

Universidad del País Vasco



Departamento de Neurociencias

Mecanismos fisiopatológicos del trastorno de control de impulsos en la enfermedad de Parkinson

TESIS DOCTORAL

Autor: Irene Navalpotro Gómez

Directora: Dra. M^a Cruz Rodríguez Oroz

MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL TÍTULO DE DOCTOR EN
NEUROCIENCIAS POR LA UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO

San Sebastián, 2019

Este trabajo se ha realizado en el Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia y el Hospital Universitario Donostia, bajo la dirección de la Dra. María Cruz Rodríguez Oroz y gracias al Contrato Río Hortega de la convocatoria 2016 de la Acción Estratégica en Salud 2013-2016 del Instituto de Salud Carlos III (CM16/00033), a la Ayuda para la movilidad de personal investigador contratado en el marco de la AES (M-AES) de la convocatoria 2017 de la Acción Estratégica en Salud 2013 – 2016 (MV17/00015), a la Beca predoctoral Formación de Profesorado Universitario 2016 del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (FPU15/04677), del Centro de Investigación en Red en Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), al Instituto de Salud Carlos III (PI11/02109), a la Diputación Foral de Gipuzkoa (DFG 11/019) y al Departamento de Salud del Gobierno Vasco (SAIO13-PE13BN012).

The distinction between diseases of 'brain' and 'mind', between 'neurological' problems and 'psychological' or 'psychiatric' ones, is an unfortunate cultural inheritance that permeates society and medicine. It reflects a basic ignorance of the relation between brain and mind. Diseases of the brain are seen as tragedies visited on people who cannot be blamed for their condition, while diseases of the mind, especially those that affect conduct and emotion, are seen as social inconveniences for which sufferers have much to answer. Individuals are to be blamed for their character flaws, defective emotional modulation, and so on; lack of willpower is supposed to be the primary problem.

António R. Damásio, *Descartes' Error*

A mis padres

A Sergio

A mi hermana

Agradecimientos

Me gustaría agradecer a Maria Cruz Rodriguez, directora de esta tesis, su dedicación, el trabajo aportado, su profesionalidad, por todo lo aprendido de y con ella.

Gracias también a los pacientes, sin los cuales este trabajo no hubiese sido posible.

Gracias a todos y cada uno de mis compañeros del grupo de Parkinson del Instituto Biodonostia, Manu, Haritz, Belén, Tatiana, Anna, Leire, Arantza y Rosalía por todo lo que hemos compartido en este trayecto y por ser inmejorables personas.

Un especial agradecimiento a toda la gente del Basque Center on Cognition Brain and Language, sobre todo a Kepa Paz por su paciencia, apoyo, comprensión, ayuda y por todo lo aprendido.

A Adolfo Lopez de Munain por su apoyo, aliento y consejos en todo este camino y al Servicio de Neurología del Hospital de Donostia por su acogida y por todo lo que me han aportado. No puedo dejar de agradecer de manera especial a Javier Ruiz y a Alberto Bergareche por su paciencia y apoyo en los momentos difíciles. Gracias también a las enfermeras de Consultas Externas de Neurología por su ayuda.

A toda la gente del Instituto Biodonostia, porque ha sido un ambiente de trabajo y compañerismo inolvidable, es especial a Karmele, compañera de batallas, gracias por todo.

Gracias a otras personas importantes en este trabajo, a los compañeros del Laboratorio de imagen del Centre for Addiction and Mental Health y del Toronto Western Hospital, en especial al Prof. Strafella, así como a toda la gente de la Clínica Universitaria de Navarra por haberme permitido aprender junto a ellos. Gracias también al personal de Medicina Nuclear del Instituto Onkologikoa, por su ayuda e inmejorable disposición. A Jaume Roquer, jefe de Servicio de Neurología del Hospital del Mar y a Víctor Puente, jefe de Sección de Trastornos del Movimiento, por ofrecerme la posibilidad de trasladar lo aprendido al ámbito clínico.

A todas las personas que sé que van a perdonarme no haber caído en la tentación de aprovechar la ocasión para agradecerles a todas y cada una de ellas su ayuda de muy diversas maneras en este trabajo.

Como no, gracias a mis padres y a mi hermana, por inculcarme el camino y haberme apoyado siempre en los momentos más duros de esta tesis. Especial agradecimiento a aita, no puedo dejar de decir que esta tesis es también tuya.

A Sergio por su apoyo incondicional durante todos los días de mi vida.

ABREVIATURAS

Aunque he hecho un esfuerzo por traducir al español la mayoría de los términos y abreviaturas utilizados, en algunos casos he preferido mantener la abreviatura procedente de los términos en inglés debido a que su utilización está ampliamente extendida, y su traducción en lugar de facilitar la comprensión podría generar una mayor confusión.

ACC	Córtex cingulado anterior
AgD	Agonista dopaminérgico
AMS	Atrofia multisistémica
ATV	Área tegmental ventral
AUD	Red funcional auditiva
BIS	<i>Barratt Impulsiveness Scale</i>
BR	Ratio de unión de radiotrazador
CIC	Conductas impulsivo-compulsivas
CC	Compra compulsiva
CF	Conectividad funcional
CFd	Conectividad funcional dinámica
CL	Cuerpos de Lewy
CM/Pf	Complejo centromedial/parafascicular
CT	Grosor cortical o <i>cortical thickness</i>
DaT	Transportador de dopamina
DCLe	Demencia por cuerpos de Lewy
DMN	Red neuronal por defecto o <i>default mode network</i>
DTI	Imagen con tensor de difusión o <i>diffusion tensor imaging</i>
DW	Tiempo de permanencia medio o <i>dwel time</i>
EA	Enfermedad de Alzheimer

ECN	Red funcional cognitivo-ejecutiva
ECP	Estimulación cerebral profunda
EP	Enfermedad de Parkinson
FA	Anisotropía fraccional
FDG	¹⁸ F-fluorodeoxiglucosa
FDR	<i>False Discovery Rate</i>
FM	Fluctuaciones motoras
FNM	Fluctuaciones no motoras
FW	Ventana fraccional o <i>fractional window</i>
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
GB	Ganglios basales
GLM	Modelo lineal general o <i>general linear model</i>
GPe	Globo pálido, subdivisión externa
GPi	Globo pálido, subdivisión interna
HS	Hipersexualidad patológica
H&Y	Escala de Hoehn y Yahr
HADS	Escala hospitalaria de ansiedad y depresión
IngC	Ingesta compulsiva
IC	Componente Independiente
ICA	Análisis de componentes independientes
ICOMT	Inhibidores de la catecol-o-metiltransferasa
IFG	Giro frontal inferior
[¹²³ I] FP-CIT SPECT	123-Ioflupano o DaTSCAN [®]
IGT	Juego de azar de Iowa o <i>Iowa Gambling Task</i>
IMAO-B	Inhibidor específico de la monoaminoxidasa B
IQ	Cociente intelectual

JP	Juego patológico
LEDD _{TOTAL}	Dosis diaria equivalente de levodopa
LEDD _{L-DOPA}	Dosis diaria de levodopa
LEDD _{AG}	Dosis diaria equivalente de levodopa de AgD
LFP	Potenciales de campo
LNS	Test de letras y números
MD	Difusividad media o <i>mean diffusivity</i>
MFG	Giro frontal medio
MNI	Montreal Neurological Institute
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
NAc	Núcleo accumbens
NST	Núcleo subtalámico
NT	Número de transiciones o <i>number of transitions</i>
OFC	Córtex orbitofrontal
OR	Odds ratio
PCC	Córtex cingulado posterior
PET	Tomografía por emisión de positrones
PFC	Córtex prefrontal
PMX	Pramipexol
dIPFC	Córtex prefrontal dorsolateral
vmPFC	Córtex prefrontal ventromedial
rCBF	Estudios de perfusión o de Flujo Sanguíneo Cerebral regional
RAVLT	<i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i>
RM	Resonancia magnética nuclear
RMf	Resonancia magnética funcional
ROI	Región de interés

ROP	Ropinirol
RTG	Rotigotina
RR	Riesgo relativo
Rs-RMf	RM en estado de reposo o en <i>resting state</i>
SAL	Red funcional de saliencia
SBA	Estudios de superficie cortical o <i>surface-based analysis</i>
SCWT	<i>Stroop Color-Word Interference Test</i>
SDD	Síndrome de Disregulación Dopaminérgica
SMA	Área motor suplementaria
SMN	Red funcional sensitivomotora
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Sistema nervioso periférico
SNpc	Pars compacta de la sustancia negra
SPECT	Tomografía por emisión de fotón único
SPI	Síndrome de las piernas inquietas
SRAD	Síndrome de retirada de agonistas dopaminérgicos
STN	Núcleo subtalámico
TC	Tomografía Computarizada
TCI	Trastorno de control de impulsos
TCSREM	Trastorno de conducta del sueño REM
TG	Teoría de grafos
TMT	<i>Trail Making Test</i>
TOC	Trastorno obsesivo-compulsivo
UPDRS	<i>Unified Parkinson's disease Rating Scale</i>
VBM	Morfometría basada en vóxel o <i>voxel-based morphometry</i>
VIM	Núcleo ventral intermedio del tálamo

VIS	Red funcional visual
VOI	Volumen de interés
VOSP	Decisión de objeto y localización de número
VS	Estriado ventral

Índice

<i>Índice</i>	18
<i>I. Introducción</i>	22
1. ENFERMEDAD DE PARKINSON	23
1.1. Generalidades.....	23
1.2. Epidemiología.....	24
1.3. Anatomía patológica.....	25
1.4. Clínica de la EP.....	28
1.5. Tratamiento farmacológico.....	33
2. TRASTORNO DE CONTROL DE IMPULSOS Y CONDUCTAS RELACIONADAS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	37
2.1. Concepto de trastorno de control de impulsos y conductas relacionadas.....	37
2.2. Epidemiología del TCI en la EP y conductas relacionadas.....	39
2.3. Factores de riesgo.....	41
2.4. Aspectos cognitivos en pacientes con EP y TCI.....	48
2.5. Tratamiento en pacientes con EP y TCI.....	52
3. FISIOPATOLOGÍA Y NEUROBIOLOGÍA DEL TRASTORNO DE CONTROL DE IMPULSOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	60
3.1. Anatomía funcional de los ganglios basales.....	60
3.2. Circuito de la adicción, mesocorticolímbico o sistema de recompensa.....	65
3.3. Teorías de la adicción: adicciones conductuales.....	68
3.4. Enfoque neurofisiológico y actividad oscilatoria en los ganglios basales.....	72
3.5. Implicación de otros sistemas de neurotransmisión en el desarrollo de TCI en la EP.....	74
4. ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN	76
4.1. Estudios de neuroimagen en la población general.....	76
4.2. Estudios de neuroimagen en el TCI en la EP.....	79
<i>II. Hipótesis</i>	98
<i>III. Objetivos</i>	101
<i>IV. Material y métodos</i>	104
1. PARTICIPANTES Y ASPECTOS ÉTICOS	105
2. EVALUACIÓN CLÍNICA	106

2.1. Datos sociodemográficos y motores.....	106
2.2. Evaluación conductual (impulsividad y afectiva)	106
2.3. Valoración cognitiva.....	107
3. ADQUISICIÓN DE IMÁGENES.....	110
3.1. ¹⁸ F-FDG PET	110
3. 2. ¹²³ I-FP-CIT SPECT (DaTSCAN®)	110
3.3. Resonancia Magnética	111
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y DE IMÁGENES	115
4.1. Análisis estadístico de datos clínicos	115
4.2. ¹⁸ F-FDG PET	115
4.3. ¹²³ I-FP-CIT SPECT (DaTSCAN®)	116
4.4. Resonancia Magnética	118
<i>V. Resultados y discusión específica</i>	<i>130</i>
Nigrostriatal dopamine transporter availability, and its metabolic and clinical correlates in Parkinson’s disease patients with impulse control disorders	131
Introduction	133
Methods.....	134
Results.....	137
Discussion.....	145
References	147
Disrupted salience network dynamics in Parkinson’s disease patients with impulse control disorders	156
Introduction	159
Materials and methods.....	160
Results.....	164
Discussion.....	171
References.	175
Functional inhibitory control dynamics in impulse control disorders in Parkinson’s disease	192
Introduction	195
Material and methods.	197
Results.....	200
Discussion.....	206
References	211

<i>VI. Discusión general</i>	226
<i>VII. Conclusiones</i>	234
<i>VIII. Bibliografía</i>	238

1. Introducción

1. ENFERMEDAD DE PARKINSON

1.1. Generalidades

La enfermedad de Parkinson (EP) es un proceso neurodegenerativo complejo cuya base anatomopatológica esencial es la degeneración de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta (SNpc). Consecuentemente, se produce una pérdida de inervación dopaminérgica en el núcleo estriado, fundamentalmente en el putamen, condicionando una alteración en la fisiología del circuito motor de los ganglios basales (GB), que da lugar a los signos principales de la enfermedad: temblor de reposo, rigidez y bradicinesia (Fahn et al., 1971). El tratamiento con levodopa (Birkmayer and Hornykiewicz, 1961; Cotzias et al., 1968; Hornykiewicz, 1974) o agonistas dopaminérgicos produce una mejoría de los signos motores clásicos, aunque su uso crónico se asocia con complicaciones como las discinesias, las fluctuaciones motoras y no motoras y el trastorno de control de impulsos (TCI). Además, conforme la enfermedad progresa, los signos cardinales, que habitualmente se presentan de manera unilateral, se generalizan afectando a ambos hemisferios y aparecen los llamados signos axiales, tales como alteración de los reflejos posturales, imantación de la marcha, disartria, o disfagia.

