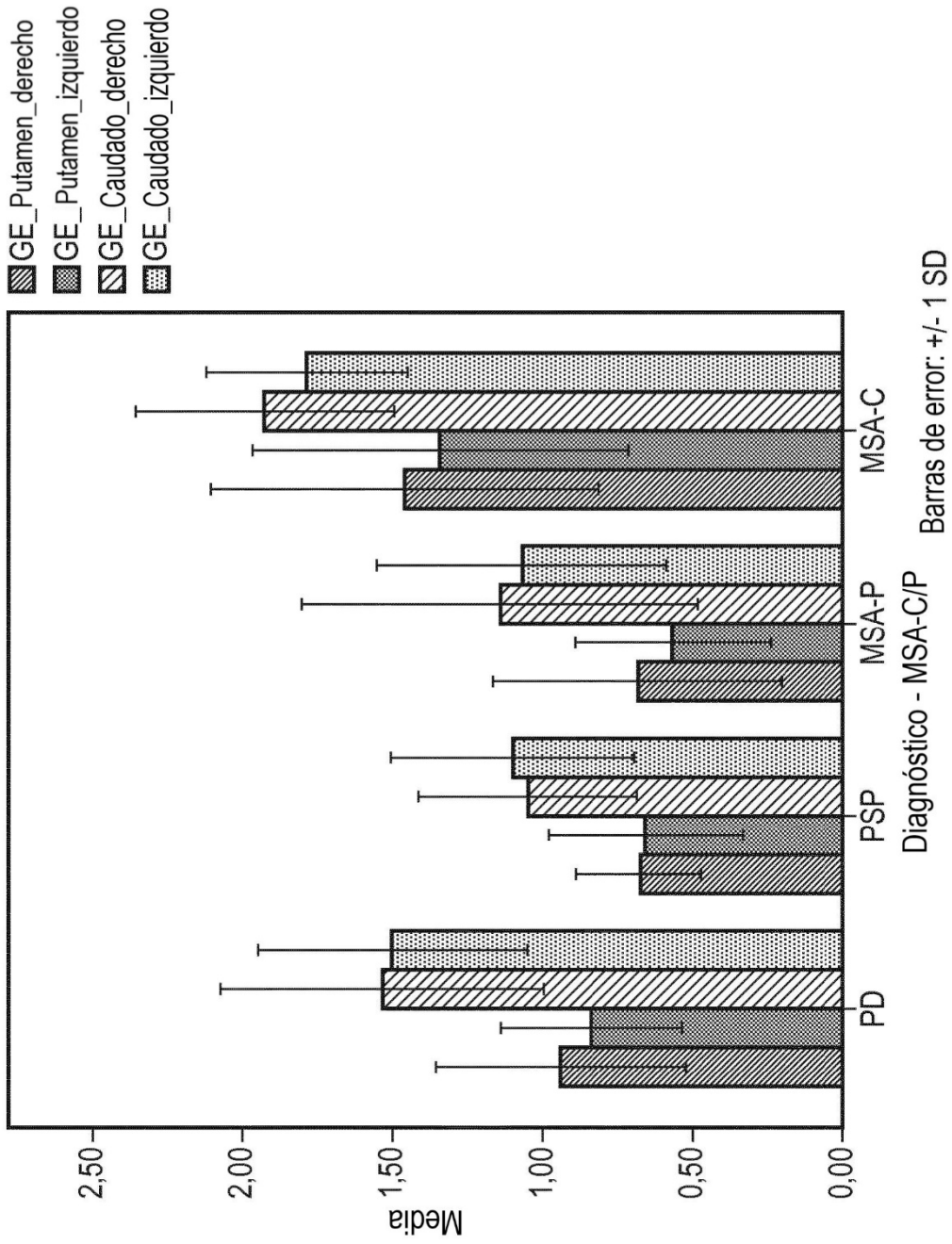


FIG. 6

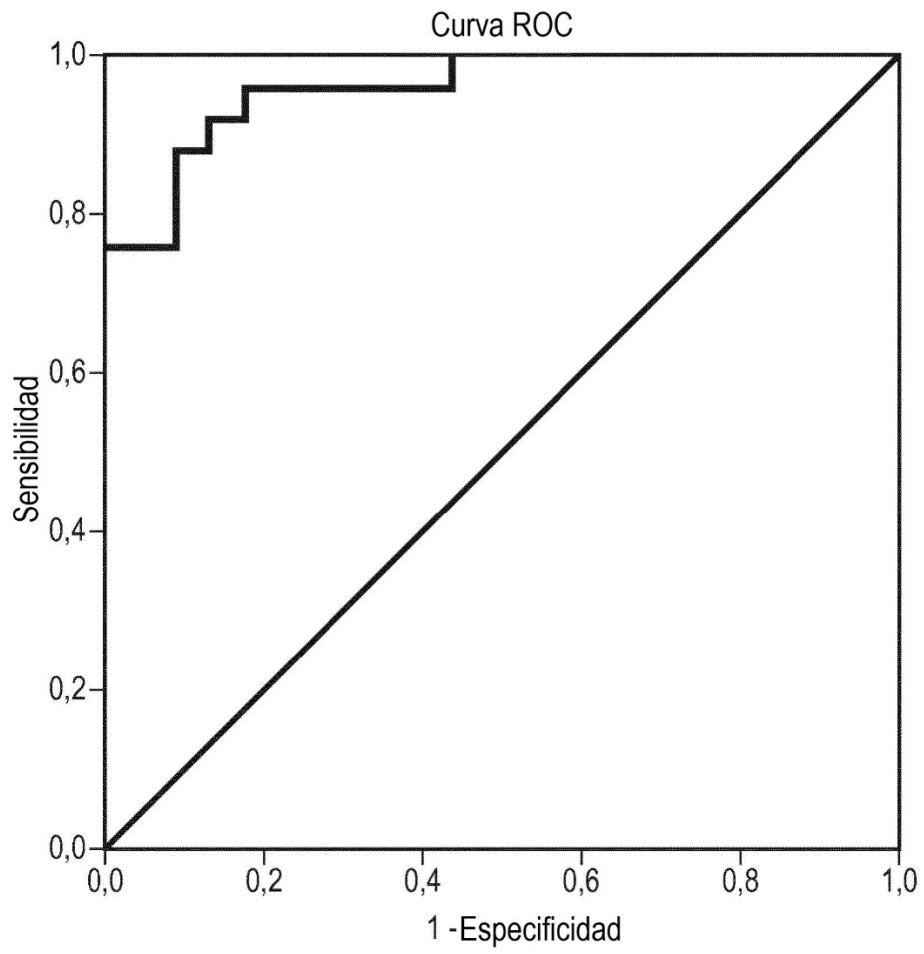