Esta enfermedad ha sido clásicamente considerada y estudiada como un trastorno motor; sin embargo, en las últimas décadas, ha aumentado el reconocimiento de las manifestaciones no motoras. Éstas incluyen alteraciones del sistema nervioso autónomo (hipotensión ortostática, disfunción vesical y/o eréctil, alteraciones de la sudoración, alteraciones del tracto gastrointestinal como enlentecimiento del vaciamiento intestinal y del tránsito intestinal o estreñimiento), alteraciones del sueño (insomnio, hipersomnia diurna, trastorno de conducta del sueño REM [TCSREM]), alteraciones sensorio-perceptivas (hiposmia/anosmia, alteraciones visuales o diplopia, dolor), alteraciones psiquiátricas (ansiedad, depresión, apatía, TCI, alucinaciones, delirios), y deterioro cognitivo (Schapira et al., 2017).

Si bien, la característica principal de la EP es la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la vía nigro-estriatal responsable de los signos motores clásicos, parte de la mencionada sintomatología no motora corresponde a la disfunción de los circuitos

asociativo y límbico como consecuencia de la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la porción dorsomedial de la SNpc y del área tegmental-ventral (ATV) que inervan al caudado y al estriado ventral (VS). Los GB están subdivididos funcionalmente en los circuitos motor, asociativo y límbico, segregados en paralelo, participando el circuito asociativo en las funciones ejecutivas y de razonamiento, mientras que el límbico está implicado en el aspecto emocional de la conducta (detallado posteriormente en la sección 3.1.). Además, otros sistemas neuronales como el locus coeruleus, el núcleo pedúnculo-pontino o los núcleos del rafe también degeneran en la EP y pueden tener un papel en el desarrollo de síntomas no motores en esta enfermedad.

1.2. Epidemiología

La EP tiene una incidencia anual mundial que varía de 1,5 a 22 pacientes por 100.000 habitantes-año (Wirdefeldt et al., 2011). En una revisión sistemática de 25 estudios (Twelves et al., 2003), se estimó una incidencia anual de 17 casos por 100.000 habitantes-año, con un pico de incidencia máxima entre los 85 y 89 años (614,74 casos por 100.000 personas-año en varones), y un riesgo vital o *lifetime risk* del 6,7% (Driver et al., 2009). Con respecto a la población española, un estudio epidemiológico en sujetos de entre 65 a 85 años situó la incidencia de la enfermedad en este grupo en 186 por cada 100.000 habitantes-año (Benito-León et al., 2004). En cuanto a la distribución según sexos, la tasa de incidencia en mujeres es aproximadamente la mitad de la de los hombres (Taylor et al., 2007).

La prevalencia de la EP también varía entre 18 y 418 por 100.000 habitantes, siendo de entre 102 y 190 por 100.000 habitantes en países occidentales (Zhang and Román, 1993). Por otro lado, la mediana de la edad de presentación se encuentra en la sexta década de la vida, por lo que, por encima de los 65 años la prevalencia estimada aumenta a aproximadamente 950 casos por 100.000 habitantes (Hirtz et al., 2007).

La supervivencia de estos pacientes es muy variable aunque, en términos generales, la edad avanzada en el momento del diagnóstico y la presentación como forma rígido-acinética son factores predictores de una progresión más rápida, mientras que la forma de inicio tremórico tiene mejor pronóstico (Suchowersky et al., 2006). Así, un

estudio indica que en la primera década de la enfermedad no existe un aumento de mortalidad, y es a partir de los 15 años cuando ésta aumenta con un riesgo relativo (RR) de 1,3 tras 30 años de evolución (Diem-Zangerl et al., 2009). Otro estudio sugiere que ya desde los 5 años de evolución existe un incremento de mortalidad (Chen et al., 2006). Globalmente, parece que la odds ratio (OR) con respecto a la mortalidad es del doble en pacientes con EP frente a controles ajustados por comorbilidad (Driver et al., 2009).

1.3. Anatomía patológica

El diagnóstico clínico se realiza basándose en los criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido o los criterios NINDS (Gelb et al., 1999; Hughes et al., 1992), que han sido recientemente actualizados (Postuma et al., 2016). Sin embargo, solo mediante el estudio neuropatológico se puede establecer el diagnóstico definitivo.

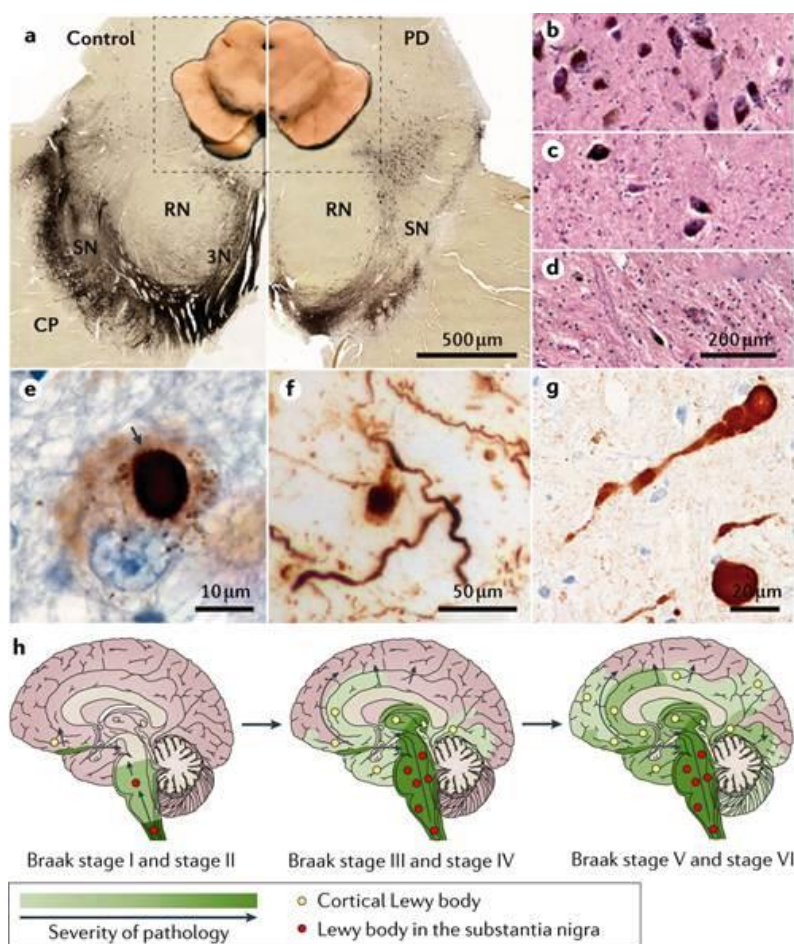
Los hallazgos característicos de la EP son la combinación de pérdida neuronal progresiva en la SNpc y la presencia de inclusiones intracitoplasmáticas conocidas como cuerpos de Lewy, cuyo principal componente es la α -sinucleína (Daniel and Lees, 1993; Gelb et al., 1999). Aunque ninguno de estos hallazgos es específico de esta enfermedad por separado, el hallazgo concomitante de ambos resulta esencial para el diagnóstico definitivo de la EP (Dickson et al., 2009; Halliday et al., 2011).

En la etapa inicial de la EP, la pérdida de neuronas dopaminérgicas está restringida a la SN ventrolateral con una preservación relativa de otras neuronas dopaminérgicas mesencefálicas (Damier et al., 1999; Fearnley and Lees, 1991), aunque con la progresión de la enfermedad esta pérdida neuronal se va generalizando (Figuras 1a-d). La marcada pérdida de estas neuronas dopaminérgicas objetivada incluso en estadios precoces de la enfermedad, sugiere que la degeneración neuronal en esta región es previa al inicio de los signos motores (Dijkstra et al., 2014; Iacono et al., 2015). La degeneración del sistema nigroestriatal produce una denervación del estriado con una pérdida de dopamina que varía entre el 44% y el 98% (Rajput et al., 2008) la cual se correlaciona de forma significativa con la pérdida de terminales axónicos dopaminérgicos estriatales (Bernheimer et al., 1973) que sigue un patrón rostrocaudal (de putamen posterior a caudado) (Kish et al., 1988). Además, aunque la

afectación principal es la del sistema dopaminérgico, estructuras implicadas en otros sistemas de neurotransmisión también se ven afectadas en la EP. Así, la alteración del locus coeruleus produce déficit de las vías noradrenérgicas hacia el prosencéfalo; la degeneración de neuronas colinérgicas del núcleo pedúnculo pontino y del núcleo basal de Meynert, produce déficit en la transmisión colinérgica; y las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe también degeneran, lo que produce un déficit serotoninérgico (Halliday et al., 1990).

El otro hallazgo neuropatológico son los cuerpos de Lewy (CL) (Vekrellis et al., 2011), inclusiones neuronales intra-citoplasmáticas formadas por agregados de más de 30 proteínas filamentosas anormales, predominantemente inmunorreactivas para α -sinucleína (Tofaris and Spillantini, 2007). También pueden observarse agregados similares en los axones, las denominadas neuritas de Lewy (Braak et al., 1999). Posteriormente, y con el desarrollo de métodos histopatológicos más refinados, se ha descrito una gama más amplia de agregados de α -sinucleína (Figuras 1e-g). En lo que respecta a su distribución, la patología Lewy se ha detectado a nivel de la médula espinal, bulbo, protuberancia, mesencéfalo, diencefalo, región frontal basal, corteza límbica y áreas de asociación (Dickson et al., 2009) (Figura 1h). Se ha sugerido un modelo progresivo de extensión de la patología de CL consistente en seis estadios en los que diferentes áreas se afectan de manera estereotipada y que explicarían la progresión clínico-patológica de la enfermedad (Braak et al., 2003). Sin embargo, aunque varios estudios han confirmado el esquema propuesto por Braak (Hely et al., 2008), éste no siempre correlaciona con la gravedad clínica y duración del parkinsonismo, con la cantidad de α -sinucleína ni con la pérdida neuronal (Jellinger, 2009), por lo que aún quedan algunos puntos por esclarecer. Este hecho, unido a la experiencia clínica de que la definición actual de la EP agrupa diferentes fenotipos de la enfermedad (Lewis et al., 2005; Post et al., 2008), ha llevado a proponer la presencia de diferentes patrones y teorías de progresión, como la hipótesis de que la propia α -sinucleína podría ser un factor crítico en la mediación de la transmisión de la patología de un área cerebral a otras, realizando un paralelismo con la progresión priónica (Visanji et al., 2013). Además, recientemente, una nueva teoría a este respecto propone que la actividad corticostriatal podría actuar como un estresor

somatotópico crítico para los terminales nigrostriatales, conduciendo a la degeneración nigrostriatal retrógrada y a la aparición motora focal y a la progresión de la EP. En dicha teoría, como mecanismo patógeno, la actividad corticostriatal podría promover la secreción de α -sinucleína extracelular del estriado, favoreciendo su agregación patológica en las sinapsis dopaminérgicas vulnerables (Foffani and Obeso, 2018). Por otro lado, son las inclusiones de α -sinucleína las que definen a la EP como enfermedad multisistémica ya que no sólo afectan al sistema nervioso central (SNC), sino que también se distribuyen por el sistema nervioso periférico (SNP) (Braak and Del Tredici, 2008), como el plexo mientérico del tracto gastrointestinal, ganglios autonómicos simpáticos y parasimpáticos, fibras nerviosas simpáticas en las glándulas suprarrenales y corazón y en nervios cutáneos, (Djaldeiti et al., 2009) y en la glándula submandibular (Vilas et al., 2016).



Nature Reviews | Disease Primers

Figura 1. Neuropatología en EP. a | La EP se define por una despigmentación de la SN (derecho) comparada con el control (izquierda). Se muestran secciones transversales macroscópicas mesencefálicas con determinación

inmunohistoquímica de tirosin hidroxilasa, apreciándose pérdida neuronal selectiva del área ventrolateral de la SN. b-d | Tinción hematoxilina-eosina de la región ventrolateral de la SN mostrando una distribución normal de neuronas pigmentadas en un control sano (b) y pérdida moderada (c) o severa (d) en EP. e-g | Determinación inmunohistoquímica de α -sinucleína que muestra CL redondeados intracitoplasmáticos (flecha en e) depósitos granulares más difusos de α -sinucleína (e y f), estructuras de α -sinucleína extracelulares con morfología de punto (f), y esferoides de α -sinucleína en axones (g). h | Progresión teórica de α -sinucleína sin patología Alzheimer. (Estadíos de Braak). CP, pedúnculo cerebral; RN, núcleo rojo. (Poewe et al., 2017)

En los últimos años se han revisado muchos conceptos de la neuropatología de la EP, especialmente en cuanto a su distribución y progresión y a la importancia y especificidad de los CL (Marras and Lang, 2008). En este sentido, estudios neuropatológicos de algunas formas de EP de causa genética, como la producida por alteraciones en el gen de la parkina, y algunos pacientes con mutación en el gen LRRK2 han demostrado neurodegeneración dopaminérgica en ausencia de CL en el cerebro (Farrer et al., 2001; Hattori et al., 2000). Por otro lado, los agregados de α -sinucleína no son específicos de la EP, ya que están presentes en otros trastornos neurodegenerativos como la atrofia multisistémica (AMS), en la que se localizan en mayor cantidad en las células gliales que en las neuronas, o la demencia por CL (DCLe) con una distribución difusa idéntica a la de la EP avanzada (Tong et al., 2010). También se han observado CL en cerebros de adultos sin clínica parkinsoniana en vida, con una densidad progresivamente mayor a partir de los 60 años (Gibb and Lees, 1988), si bien, algunos autores consideran que estos hallazgos representarían formas presintomáticas de EP (Boeve et al., 2001). En cualquier caso, el papel de los CL en la EP guarda todavía muchas incógnitas por esclarecer.

1.4. Clínica de la EP

1.4.1. Aspectos motores

La bradicinesia/hipocinesia/acinesia, rigidez y temblor de reposo, son los signos cardinales de la EP. Estos signos fueron los primeros en ser reconocidos y son los que han guiado los criterios diagnósticos de la enfermedad (Gelb et al., 1999; Hughes et al., 1992; Rodriguez-Oroz et al., 2009).

La acinesia es el rasgo fundamental de la enfermedad y literalmente significa “falta de movimiento”. Bajo este término se incluye la bradicinesia, definida como lentitud, fatigabilidad y decremento progresivo de amplitud en la iniciación y ejecución de un

movimiento repetitivo simple (como el típico abrir y cerrar la mano); y la hipocinesia o lentitud y escasez de movimientos espontáneos que se observa claramente en los movimientos automáticos como la expresión facial, el parpadeo o la marcha.

La rigidez se caracteriza por un aumento del tono muscular y se puede poner de manifiesto mediante maniobras de flexo-extensión y rotación articular pasivas en las que característicamente se evidencia una rigidez en “rueda dentada”. Esta denominación deriva de los aumentos rápidos y disminuciones regulares en la resistencia ofrecida por el músculo en su elongación pasiva, por lo que se manifiesta “en saltos”. Está presente en toda la extensión del movimiento, es independiente de la velocidad del mismo y se produce tanto al flexionar como al extender la extremidad (distinto de la espasticidad y la paramiotonía), aunque la flexión se afecta en fases más tempranas (Andrews et al., 1972). Aumenta cuando el paciente realiza un movimiento voluntario de otra parte del cuerpo (signo de Froment), por un fenómeno de sinquinesia (Broussolle et al., 2007).

El temblor de reposo característicamente aparece en fases iniciales aunque al progresar la enfermedad puede asociar un temblor postural o de acción. En las extremidades es de predominio distal (suele afectar al pulgar con el típico movimiento de “contar monedas”), a una frecuencia de entre 4 y 6Hz. Generalmente afecta a las extremidades aunque también puede afectar a los labios, la mandíbula o la barbilla. Aumenta con el estrés y la distracción y desaparece durante el sueño y con el movimiento.

Estos tres síntomas pueden presentarse aisladamente o en combinación y son característicamente de inicio unilateral en una extremidad con posterior progresión al mismo hemicuerpo, y posteriormente al otro hemicuerpo aunque manteniéndose un grado de asimetría a lo largo de la enfermedad. El diagnóstico de la EP es eminentemente clínico, siendo los criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido los más utilizados hasta la actualidad, que requieren la presencia de bradicinesia, más al menos uno de los siguientes: rigidez, temblor de reposo o inestabilidad postural (Hughes et al., 1992). Estos criterios han sido recientemente redefinidos por la *Movement Disorder Society* eliminando la inestabilidad postural de los signos

cardinales (Postuma et al., 2016). Los pacientes con EP tienen una excelente respuesta a la levodopa (el temblor en menor grado). Debido a la heterogeneidad clínica de presentación, se ha intentado clasificar la enfermedad en subtipos, aunque no existe un consenso generalizado. Así, existiría la forma de predominio tremórico, y la de predominio no tremórico que incluiría el fenotipo rígido-acinético y aquellos con inestabilidad y trastorno de la marcha (conocido como PIGD: “postural instability and gait disorder”). Además, podría definirse otro subgrupo con un fenotipo clínico mixto o indeterminado (Marras and Lang, 2013). Esta diferenciación tendría implicaciones pronósticas ya que el curso de la enfermedad difiere entre los subtipos, siendo los de predominio tremórico de evolución más lenta, mostrando menor incapacidad así como menor riesgo de deterioro cognitivo que aquellos no tremóricos (Jankovic et al., 1990; Muslimović et al., 2009).

Con la progresión de la enfermedad, además de agravarse y generalizarse los signos cardinales típicos, aparecen manifestaciones motoras incapacitantes como la alteración de los reflejos posturales, que se debe a la combinación de alteración primaria de los reflejos posturales, la acinesia y la rigidez; los trastornos posturales, causada probablemente por la hipocinesia y rigidez, en la que el paciente adopta una postura en anteflexión o lateralización (síndrome de Pisa) de tronco; y los trastornos de la marcha, como la aparición de marcha “festinante” o apresurada, y la imantación o episodios de congelación en los que durante la deambulación o sobre todo, al iniciar la marcha o en los giros, sienten como si tuvieran los pies pegados al suelo.

1.4.1. Aspectos no motores

El reconocimiento de los síntomas no motores ha ganado relevancia en los últimos años debido a su elevada prevalencia que aumenta conforme la enfermedad progresa, con un impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes que puede ser mayor incluso que el de las manifestaciones motoras (Barone et al., 2009; Chaudhuri et al., 2011; Duncan et al., 2014).

La *disfunción autonómica*, característica casi omnipresente de la EP, puede ocurrir al inicio de la EP, aunque su frecuencia aumenta conforme avanza la enfermedad, y puede dar lugar a diversas manifestaciones (Kaufmann et al., 2004). Éstas incluyen la

hipotensión ortostática; alteraciones de la sudoración, tanto hiper como hipohidrosis; síntomas urinarios en forma de urge-incontinencia miccional son una queja muy frecuente; alteraciones sexuales en forma de disfunción eréctil o eyaculación precoz en los hombres, o de dificultad para alcanzar el orgasmo o insatisfacción en las mujeres; alteraciones gastrointestinales que derivan del enlentecimiento del tránsito gastrointestinal lo que origina con mucha frecuencia estreñimiento y alteraciones en la absorción de la medicación. Las *alteraciones del sueño* también se han reconocido ampliamente como una manifestación de la EP (Grandas and Iranzo, 2004), incluyendo el TCSREM, el síndrome de las piernas inquietas (SPI), somnolientos, sueños vívidos, insomnio e hipersomnia diurna. Los *trastornos senso-perceptivos* en forma de dolor o parestesias son síntomas no-motores comunes en la EP (Tinazzi et al., 2009); alteraciones de los movimientos oculares como déficit de convergencia y dificultad de mirada conjugada superior; alteraciones visuales como pérdida de agudeza visual, menor discriminación de colores, menor velocidad de procesamiento visual o alteración de campo visual periférico (Ekker et al., 2017); o déficits olfativos como la hiposmia o anosmia (Doty, 2008). Las *alteraciones psiquiátricas* son uno de los aspectos no-motores más relevantes ya que presentan una gran repercusión en la calidad de vida de los pacientes y sus familias. La depresión es muy frecuente, describiéndose la prevalencia de síntomas depresivos clínicamente significativos en un 35% de pacientes con EP (Reijnders et al., 2008). Los síntomas depresivos suelen ir unidos a ansiedad. La prevalencia de síntomas de ansiedad clínicamente significativos es del 25,7% en un meta-análisis reciente (Broen et al., 2016) siendo el trastorno de ansiedad generalizada la forma más frecuente. La apatía, con una prevalencia entre el 17 y 40%, se caracteriza por una disminución en el interés, falta de iniciativa para iniciar o completar actividades, falta de preocupación, indiferencia y aplanamiento afectivo (Pagonabarraga et al., 2015). Aunque la apatía suele ir asociada a síntomas depresivos, estudios recientes destacan la importancia de considerar la apatía como una entidad separada, con un sustrato neurobiológico y un tratamiento diferente. Por otro lado, las alucinaciones y los episodios psicóticos, muy frecuentemente relacionados con el tratamiento dopaminérgico, se encuentran entre los síntomas no motores más problemáticos, siendo además un factor de riesgo principal para el internamiento en centros de cuidados prolongados en pacientes con EP.

Específicamente, las reacciones psicóticas precoces a la reposición dopaminérgica en la EP se han correlacionado con el desarrollo posterior de deterioro cognitivo y demencia (Goetz et al., 1998). El espectro clínico de la psicosis en la EP es muy amplio, comprendiendo ilusiones visuales, alucinaciones visuales con percepción retenida, y delirios y psicosis alucinatoria paranoide completamente manifiesta. El TCI, ampliamente relacionado con el tratamiento con agonistas dopaminérgicos, al ser objeto de esta tesis se desarrollará más adelante en profundidad. Por último, en la *esfera cognitivo-conductual* se han descrito desde déficits cognitivos de tipo atencional-disejecutivo (Lees and Smith, 1983), deterioro cognitivo leve (Litvan et al., 2012), hasta estadíos avanzados de demencia (Emre et al., 2007).

Algunos de estos síntomas, como por ejemplo la depresión, la ansiedad, la hiposmia, el TCSREM o el estreñimiento pueden preceder a las manifestaciones motoras en años e incluso en décadas (Hawkes et al., 2010) [hasta el 40% de TCSREM idiopáticos desarrollan EP a los 4 años (Iranzo et al. 2006)] . Otros estudios sugieren también, la hipersomnia diurna, la alteración en la visión de los colores, la apatía y la fatiga como posibles síntomas premotores (Siderowf and Lang, 2012) (Figura 2).

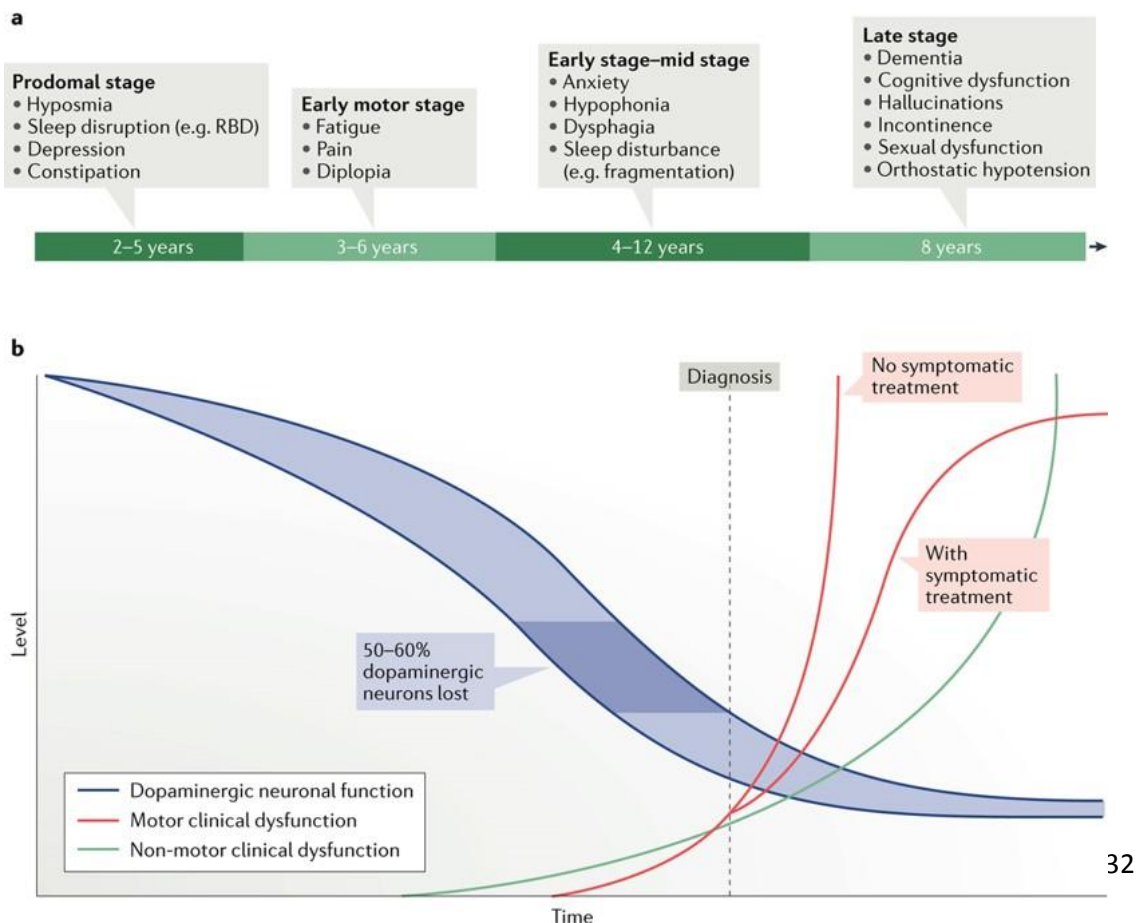


Figura 2. Curso temporal del inicio de signos motores y síntomas no motores en la EP. a | Representación esquemática de la cronología de la EP en la cual se manifestarían los síntomas no motores. Estas manifestaciones no motoras pueden desarrollarse insidiosamente en la fase prodrómica de la enfermedad, varios años antes de la aparición de las características motoras. La duración de esta fase prodrómica es variable, al igual que la secuencia de aparición de los síntomas no motores. Las características clínicas de la disfunción motora son necesarias para el diagnóstico de EP, y el estadio temprano de la enfermedad puede estar asociado con la aparición de síntomas no motores adicionales. Los problemas no motores continúan desarrollándose a lo largo del curso de la enfermedad, y el deterioro cognitivo y la disfunción autonómica son comunes en etapas tardías. b | Representación gráfica del nivel de progresión de las características motoras y no motoras de la EP, así como de la disminución de la función neuronal dopaminérgica. La tasa de disminución de la función dopaminérgica (causada por la disfunción y muerte de neuronas dopaminérgicas) en la EP puede ser variable (representada por la región sombreada en azul). En cambio, se estima que las características motoras aparecen cuando aproximadamente el 50-60% de las neuronas dopaminérgicas han degenerado (representadas por el área sombreada azul oscuro). El tratamiento sintomático con fármacos dopaminérgicos mejora la función motora y la tasa de progresión de la degeneración disminuye a medida que se alcanza el efecto techo de la discapacidad. Si no se administra ningún tratamiento, la disfunción motora progresa relativamente más rápido tras el diagnóstico (la disfunción motora con o sin tratamiento viene representada por las líneas rojas). Las características no motoras pueden comenzar en forma de pródromo premotor y progresar más lentamente, aunque finalmente conlleven mayor discapacidad (la disfunción no motora viene representada por la línea verde). Algunas de las características no motoras no están relacionadas con la pérdida de neuronas dopaminérgicas y por lo tanto no se ven afectadas por la terapia de reemplazo de dopamina. RBD, trastorno de conducta del sueño REM (Schapira et al., 2017).