FIG. 7



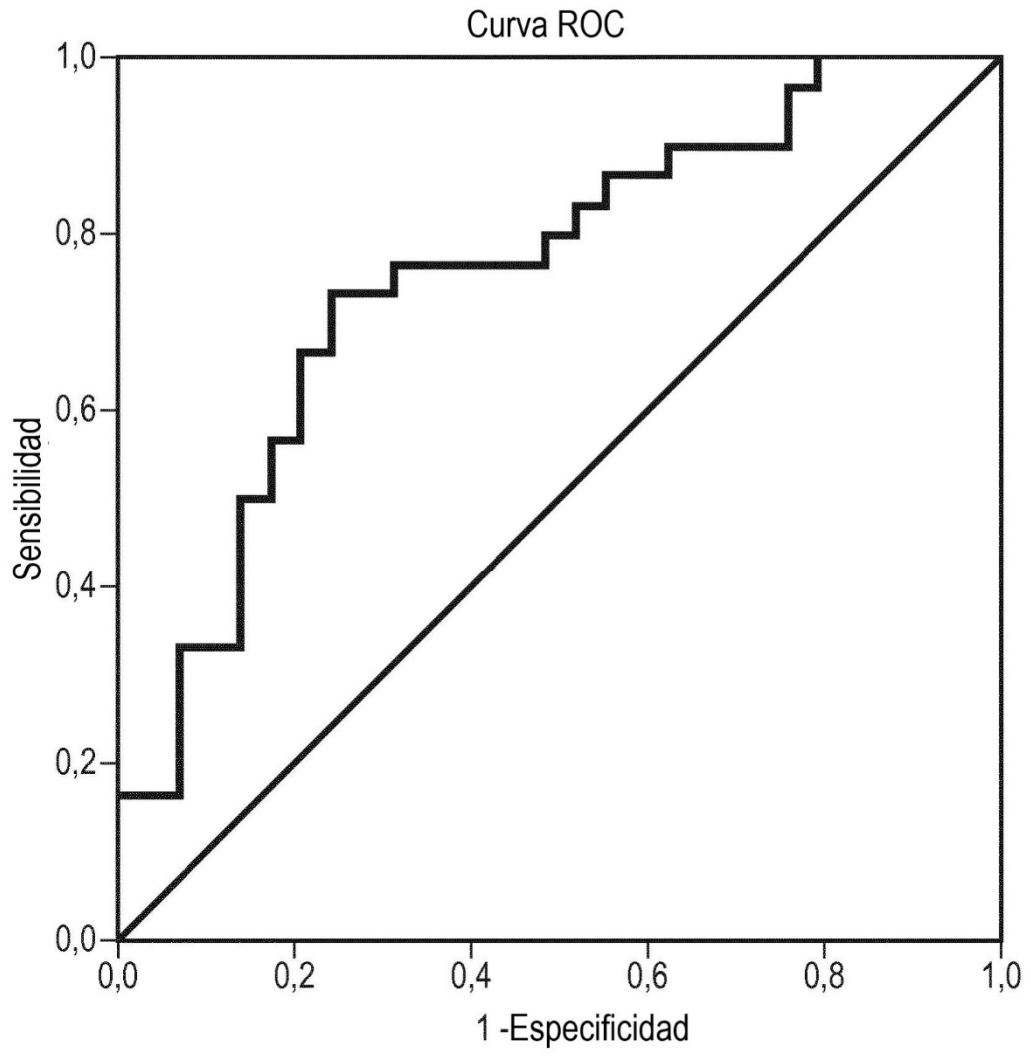


FIG. 8