La prevalencia de los trastornos no motores es del 21% en el momento del diagnóstico de la EP (O'Sullivan *et al.*, 2008) y del 88% a los siete años, presentando más de la mitad de los pacientes dos o más de estos síntomas (Shulman *et al.*, 2001). Aunque algunos síntomas no motores se relacionen con el tratamiento dopaminérgico como las fluctuaciones no motoras, otros síntomas no motores no parecen estar directamente relacionados con la degeneración de neuronas dopaminérgicas, habiéndose implicado a otros sistemas de neurotransmisores como la serotonina, noradrenalina y acetilcolina requiriendo por tanto de un tratamiento específico (Chaudhuri et al., 2011), como por ejemplo el estreñimiento, la sialorrea, la disfunción urogenital, el insomnio o la depresión.

1.5. Tratamiento farmacológico

1.5.1. Complicaciones motoras asociadas al tratamiento dopaminérgico

Con la progresión de la EP la respuesta al tratamiento con levodopa deja de ser estable y aparecen las complicaciones motoras (fluctuaciones y discinesias). Ocurre en un 40% de los casos tras 4-6 años (Ahlskog and Muenter, 2001), y se incrementa alrededor de un 10% cada año (Hauser and Holford, 2002).

Las complicaciones motoras se clasifican en dos grandes grupos, que a su vez se subdividen en diferentes categorías:

(A) **Fluctuaciones motoras (FM)** en las que los estados de beneficio de la medicación (*on*) alternan con periodos de parkinsonismo (*off*).

- i. Al inicio las FM son previsibles, ya que guardan relación con las tomas de levodopa, denominándose simples o *wearing-off* o deterioro de fin de dosis. Se trata de un deterioro motor predecible, que ocurre unas horas después de cada toma de levodopa.
- ii. Sin embargo, conforme avanza la enfermedad se hacen más complejas, porque la relación entre la dosis de levodopa y el beneficio terapéutico deja de ser totalmente predecible. La situación clínica más compleja en relación a las fluctuaciones motoras son las *fluctuaciones on-off*, en las que el deterioro motor es brusco e impredecible.
- iii. También se pueden dar retraso de la entrada en *on* y fallo de dosis, cuando no todas las dosis son eficaces o lo son con una latencia muy prolongada haciendo impredecible la respuesta motora.
- iv. Aunque infrecuente, puede existir un empeoramiento de inicio de dosis o *beginning of dose worsening*, rebote de final de dosis o *end of dose rebound* (Chase et al., 1988; Goetz et al., 1987).

(B) **Discinesias o movimientos involuntarios** asociados a la toma de fármacos dopaminérgicos (Obeso et al., 2007) (Figura 3).

- i. Discinesias de pico de dosis, son las más frecuentes, aparecen en el momento de máximo beneficio motor tras la toma de levodopa, y se muestran como estereotipias, movimientos balísticos o coreicos, que pueden afectar a la cabeza, tronco o extremidades.
- ii. Discinesias bifásicas, aparecen al inicio y al final del efecto terapéutico. Se trata de movimientos repetitivos por la activación alternante de los músculos agonistas y antagonistas de las extremidades inferiores dando lugar a unos movimientos estereotipados.

- iii. Distonías en *off* o discinesias de dosis baja, clásicamente aparecen como distonía del pie de aparición matutina temprana, aunque también puede afectar a la mano, y estar presentes en los deterioros motores de las fluctuaciones.

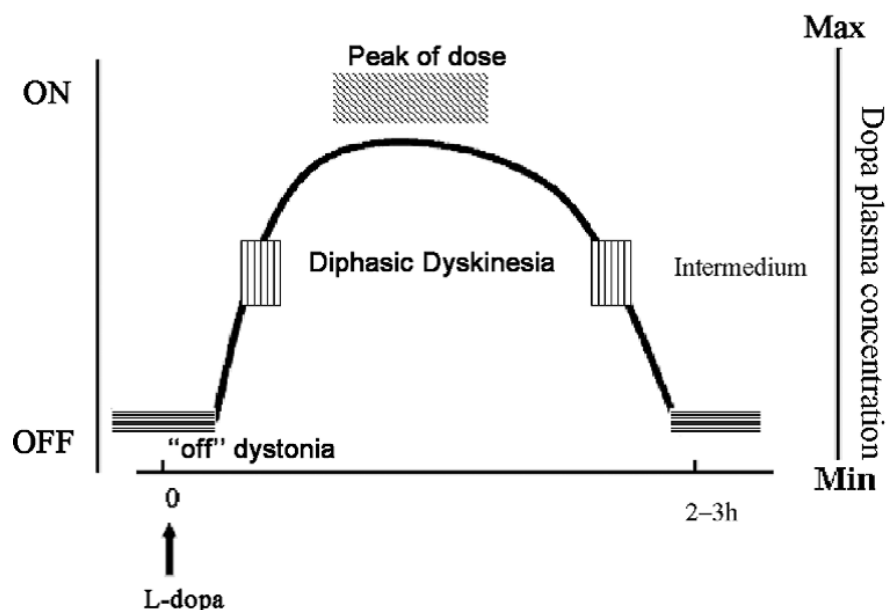


Figura 3. Relación entre el inicio y tipo de discinesia inducida por levodopa y la respuesta dopaminérgica. La distonía en *off* y las discinesias bifásicas ocurren mientras la actividad dopaminérgica es baja o intermedia, respectivamente, y, por tanto, desaparecen cuando se alcanzan niveles plasmáticos más elevados de levodopa. Por el contrario, las discinesias de pico de dosis se producen en relación a estimulación dopaminérgica elevada (Obeso et al., 2007).

1.5.2. Complicaciones psiquiátricas/conductuales asociadas al tratamiento dopaminérgico

Conforme avanza la enfermedad, y paralelamente a los signos motores, se intensifican también los síntomas no motores.

Como se ha mencionado previamente, algunos de ellos se relacionan con el estado dopaminérgico y varían en función del mismo, surgiendo el fenómeno de las fluctuaciones no motoras (FNM). Las FNM se clasifican en 3 grupos: fluctuaciones neuropsiquiátricas, autonómicas y sensitivas (Fox and Lang, 2007; Riley and Lang,

1993). La mayoría de los síntomas autonómicos ocurren en el estado motor *off*, aunque pueden presentarse también junto con las discinesias de pico de dosis. Pueden afectar al sistema termorregulador (sudoración profusa, cambios en el color y la temperatura cutáneos), gastrointestinal (sequedad de boca, pirosis o náuseas), urinario (urgencia miccional, disuria y/o polaquiuria), cardiovascular (palpitaciones) y respiratorio (disnea sensorial, en la que la sensación de no poder respirar no se acompaña de ninguna anomalía ventilatoria observable, estridor o tos). Dentro de las FNM sensitivas, la más frecuente es la acatisia (Witjas et al., 2002), seguida de dolor y parestesias (Quinn et al., 1986) y de la sensación de temblor interno (Shulman et al., 1996). Todas ellas generalmente mejoran con la medicación dopaminérgica. Las FNM neuropsiquiátricas se dividen a su vez en cognitivas (enlentecimiento del pensamiento, la dificultad en memorizar durante el estado *off*) y del humor (ansiedad, fatiga, tristeza, ataques de pánico o abulia que ocurren en el estado *off*, y la euforia, hiperactividad, etc. típicas del estado *on*) (Fox and Lang, 2008).

Por otro lado, como efecto secundario dopaminérgico, en el curso de la EP pueden aparecer otras alteraciones neuropsiquiátricas como TCI y conductas impulsivas relacionadas, tema principal sobre el que versa esta Tesis Doctoral que se explicará posteriormente. También pueden aparecer ilusiones y alucinaciones, siendo las visuales las más frecuentes con diversos grados de gravedad (de Maindreville et al., 2005), delirios e hipomanía (Castrìoto et al., 2016).

2. TRASTORNO DE CONTROL DE IMPULSOS Y CONDUCTAS RELACIONADAS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

2.1. Concepto de trastorno de control de impulsos y conductas relacionadas

2.1.1. Definición

Los TCI se definen en el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder* edición V (DSM-V) como la dificultad para resistir un impulso, una motivación o una tentación de llevar a cabo de manera compulsiva un acto perjudicial para la propia persona o para los demás (American Psychiatric Association, 2013). Se trata de trastornos complejos de la conducta caracterizados por un incremento de la impulsividad, con respuestas rápidas, repetitivas y poco planificadas ante estímulos internos y externos, desinhibidas y con escasa valoración de las consecuencias negativas tanto para el propio sujeto como para los demás (Weintraub et al., 2015a). En nosología psiquiátrica, para calificar como un trastorno estos comportamientos, es necesario que interfieran en áreas vitales de los individuos, incluidas las actividades de la vida diaria, relaciones interpersonales y/o funcionamiento social-ocupacional.

Los TCI y conductas relacionadas han sido conceptualizadas como *adicciones conductuales* (Dagher and Robbins, 2009; Holden, 2001) por sus similitudes con la adicción a drogas de abuso, con las que comparten muchos factores de riesgo, características clínicas, criterios diagnósticos, alteraciones cognitivas, sustratos neurobiológicos y aproximaciones terapéuticas. De acuerdo con esta perspectiva, el juego patológico ha cambiado de categoría en la última edición del DSM 5, pasando de la categoría de *Trastornos de control de impulsos* a la categoría de adicciones comportamentales (Edition, 2013). Otros autores, en cambio, abogan por un marco conceptual más amplio, que coloca los ICD y los comportamientos relacionados dentro de la categoría de psicopatologías desinhibitorias (Okai et al., 2011).

2.1.2. Aspectos clínicos

Bajo la categoría diagnóstica de TCI en la EP, se engloban el juego patológico (JP), la compra compulsiva (CC), la ingesta compulsiva (IngC) y la hipersexualidad patológica

(HS) (Voon et al., 2006). Otras conductas impulsivo-compulsivas (CIC) relacionadas incluyen el punding, definido como una intensa fascinación por actividades o movimientos sin finalidad (Evans et al., 2004), el hobbyismo cuando la acción es por una actividad concreta (pintar, tocar un instrumento musical etc.), el walkabout, vagabundeo excesivo y sin rumbo (Giovannoni et al., 2000) y el hoarding o trastorno por acumulación o disosofobia que conlleva el acopio de gran número de elementos de poco o ningún valor objetivo (O'Sullivan et al., 2010). El Síndrome de Disregulación Dopaminérgica (SDD) se caracteriza por un uso compulsivo de la medicación dopaminérgica (mayoritariamente de tratamientos de elevada potencia y rápido efecto, como la levodopa o la apomorfina subcutánea) asemejándose a la adicción a las drogas recreativas (Dagher and Robbins, 2009). El enlace biológico entre estas conductas y el TCI se sustenta en una alteración de la regulación de las vías de recompensa en la red mesocorticolímbica (Evans et al., 2006).

Como se deriva de la definición, este comportamiento maladaptativo, que conlleva una incapacidad para controlar los impulsos, produce una importante disfunción en aspectos sociales, laborales y financieros. De hecho, estas conductas pueden causar consecuencias desastrosas como pérdida de empleo, ruina financiera, divorcio y otros problemas familiares, aumento de riesgos para la salud (incluyendo el suicidio), etc. (Bharmal et al., 2010; Voon et al., 2011a) siendo difíciles de afrontar una vez desarrolladas, ya que estos pacientes mienten a miembros de la familia, personal médico u otros, tratando de superar cualquier obstáculo con el fin de realizar la conducta anormal.

2.1.3. Métodos diagnósticos

La evidencia muestra que los TCI en la EP continúan siendo poco reconocidos y escasamente tratados en la práctica clínica (Phu et al., 2014; Weintraub et al., 2006). Esto se debe a un conjunto de hechos causales: el infrecuente cribado de este trastorno en años previos, así como el hecho de que los pacientes o los familiares no lo expliquen ya sea por vergüenza, por minimizarlo o por no sospechar su asociación con la terapia dopaminérgica. En este aspecto, un estudio mostró correlación entre la gravedad del TCI y la alexitimia (dificultad para describir emociones), lo que podría

ayudar a explicar la falta de notificación de síntomas de TCI por parte de los pacientes (Goerlich-Dobre et al., 2014). Un problema frecuente en la práctica clínica es que el grado de concordancia de la sintomatología entre el paciente y el informador no es alto (Lim et al., 2011), y a pesar de no encontrar una direccionalidad en los desajustes de la información (Papay et al., 2011) sí que se ha reportado una tendencia por parte de los pacientes a minimizar dicha sintomatología (Hirsch et al., 2013).

Se han utilizado varios instrumentos de detección para evaluar el TCI en la EP: *Minnesota Impulsive Disorders Interview* (Christenson et al., 1994), *Structured Clinical Interview for Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders (SCIDOCSD)* (du Toit et al., 2001), *la escala Ardouin* (Ardouin et al., 2009), *Parkinson's Impulse Control Scale* (Okai et al., 2016), aunque el más comúnmente utilizado, validado y traducido a numerosos idiomas, es el *Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease (QUIP)* (Weintraub et al., 2009a) así como la escala de gravedad asociada a éste, *Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale (QUIP-RS)* (Weintraub et al., 2012), con la posibilidad de ser autoadministrada o realizada por el evaluador. En este sentido, un trabajo reciente ha analizado la utilidad y propiedades clinimétricas de las diferentes escalas utilizadas en la literatura para la detección y gradación de la gravedad de estos trastornos, recomendando para el screening de los mismos (excepto para el SDD) la escala QUIP y QUIP-RS, y para la valoración de su gravedad las escalas de QUIP-RS y la escala *Ardouin Scale of Behavior in Parkinson's Disease* (Evans et al., 2019).

2.2. Epidemiología del TCI en la EP y conductas relacionadas

Uno de las primeras descripciones de una serie de casos de TCI en pacientes con EP incluyó 9 pacientes (0,5% de la muestra) con JP documentado (Driver-Dunckley et al., 2003). Posteriormente, varios estudios transversales mostraron prevalencias estimadas variables, aunque sugiriendo que la frecuencia de los TCI aumentaba en los pacientes con EP con respecto a la población general (Callesen et al., 2013; Voon et al., 2006; Weintraub et al., 2006). En el estudio DOMINION, se aplicó una entrevista semiestructurada así como una escala de valoración o criterios diagnósticos formales para estimar la frecuencia de los 4 TCI principales en 3090 pacientes con EP

medicados de 46 centros especializados en trastornos del movimiento (EEUU y Canadá). Uno o más TCI fueron identificados en 13.6% pacientes (JP en 5.0%, HS en 3.5%, CC en 5.7% e IngC en 4.3%); 3.9% de los participantes mostraron 2 o más categorías de TCI (Weintraub et al., 2010a). En la cohorte ICARUS la prevalencia en la visita inicial, al año y a los 2 años de seguimiento utilizando el test *Minnesota Impulsive Disorders Interview* fue del 28,6%, 29,3% y 26,5%, respectivamente; mientras que aplicando el test de QUIP a la misma cohorte, la prevalencia aumentaba al 34,2%, 34,8% y 32,1% (Antonini et al., 2017). En este sentido, varios estudios han demostrado que con la utilización de herramientas de diagnóstico específicas y validadas para la detección de este trastorno como el test de QUIP (Weintraub et al., 2009) y su posterior cuantificación mediante el QUIP-RS la prevalencia aumenta a alrededor del 40% (Garcia-Ruiz et al., 2014; Sharma et al., 2015). Un meta-análisis reciente que englobando 14 estudios comparó a 2.371 pacientes con EP frente a 2.168 controles sanos, mostró un OR de 2,07 95%CI [1,26 3,48] en los pacientes con EP para desarrollar cualquier tipo de TCI y de 4,26 95%CI [2,17 8,36] para desarrollar específicamente HS (Molde et al., 2018). La mayor parte de estos datos son fruto de estudios transversales, sin embargo, en un estudio prospectivo de pacientes en tratamiento con agonistas dopaminérgicos seguidos durante 4 años, se describe una incidencia de TCI del 39% (Bastiaens et al., 2013).

Además, los factores culturales pueden influenciar la prevalencia de los TCI en la EP. En 4 estudios asiáticos, 2 de ellos mostraron prevalencias similares o superiores al estudio DOMINION (Corea del Sur y Malasia), con un porcentaje de esta complicación de 10,1% y 24,6% (Lee et al., 2010; Lim et al., 2011), mientras que otros 2 mostraron prevalencias menores (Taiwan y China), con un porcentaje de 5,6% y 3,5% respectivamente (Chiang et al., 2012; Fan et al., 2009). Otros estudios han mostrado similares diferencias poblacionales: en Finlandia 34.8% (Joutsa et al., 2012a), en Dinamarca 35,9% (Callesen et al., 2014), en Brasil 18,4% (Valença et al., 2013), en India 31,6% (Sarathchandran et al., 2013), en Alemania 59.7% (Rohde et al., 2013), en Marruecos 28% (El Otmani et al., 2019), en España 42% (Garcia-Ruiz et al., 2014), en Rusia 23% (Nikitina and Fedorova, 2013), en Australia 15% (Phu et al., 2014), en

Reino Unido 17,8% (Hurt et al., 2014) y en México 25,6% (Rodríguez-Violante et al., 2014).

Con respecto al SDD, se ha descrito una prevalencia del 3-4% (Cilia et al., 2014), mientras que la prevalencia de otros CIC ha sido más discutida debido a la falta de criterios diagnósticos universalmente aceptados (Evans et al., 2004; Miyasaki et al., 2007).

2.3. Factores de riesgo

2.3.1. Factores psicosociales y comorbilidad psiquiátrica

Se han asociado varias variables psicobiológicas al desarrollo del TCI en diversos estudios (Figura 4) incluyendo factores demográficos, clínicos y premórbidos como (i) historia personal o familiar de abuso de sustancias, ludopatía, trastorno bipolar o episodios maníacos (ii) una personalidad con mayor tendencia impulsiva o a la búsqueda de novedad, (iii) pacientes jóvenes, (iv) varones, (v) EP de inicio precoz, (vi) estado civil soltero y (vii) fumador de cigarrillos en el pasado o actualmente (Lopez et al., 2017; Valença et al., 2013; Voon and Fox, 2007; Willis et al., 2013). En el estudio DOMINION, vivir en Estados Unidos se correlacionó con el desarrollo de TCI, en comparación con vivir en Canadá, sugiriendo que los factores medioambientales pueden jugar un papel en el desarrollo de TCI en EP (Weintraub et al., 2010a). Además, a pesar de que la frecuencia total de TCI fue similar para ambos sexos, el subtipo de HS fue el más prevalente entre los hombres mientras que la CC y la IngC fueron los más prevalentes entre las mujeres.

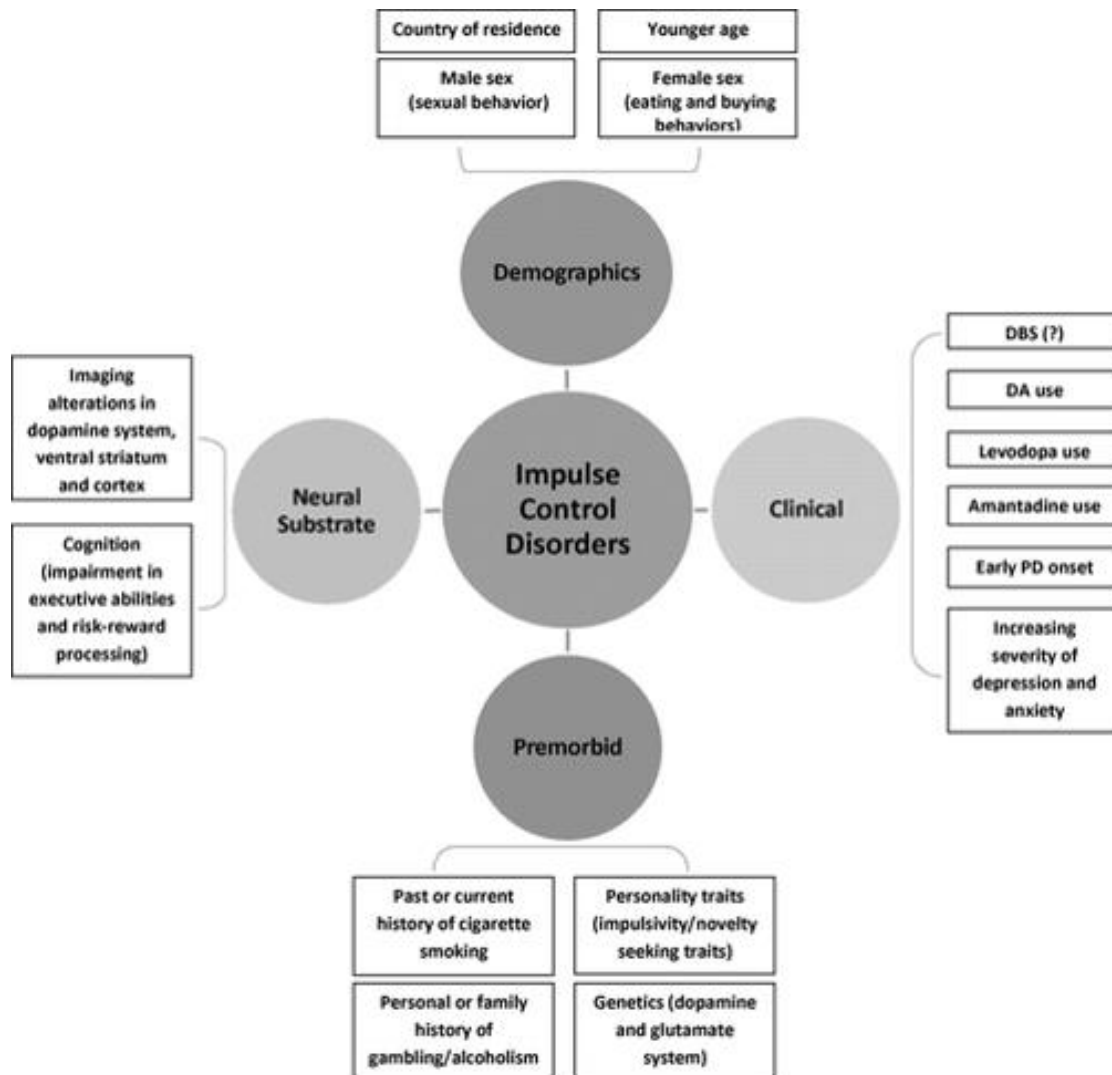


Figura 4. Factores de riesgo para TCI y conductas relacionadas en EP (Weintraub et al., 2015a)

En lo que respecta a la comorbilidad psiquiátrica, un estudio casos-control mostró que en pacientes reclutados en el estudio DOMINION, éstos mostraban significativamente mayor depresión y ansiedad (estado y rasgo); trastorno obsesivo-compulsivo (TOC); búsqueda de novedad y síntomas de impulsividad (Voon et al., 2011b). Otros estudios también han mostrado asociación entre TCI y sintomatología depresiva (Callesen et al., 2014; Joutsa et al., 2012a; Phu et al., 2014; Voon et al., 2006), ansiedad (Hurt et al., 2014), psicosis (Pontieri et al., 2015), anhedonia (incapacidad para experimentar placer) (Pettorruso et al., 2014) y alexitimia (Goerlich-Dobre et al., 2014). Un meta-análisis reciente corroboró la asociación de

los pacientes con EP y TCI con tasas más elevadas de depresión, ansiedad, anhedonia e impulsividad (Martini et al., 2018). Resulta interesante que un estudio reciente ha matizado que la severidad de la impulsividad en los pacientes con EP no se asocia con la prevalencia de TCI, aunque sí con la gravedad del trastorno (Marín-Lahoz et al., 2018).

Asimismo, también se ha descrito una mayor prevalencia de trastornos del sueño en estos pacientes, incluyendo una peor eficiencia de sueño, hipersomnia diurna y SPI. Varios trabajos también han mostrado una asociación entre síntomas de TCI y TCSREM, no pudiendo explicarse por diferencias en el uso de agonistas dopaminérgicos (AgD) u otros correlatos clínico-demográficos (Fantini et al., 2015, 2018; Mariani et al., 2019). Sin embargo, en este aspecto existen resultados contradictorios, ya que un estudio longitudinal reciente asoció el desarrollo de TCI con el uso de AgD, con las complicaciones motoras y con la apatía, pero no con el TCSREM (Baig et al., 2019).

En resumen, los TCI en la EP se asocian con múltiples síntomas psiquiátricos incluyendo síntomas afectivos y ansiedad, elevada obsesividad, búsqueda de novedad, impulsividad y trastornos del sueño aunque la dirección de la causalidad detrás de estas asociaciones es incierta.

Estudios de neuroimagen y conductuales encuentran anomalías en las mismas áreas cerebrales del sistema mesocorticolímbico en pacientes con EP con apatía o TCI (Bechara et al., 2000; van Eimeren et al., 2010; Gatto and Aldinio, 2019; Robert et al., 2014), por lo que, se ha argumentado que la apatía y el TCI podrían ser los extremos de un continuo conductual hipodopaminérgico-hiperdopaminérgico (Figura 5) (Castrìoto et al., 2016; Leroi et al., 2012; Sierra et al., 2015).

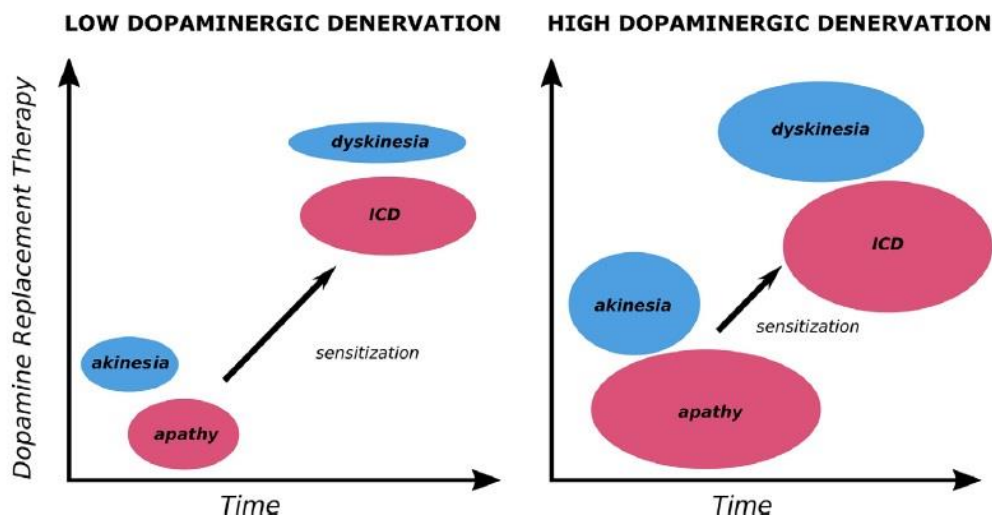


Figura 5. La apatía y el TCI, como la acinesia y discinesia, se encuentran en los extremos opuestos del tono dopaminérgico. El tratamiento pulsátil dopaminérgico induce la sensibilización del estriado ventral límbico y del estriado dorsal motor. Tal sensibilización conduce a un cambio, desde un punto de vista comportamental, de la apatía al TCI y, desde el punto de vista del motor, de la acinesia a la discinesia. Mayores grados de denervación dopaminérgica se asocian con apatía y acinesia más severa y, una vez que se inicia el tratamiento dopaminérgico, se reduce el umbral al desarrollo de TCI y discinesias, como se muestra en el gráfico de la derecha (Castrìoti et al., 2016).

En este aspecto, resulta interesante el hallazgo en varios estudios, de una asociación entre la presencia de apatía y el desarrollo de TCI en pacientes con EP (Antonini et al., 2017; Baig et al., 2019), pudiendo reflejar una disrupción en las vías de la recompensa, lo que podría causar una susceptibilidad al desarrollo de TCI en estos pacientes. Otra posible hipótesis sería que esta observación correspondiese más a una “pseudo-apatía” por la cual, los pacientes perdiesen interés por el resto de actividades en ausencia del estímulo de recompensa. Además no se podría descartar un efecto confusor de otros trastornos afectivos fuertemente asociados a la apatía como son la ansiedad y la depresión (Baig et al., 2019).

Por último, los pacientes con SDD clásicamente desarrollan trastornos del humor cíclicos (manía secundaria a tratamiento dopaminérgico seguido de un estado afectivo disfórico cuando las medicaciones se reducen o suprimen) (Giovannoni et al., 2000; Maier et al., 2014).

2.3.2. Predisposición genética

En estudios genéticos transversales se muestra asociación entre la susceptibilidad a desarrollar TCI en la EP y las variantes DRD3 p.S9G (receptor de dopamina), GRIN2B

c.366C<G (receptor de glutamato) y c.102T>C HTR2A (receptor de serotonina) (Lee et al., 2009b, 2012; Zainal Abidin et al., 2015), aunque estos resultados no han sido consistentemente replicados en otros trabajos (Vallelunga et al., 2012). Un estudio reciente mostró asociación de la variante Ser9Gly DRD3 con alteraciones en la toma de decisiones en condición de incertidumbre en pacientes con EP sin TCI (Rajan et al., 2018). Es de destacar un estudio prospectivo en pacientes diagnosticados de EP *de novo* que empezaron tratamiento dopaminérgico. De estos, el 19% mostraron síntomas de TCI durante el seguimiento. Al añadir al modelo predictivo de TCI los genotipos de las 13 variantes seleccionadas entre genes de receptores dopaminérgicos (DRD2, DRD3), transportador de dopamina (DAT1), enzimas de metabolización dopaminérgica (COMT, DDC), implicación glutamatérgica (GRIN2B), noradrenérgica (ADRA2C), serotoninérgica (SERT, TPH2, HTR2A) y opioide (OPRK1 y OPRM1), se incrementó significativamente la predicción de TCI (AUC = 76%, 95%CI [70%–83%]), comparada con la predicción basada únicamente en variables clínicas (AUC = 65%, 95%CI [58%–73%]) (Kraemmer et al., 2016). El modelo de predicción clínico-genético alcanzó la mayor precisión en pacientes que habían iniciado AgD (AUC = 87%, 95%CI [80%–93%]). Los genotipos opioide (OPRK1), serotoninérgico (HTR2A) y dopaminérgicos (DDC) fueron los factores genéticos predictivos con más peso. En la misma línea, el sistema dopaminérgico también juega un papel crucial en el riesgo de padecer conductas impulsivas en la población general, habiéndose relacionado la ludopatía, el abuso de sustancias, la asunción de riesgo y la búsqueda de novedad con varios polimorfismos del DaT, D1R, D2R, D3R y D4R (Comings and Blum, 2000; Ibáñez et al., 2003; Le Foll et al., 2009). Además un estudio reciente ha confirmado la asociación entre el DAT1 y el OPRM1 con el TCI en la EP, apoyando así la implicación de los sistemas dopaminérgico y opioide en estos trastornos (Cormier-Dequaire et al., 2018).

Por otro lado, se ha mostrado recientemente que pacientes con EP de inicio precoz (por mutaciones genéticas de los genes PRKN y PINK-1) son más susceptibles a desarrollar trastornos psiquiátricos y conductuales, especialmente depresión, ansiedad y TCI (Criscuolo et al., 2006; Ephraty et al., 2007; Morgante et al., 2016; Ricciardi et al., 2014; Vela et al., 2016). En el caso de los pacientes con EP secundarios

a mutaciones en el gen de la parkina, parece justificarse por el mayor grado de denervación dopaminérgica en la SN y VS (Lynch and Fujioka, 2016).

2.3.3. Medicación dopaminérgica

Estudios de casos clínicos y transversales sugieren una asociación entre el uso del tratamiento dopaminérgico, en particular de los AgD, con el desarrollo del TCI en la EP. En el estudio DOMINION, los TCI fueron más frecuentes en pacientes tratados con AgD (17,1%) que en pacientes sin este tratamiento (6,9%). El tratamiento con AgD en la EP se asocia a un riesgo de 2 a 3,5 veces superior de desarrollar un TCI. En cuanto a la comparación entre tipos de AgD, la prevalencia de TCI fue comparable entre sujetos tratados con pramipexol (PMX) y ropinirol (ROP) (17,7% y 15,5%, respectivamente). Estos AgD no-ergóticos son el factor de riesgo más común para el desarrollo del TCI dada su preferencia de selectividad por los receptores D2-like (receptores D2 y D3), que se co-localizan en el sistema mesocorticolímbico, lo cual probablemente explique el mayor riesgo de desarrollo de TCI. En esta misma línea, la *US Food and Drug Administration* ha alertado del desarrollo de TCI como efecto adverso grave del aripiprazol, un antipsicótico que actúa como agonista parcial del receptor D3 (Moore et al., 2014). Si bien existen algunas evidencias de un efecto dosis-respuesta entre el uso de AgD y el TCI (Bastiaens et al., 2013; Pontieri et al., 2015), esto es controvertido (Weintraub et al., 2010a). Por otro lado, estudios recientes muestran que los AgD de acción prolongada, tanto en formulación oral (Rizos et al., 2016), como transdérmica (Antonini et al., 2016; Rizos et al., 2016), o en bomba (Barbosa et al., 2017), podrían estar asociados con un menor riesgo de desarrollo de TCI. Sin embargo, en un estudio no publicado realizado por nuestro grupo en 159 pacientes en 4 hospitales en España (Madrid, País Vasco, Asturias y Galicia) se observó que la incidencia de TCI fue similar entre los diferentes AgD. Rotigotina (RTG) fue más frecuentemente asociada a JP y menos a hobbyismo que PMX y ROP aunque la gravedad de todos los TCI no fue diferente con los distintos AgD (resultados no publicados) (Figura 6).

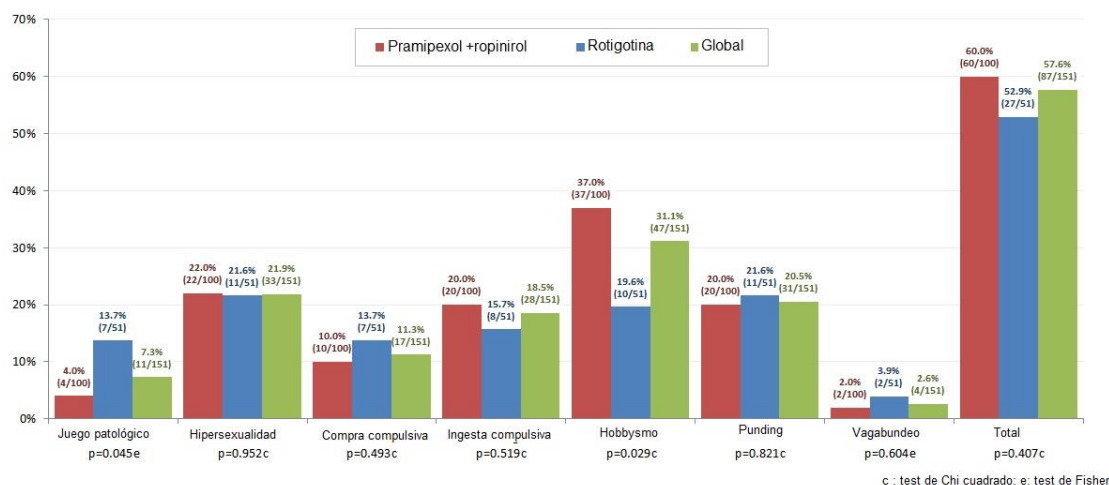


Figura 6. Estudio transversal multicéntrico realizado en 159 pacientes, tratados con Rotigotina vs Pramipexol o Ropinirol durante 2 años. Evaluados mediante la escala de QUIP-RS los TCI/CIC más frecuentes fueron el hobbysmo (31.1%), la hipersexualidad (21.9%), el punding (20.5%), la ingesta (18.5%) y compra compulsivas (11.3%). El juego patológico fue menos frecuente (7.3%) siendo el walkabout y el SDD los más infrecuentes (2.7% ambos). No hubo diferencias significativas en cada subtipo de TCI según el brazo de tratamiento.

El uso de levodopa, sobre todo a dosis altas (Pontieri et al., 2015; Weintraub et al., 2010a) y de amantadina (Walsh and Lang, 2012; Weintraub et al., 2010b) también se han asociado al desarrollo de TCI en la EP, aunque en menor grado que los AgD. Existen asimismo casos de TCI en pacientes en tratamiento con inhibidores específicos de la monoaminoxidasa B (IMAO-B), sobre todo rasagilina (Levy and Lang, 2017; Vitale et al., 2013). Por otro lado, existen datos de que sistemas alternativos de liberación de levodopa, se podrían asociar al TCI en menor medida que la administración oral de levodopa. Como se ha mencionado previamente, las formulaciones de AgD de liberación retardada podrían mostrar menor tasa de TCI que los pacientes con formulaciones clásicas (Rizos et al., 2016). La relación entre la bomba de apomorfina, la bomba de infusión intraduodenal de levodopa y el desarrollo de TCI es controvertida, como se explicará posteriormente, pudiendo comportarse como factor de riesgo para esta complicación o por el contrario, formar parte de su tratamiento.

Por otra parte, el SDD se ha relacionado con el tratamiento dopaminérgico de elevada potencia y rápida acción como la levodopa y la apomorfina, mientras que la relación entre el punding y un tratamiento dopaminérgico específico no está clara. A pesar de

esto, estudios recientes indican la mejoría de este trastorno tras la disminución de AgD y a pesar del incremento compensatorio de levodopa, lo cual sugiere que este trastorno comparte un sustrato biológico similar al TCI (Weintraub and Claassen, 2017).

2.4. Aspectos cognitivos en pacientes con EP y TCI

Existe una gran inconsistencia en la literatura en lo que respecta a los resultados del proceso de toma de decisiones y la disfunción cognitiva asociada en los pacientes con TCI y EP (Djamshidian et al., 2010, 2012; Housden et al., 2010; Leroi et al., 2013; Santangelo et al., 2013a, 2013b; Voon et al., 2010a, 2011c). Algunos estudios muestran que los pacientes con EP y TCI realizan significativamente peor varias tareas de ejecución frontal que los pacientes sin TCI (Biundo et al., 2011, 2015; Djamshidian et al., 2010; Santangelo et al., 2009; Tessitore et al., 2016; Vitale et al., 2011; Voon et al., 2010a; Yoo et al., 2015b), mientras que otros estudios no han podido replicar estos resultados mostrando incluso un mejor funcionamiento cognitivo en aquellos pacientes con EP y TCI (Pineau et al., 2016; Siri et al., 2010, 2015).

En lo que respecta a procesos de aprendizaje de recompensa y castigo, algunos autores muestran una alteración de los mismos en este tipo de pacientes con EP (Djamshidian et al., 2010; Voon et al., 2017a), mientras que otros no muestran diferencias (Djamshidian et al., 2011). El test más utilizado en la valoración neuropsicológica de la recompensa en EP es el Iowa Gambling Task (IGT) o Juego de Azar de Iowa (Bechara et al., 1994; Pagonabarraga et al., 2007; Poletti et al., 2011), en el que también existen resultados heterogéneos a favor (Rossi et al., 2010) o en contra (Biars et al., 2018; Pineau et al., 2016) de una mayor alteración de la toma de decisiones en los EP con TCI.

Por otro lado, otro problema aún sin resolver y que requiere de mayor investigación, es el tipo de funciones cognitivas alteradas en estos pacientes. En este sentido, entre los estudios que muestran una asociación entre el TCI y alguna disfunción cognitiva, destaca una disfunción de la inhibición (Vitale et al., 2011; Yoo et al., 2015b), generatividad (Santangelo et al., 2009; Tessitore et al., 2016), flexibilidad cognitiva (Biundo et al., 2011, 2015; Santangelo et al., 2009; Tessitore et al., 2016; Vitale et al.,

2011; Voon et al., 2010a), planificación espacial (Vitale et al., 2011), pensamiento abstracto/formación conceptual (Santangelo et al., 2009; Tessitore et al., 2016; Vitale et al., 2011), razonamiento (Santangelo et al., 2009; Tessitore et al., 2016) y memoria (Djamshidian et al., 2010; Santangelo et al., 2009; Tessitore et al., 2016; Vitale et al., 2011; Voon et al., 2010a) (Tabla 1). Además, un meta-análisis reciente que englobó 34 estudios concluyó a favor de una asociación significativa entre el TCI y una disfunción en pensamiento abstracto/formación conceptual, flexibilidad cognitiva, habilidades visuoespaciales y toma de decisiones, sugiriendo que los pacientes con EP bajo tratamiento dopaminérgico que presentan mayor afectación de funciones frontales específicas son más vulnerables a desarrollar TCI (Santangelo y Barone 2017). Otro metaanálisis de 25 trabajos evidenció una afectación de la toma de decisiones influenciada por recompensa y de tareas de flexibilidad cognitiva, así como mayores tasas de comorbilidad psiquiátrica (Martini et al., 2018). Por todo esto, los autores de un estudio reciente abogan por la necesidad de ampliar el aspecto neurocognitivo del estudio de pacientes con TCI implementando tanto diseños y modelos neuropsicológicos que puedan incluir el aspecto multidimensional de este trastorno así como el estudio mediante RMf con diferentes tareas cognitivas de cara a catalogar y especificar correctamente los diversos déficits (Meyer et al., 2019).

Tabla 1. Características cognitivo-conductuales en los pacientes con EP y TCI

Estudio	Población	Instrumentos de valoración	Hallazgos relevantes
(Bentivoglio et al., 2013)	EP-TCI EP-noTCI	BIS, IGT	EP-TCI: ↑ rasgo de impulsividad, tendencia a mayor pérdida monetaria y elecciones más arriesgadas
(Biars et al., 2018)	EP-TCI EP-noTCI	IGT	No diferencias
(Biundo et al., 2011)	EP-TCI EP-noTCI CS	MMSE, FAB, fluencia verbal (semántica y fonémica), <i>Digit span</i> , Test de Corsi, test de razonamiento abstracto verbal, TMT-A y B, Figura Compleja de Rey, Matrices de Raven y Stroop	EP-TCI: enlentecimiento de la realización de TMT B-A
(Cera et al., 2014)	EP-TCI EP-JP EP-noTCI	Stroop, variante emocional del Stroop y tarea de ganancia monetaria bajo tratamiento	Inicialmente no diferencias entre grupos. Tras tratamiento con amantadina mejoría en los EP-JP en elecciones de riesgo en tarea de ganancia y empeoramiento en palabras positivas en Stroop emocional
(Claassen et al., 2011)	EP-TCI EP-noTCI	BART <i>on/off</i> tratamiento	AgD aumenta la toma de riesgo solo en pacientes con TCI
(Djamshidian et al., 2010)	EP-TCI EP-noTCI CS	Memoria de trabajo, aprendizaje y tareas de juego <i>on/off</i> medicación	EP-TCI > EP-noTCI: ↑ deterioro en memoria de trabajo, ↑ aprendizaje por feedback positivo en off
(Djamshidian et al., 2011)	EP-CIC EP-noCIC CS	Test Stroop <i>on/off</i> tratamiento	No diferencias
(Djamshidian et al., 2012)	EP-TCI EP-noTCI CS, JP, adictos a sustancias no EP	<i>Beads Task</i> y tarea de memoria de trabajo	Todos los EP: ↑ elecciones impulsivas e irracionales EP-TCI: ↑ impulsividad refleja similar a adictos a sustancias no EP
(Erga et al., 2017)	EP CS	MMSE, Stroop, fluencia semántica, <i>California Verbal Learning Test II</i> , subtests de siluetas y cubos y VOSP	No asociación de CIC con evaluación cognitiva
(Fumagalli et al., 2015)	EP-JP EP-noTCI	Tarea de toma de decisión económica en pacientes con ECP	EP-JP ↑ estrategias de toma de riesgo
(Housden et al., 2010)	EP-TCI EP-noTCI CS	DDT y tarea de atribución de relevancia	EP-TCI > EP-noTCI: ↑ descuento por demora, ↑ aprendizaje con ganancia
(Leroi et al., 2013)	EP-TCI EP-noTCI CS	DDT	EP-TCI: ↑ elección impulsiva en on

(Mack et al., 2013)	EP-TCI EP-noTCI	<i>Beck Cognitive Insight Scale</i> , HVLt-R, Digit Span, TMT, Fluencia verbal, <i>Disexecutive Questionnaire</i> y el Cuestionario Revisado Everyday Memory	No diferencias
(Pettorruso et al., 2014)	EP-JP EP-TCI EP-noTCI	MMSE, FAB, HADS, BIS, <i>Snaith-Hamilton Pleasure Scale</i>	EP-JP: ↑ anhedonia, ↑ BIS, dsifunción frontal más severa
(Pineau et al., 2016)	EP-TCI EP-noTCI	Tests ejecutivos: <i>Conner's Performance Test</i> , <i>Modified Wisconsin Card Sorting Test</i> , TMT y fluencia fonémica. Tarea de juego.	No diferencias ejecutivas. No diferencias en tarea de juego.
(Piray et al., 2014)	EP-TCI EP-noTCI CS	Aprendizaje basado en acción y estímulo de recompensa y castigo	EP-TCI: ↓ aprendizaje de errores predictivos negativos en valores de estímulos
(Pontieri et al., 2015)	EP-JP EP-TCI EP-noTCI	MMSE, Figura Compleja de Rey, Fluencia Verbal (fonémica y semántica), <i>Wisconsin Card Sorting Test</i> , Stroop.	EP-JP: ↑ ansiedad y depresión No diferencias cognitivas.
(Ricciardi et al)	EP-TCI EP-noTCI CS	<i>Intentional Binding Task</i> , SSRT, <i>Marble Task</i> , BART	EP-TCI: ↑ Intentional Binding Task
(Rossi et al., 2010)	EP-JP EP-noTCI	IGT, <i>Game of Dice</i> , Tarea de Inversión	EP-JP > EP-noTCI: peor puntuación en IGT
(Santangelo et al., 2009)	EP-JP EP-noTCI	FAB, fluencia, TMT A y B	EP-JP > EP-noTCI ↑ deterioro en FAB
(Vitale et al., 2011)	EP-TCI EP-noTCI	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i> , Figura Compleja de Rey, TMT A y B, Stroop, HADS	EP-TCI > EP-noTCI: ↑ deterioro en planificación espacial y tareas de flexibilidad cognitiva
(Voon et al., 2007)	EP-JP EP-noTCI	MMSE, FAB, BIS y escala de búsqueda de novedad de la Temperament and Character Inventory	EP-JP: ↑ búsqueda de novedad, ↓ planificación en BIS
(Voon et al., 2010a)	EP-TCI EP-noTCI CS	Tarea de descuento experimental on/off AgD	EP-TCI > EP-noTCI: con AgD ↑ elección impulsiva, aumento del tiempo de reacción, ↑ deterioro en memoria de trabajo
(Voon et al., 2010b)	EP-TCI EP-noTCI CS	AgD on/off con tarea de ganancia/pérdida	EP-TCI > EP-noTCI: ↑ aprendizaje con ganancia en on AgD

Abreviaturas: EP-TCI, pacientes con EP y trastorno de control de impulsos; EP-noTCI, pacientes con EP sin TCI; CS, controles sanos; EP-CIC, pacientes con EP y conductas impulsivo-compulsivas; EP-JP, pacientes con EP con juego patológico; BIS, escala de impulsividad de Barratt; IGT, *Iowa Gambling Task*; MMSE, *Mini-Mental State Examination*; FAB, *Frontal Assessment Battery*; TMT, *Trail Making Test*; BART, *Balloon Analogue Risk Task*; ECP, estimulación cerebral profunda; VOSP, *Visual Object and Space*

Perception Battery; DDT, Delay Discounting Task; HVLt-R, Hopkins Verbal Learning Test-Revised; SSRT, Stop Signal Reaction Time

2.5. Tratamiento en pacientes con EP y TCI

Existe una notable escasez de evidencia de calidad para guiar el manejo terapéutico del TCI en la EP (Rektorova, 2019; Samuel et al., 2015). De hecho, destacan solo dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados que han evaluado diferentes fármacos, mientras que el resto de la evidencia disponible es en gran parte experimental. Dado el importante papel de los AgD en inducir o desencadenar el TCI, generalmente la primera medida farmacológica es reducir la dosis de los AgD orales. La retirada de AgD puede resolver el problema, y en una proporción de pacientes, la reducción de la dosis de AgD eliminará con éxito el trastorno sin necesidad de suprimirlo completamente. Se desconoce por qué algunos pacientes responden a la simple reducción de dosis mientras que otros requieren la retirada completa del tratamiento y los estudios apuntan a que el porcentaje de pacientes que persiste con los síntomas del TCI a pesar de la supresión de AgD no es despreciable (Lee et al., 2018; Samuel et al., 2015).

La reducción de AgD o la supresión puede complicarse por dos motivos clínicamente diferentes:

- (i) Empeoramiento motor
- (ii) Por el *Síndrome de retirada de agonistas dopaminérgicos (SRAD)*, experimentado por muchos pacientes con EP y TCI al suprimir el tratamiento con AgD, y que comparte las características psiquiátricas y físicas con el síndrome de abstinencia experimentado en el contexto de abuso de sustancias (Rabinak and Nirenberg, 2010). Los síntomas pueden ser lo suficientemente severos como para requerir la reintroducción del AgD a pesar del riesgo de continuidad de la sintomatología del TCI.

En el primero de los supuestos, es decir, si el paciente empeorase a nivel motor, se tendrían que incrementar otros fármacos dopaminérgicos como levodopa, inhibidores de la catecol-o-metiltransferasa (ICOMT) o Inhibidores de la

monoaminoxidasa (IMAO) (Evans et al., 2009; Lyons et al., 2010; Macphee et al., 2013). En los casos en los que se requiriese añadir medicaciones anti-parkinsonianas para optimizar el control motor, se debe tener en consideración el potencial de estos tratamientos para inducir TCI. No existe una evidencia clara de asociación entre TCI con el uso de anticolinérgicos o ICOMT y escasos estudios han reportado asociación entre el desarrollo de TCI y el tratamiento con IMAOs, salvo los casos clínicos previamente mencionados relacionados con rasagilina (Riley, 2002; Vitale et al., 2013). El papel de la amantadina aliviando o induciendo el TCI no está claro debido a la controversia de los escasos datos publicados (Thomas et al., 2010; Walsh and Lang, 2012; Weintraub et al., 2010b), ya que a pesar de que un estudio cruzado de 17 pacientes, controlado con placebo pareció demostrar el beneficio de la amantadina en pacientes con JP y EP (Thomas et al., 2010), posteriormente en otro estudio realizado con 420 pacientes con TCI, la amantadina se asoció con un mayor número de casos de TCI (Weintraub et al., 2010b, 2010a).

En el segundo supuesto, aproximadamente un tercio de los pacientes con TCI a los que se intenta disminuir el tratamiento con AgD desarrollarán SRAD, lo cual dificulta o imposibilita la reducción de éste (Bastiaens et al., 2013; Cunnington et al., 2012; Pondal et al., 2013; Rabinak and Nirenberg, 2010). Este síndrome no mejora con la sustitución de los AgD por levodopa o con la adición de otras medicaciones dopaminérgicas como IMAOs, ICOMT... Los síntomas de SRAD incluyen: ansiedad, ataques de pánico, fobia social y agorafobia, irritabilidad, depresión, disforia, diaforesis, fatiga, dolor, náuseas y vómitos, hipotensión ortostática, ansia de drogas e ideación suicida. No existen tratamientos efectivos para el SRAD; en algunos casos disminuye con el tiempo, mientras que en otros obliga a reintroducir el agente causal a la menor dosis posible (Samuel et al., 2015). Es de destacar que un estudio reciente comparó los síntomas conductuales y neuropsiquiátricos en una población de 50 pacientes con EP y TCI (medido mediante la escala *Minnesota Impulsive Disorders Interview*) tratada con AgD antes y 12 semanas después de la sustitución de estos AgD por una dosis equivalente de levodopa/carbidopa de liberación prolongada. Además de una alta tasa de abandono (32%), se observó que el reemplazo de AgD no se pudo realizar en 11% de los pacientes con EP y TCI debido a síntomas motores o no

motores con mala respuesta al cambio de tratamiento. Además, el 5.3% de los pacientes desarrolló sintomatología compatible con el SRAD. Del resto de pacientes, a pesar de que la gravedad en la puntuación de la escala *Minnesota Impulsive Disorders Interview* se redujo a la mitad, la Escala de Mejoría Clínica a las 4 y a las 12 semanas en estos pacientes mejoró solo hasta un 23% y 40%, respectivamente (Lee et al., 2018).

Aunque algunos expertos proponen el uso de neurolépticos en el manejo del TCI refractario, no existe evidencia probada que indique que la adición de estos u otros medicamentos psicotrópicos (p. ej., antidepresivos, ansiolíticos, anticonvulsivos) sin una reducción concomitante de la medicación antiparkinsoniana, sea efectiva para resolver el TCI. En pacientes impulsivos no parkinsonianos, la olanzapina no ha demostrado una mejoría de las conductas impulsivas (McElroy et al., 2008) y, como se ha mencionado previamente, el aripiprazol puede incluso empeorarlas (Smith et al., 2011). La evidencia a favor del uso de la quetiapina o clozapina en estas conductas también es limitada (Klos et al., 2005; Rotondo et al., 2010; Sevincok et al., 2007), aunque existen casos de mejoría del trastorno sin reducción de AgD (Sevincok et al., 2007). Además de esto, estudios de casos clínicos han mostrado resultados heterogéneos y conflictivos con respecto a una variedad de fármacos, incluyendo inhibidores de la recaptación de serotonina (Ye et al., 2014) o noradrenalina (Warner et al., 2018), antidepresivos (bupropion) (Dannon et al., 2005), estabilizadores del ánimo (Hicks et al., 2011), fármacos antiepilépticos como zonisamida (Bermejo et al., 2010), o antagonistas opioides como naltrexona (Papay et al., 2014; Weintraub et al., 2015b).

Otra aproximación terapéutica recientemente planteada y previamente mencionada, es sustituir la pulsatilidad inherente a la medicación oral por una liberación sostenida mediante diferentes estrategias que incluirían el parche transdérmico de RTG (Antonini et al., 2016; Rizos et al., 2016), apomorfina en bomba de perfusión continua (Todorova and Ray Chaudhuri, 2013; Todorova et al., 2015) o la infusión continua de levodopa intraduodenal (Catalán et al., 2017; Salomone et al., 2015) aunque la evidencia aún es escasa y los datos en algunos casos controvertidos. En concreto, la

relación entre la bomba de apomorfina y el TCI es discutida. Un estudio retrospectivo realizado en 82 pacientes bajo tratamiento con infusión crónica de apomorfina mostró que únicamente un paciente desarrolló HS (8%) en 20 meses de seguimiento (García Ruiz et al., 2008). Otro trabajo mostró mejoras en la gravedad del TCI (medido según escala de QUIP) tras la instauración de este tratamiento (Fasano et al., 2012). Sin embargo, un estudio prospectivo posterior mostró una incidencia de 4 casos de novo en 43 pacientes tratados durante 6 meses de seguimiento (Martinez-Martin et al., 2015). Otros estudios preliminares sugieren la posibilidad de menor tasa de desarrollo de TCI y/o la atenuación de TCI preexistentes en pacientes con EP moderado o avanzado bajo tratamiento con infusión de apomorfina (Todorova et al., 2013, 2015). También se discute la estrategia teórica de utilización de infusión intraduodenal de levodopa (Duodopa®) para mejorar las complicaciones conductuales. Un trabajo previo mostró mejoría en 5 de 8 pacientes con complicaciones conductuales tras pasar de vía oral a tratamiento con infusión continua de levodopa intraduodenal (Catalán et al., 2013) y otro estudio más reciente del mismo grupo mostró un 64.4% de reducción en la escala de QUIP-RS tras la instauración de bomba de Duodopa® (Catalan et al., 2018). Otras investigaciones han mostrado resultados similares, sugiriendo un papel en la patogenia de esta complicación, de la pulsatilidad de la estimulación de los receptores dopaminérgicos (Gerschlager and Bloem, 2009).

Por otra parte, existe un considerable interés en dilucidar el papel de la ECP con respecto a las conductas impulsivas en la EP. La relación entre el tratamiento quirúrgico mediante ECP y el TCI es complejo y controvertido (Broen et al., 2011; Jahanshahi et al., 2015; Kasemsuk et al., 2017; Rodriguez-Oroz et al., 2011; Rossi et al., 2015, 2017). La ECP se ha mostrado efectiva reduciendo los síntomas y complicaciones motoras en la EP (Deuschl et al., 2006; Schuepbach et al., 2013; Weaver et al., 2009; Williams et al., 2010). Para ello, se han utilizado tres dianas principales en la ECP en la EP que son el NST, el GPi y el núcleo ventral intermedio del tálamo (VIM), siendo las dos últimas menos utilizadas.

El NST está dividido en varios territorios funcionales pertenecientes a los distintos circuitos de los ganglios basales, de acuerdo con la proyecciones que recibe y de la

actividad neuronal registrada en el núcleo en relación al movimiento (Rodríguez-Oroz et al., 2001). Así, la zona motora es el área dorso-lateral mientras que la parte límbica, relacionada con la recompensa y las emociones, se sitúa en la zona ventral del núcleo (Figura 7). La zona del NST asociada con el TCI en la EP es la límbico-ventral, tanto en la observación clínica como en la fisiológica.

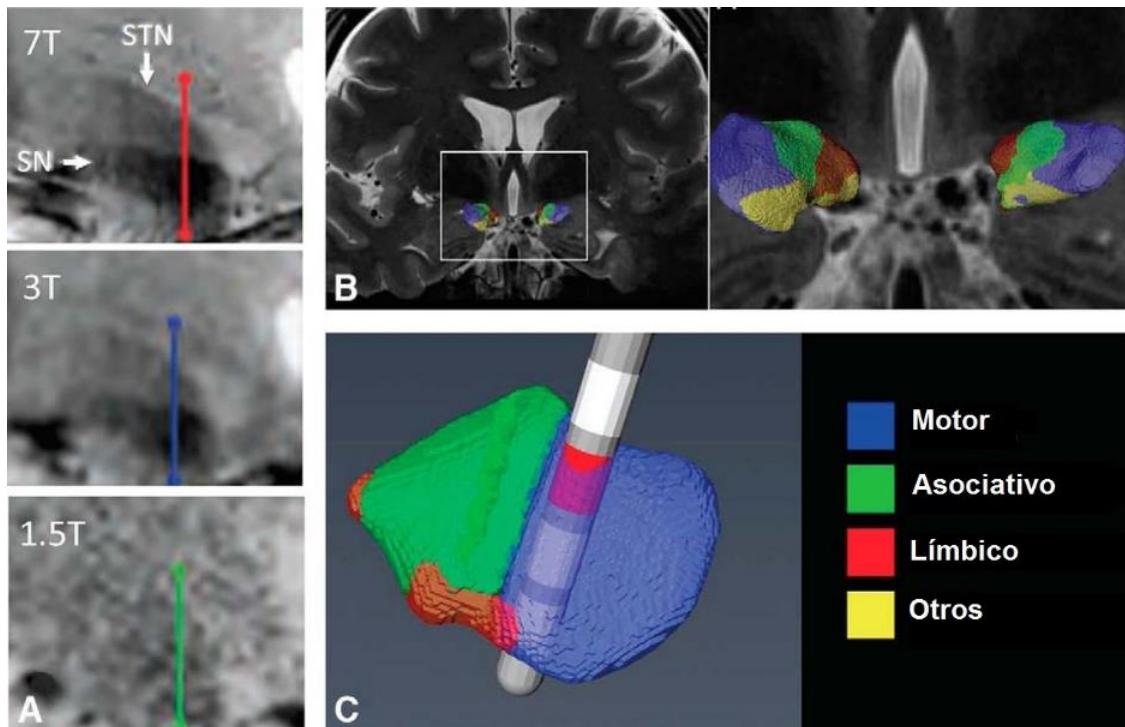


Figura 7. Subdivisión del NST basado en la tractografía. A | Imágenes en T2* Coronal obtenidas a 7.0 T, 3.0 T y 1.5 T. B | Imágenes coronales que muestran la conectividad del NST con áreas corticales límbicas (rojo), asociativas (verde), motoras (azul) y resto de áreas corticales (amarillo). C | Vista oblicua del NST con un electrodo de ECP superpuesto y un contacto activo implantado en el territorio motor. (Cho et al., 2010; Plantinga et al., 2014, 2018)

Existe controversia sobre el efecto de la ECP del NST con respecto al TCI. Algunos estudios muestran que la ECP del NST bilateral en pacientes con EP afecta de manera negativa a los procesos cognitivos de toma de decisiones en la fase de postoperatorio agudo (Ballanger et al., 2009), mientras que otros, observan que estos mejoran o no se afectan (Boller et al., 2014; Brandt et al., 2015). La ECP del NST también se ha identificado como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ingesta compulsiva (Amami et al., 2015; Pallanti et al., 2010), para inducir punding y/o para agravar un TCI previo (Hälbig et al., 2009). La hipersexualidad también se ha asociado con ECP del NST (Doshi and Bhargava, 2008). Sin embargo, algunos TCI se pueden

resolver o mejorar tras la cirugía si la mejoría motora permite una reducción marcada en la dosis de fármacos dopaminérgicos (Amami et al., 2015; Broen et al., 2011). El seguimiento a largo plazo de pacientes tratados con ECP del NST mostró que los TCI y el SDD pre-cirugía desapareció en la mayor parte de los pacientes (Amami et al., 2015; Cilia et al., 2014). La aparición de nuevos TCI es rara y transitoria a excepción de la ingesta compulsiva (Rossi et al., 2018).

Estudios iniciales de ECP del NST sugirieron que el tratamiento de la EP mediante ECP del NST podría inducir algunas alteraciones del comportamiento (p. ej., manía, agresividad o euforia) (Krack et al., 2001; Kulisevsky et al., 2002; Mandat et al., 2006). Aparte de que estos comportamientos no están actualmente conceptualizados dentro del término de TCI, revisando la descripción de estos y otros casos individuales, no siempre ha sido posible confirmar su relación directa con la ECP (Romito et al., 2002; Sensi et al., 2004; Smeding et al., 2007) y, además, en algunos de estos casos, también existían previamente conductas impulsivas o SDD que fueron declaradas sólo postoperatoriamente (Houeto et al., 2002; Lim et al., 2009). De todas maneras, no ha sido aclarado si los mencionados efectos podrían ser secundarios a la estimulación eléctrica aguda o crónica del propio NST o de las estructuras adyacentes, por ejemplo, la parte no motora (ventral) del NST. En el postoperatorio inmediato, existe una influencia de los efectos de la cirugía (p. ej. edema del procedimiento y del implante), que puede provocar cambios de conducta transitorios (Ardouin et al., 2006; Romito et al., 2002). En este sentido, se requieren de más estudios con información detallada sobre el área de estimulación; lo cual es difícil dado el pequeño tamaño de las estructuras involucradas, el artefacto del electrodo en la RM, el procesamiento requerido en caso de utilizar una fusión TAC-RM, la forma teórica del volumen de tejido activado alrededor del contacto activo y la variedad de parámetros de ECP utilizados.

Además, es importante estimar la prevalencia de las conductas impulsivas y del SDD previamente a la cirugía. Los estudios de prevalencia de estas conductas en los servicios de ECP han mostrado gran disparidad de resultados que varían entre un 16 y un 50%, dependiendo de la definición y evaluaciones diagnósticas utilizadas (Eusebio et al., 2013; Lhommée et al., 2012; Shotbolt et al., 2012). Los estudios más recientes

muestran que prácticamente la mitad de los pacientes presentan alguna alteración conductual incluyendo TCI, SDD, punding o hobbysmo que mejora tras la ECP del NST y la reducción de medicación dopaminérgica (Samuel et al., 2015).

Otro aspecto a tener en cuenta es el manejo del tratamiento dopaminérgico peri-ECP. Inicialmente, en algunos centros se suspendía de manera abrupta, lo que llevó a la descripción de algunos casos de apatía, trastornos del humor o SRAD postoperatorios (Nirenberg, 2013; Thobois et al., 2010), mientras que la reducción o suspensión paulatina ha demostrado mejorar o solventar el TCI en muchos casos sin causar problemas adicionales (Bandini et al., 2007; Knobel et al., 2008; Lhommée et al., 2012; Thobois et al., 2010; Witjas et al., 2005).

Sin embargo, una vez solventadas estas disparidades, los estudios continúan mostrando diferentes conclusiones sobre la evolución del TCI tras la ECP. Un estudio retrospectivo con dos grupos de pacientes con y sin ECP del NST mostró una alta frecuencia de conductas impulsivas en los pacientes sometidos a ECP a pesar de la reducción postquirúrgica de medicación dopaminérgica (Hälbig et al., 2009). En otro estudio realizado en 159 pacientes intervenidos quirúrgicamente, 2 de los 7 pacientes con TCI previo mejoraron, mientras que otros 2 con TCI preexistente desarrollaron además un SDD tras la cirugía y unos pocos desarrollaron también conductas impulsivas postquirúrgicas de novo (Moum et al., 2012). Otro estudio retrospectivo mediante encuesta postal mostró persistencia/empeoramiento de los TCI/SDD previos en 71% de los 21 pacientes intervenidos con TCI preoperatorios (Lim et al., 2009). A este respecto, a la hora de abordar la aparición de TCI en pacientes con EP sometidos a ECP del NST se recomienda comprobar la difusión de la estimulación o si existe una estimulación directa de circuitos límbicos relacionados con NST. Si esta no fuese la causa, se recomienda disminuir o suprimir la dosis de AgD, así como una evaluación psiquiátrica y la valoración de adición de fármacos como quetiapina o clozapina (Rossi et al., 2018).

El TCI en la EP parece estar fuertemente determinado desde el punto de vista biológico por lo que se recomienda un abordaje psicológico de manera coadyuvante a los cambios farmacológicos o a la cirugía. Factores de riesgo como comportamientos

previamente aprendidos (p. ej., JP premórbido) u otros factores psicológicos, pueden contribuir a mantener conductas problemáticas incluso aunque el desencadenante primario se haya eliminado. En este sentido, este abordaje ha mostrado efectividad en el manejo de la ludopatía en la población general (Cowlshaw et al., 2012). Enfoques similares podrían ayudar al manejo de estos problemas en la EP actuando sobre dos objetivos potenciales: primero, buscando reducir la frecuencia o intensidad del comportamiento en sí, y segundo, abordar los procesos psicológicos que se convierten en obstáculos a la hora de reducir o suprimir algunos medicamentos (Okai et al., 2013).

Hasta hace poco, se habían realizado escasos esfuerzos para desarrollar nuevas terapias en este ámbito. Esta situación era en cierta medida atribuible a una percepción de que el problema tenía una solución simple, en otras palabras, que se solventaba reduciendo la terapia dopaminérgica, hecho que como se ha descrito no siempre es posible, pudiendo conllevar además otros problemas. En la última década, sin embargo, los importantes avances en la definición del circuito neural subyacente, el desarrollo de modelos animales, y la mejoría en la metodología de los ensayos clínicos, ha permitido un aumento de la investigación y nuevas hipótesis enfocadas a la búsqueda de objetivos terapéuticos. En general, éstos se han centrado en tres enfoques: (i) nuevos tratamientos coadyuvantes a la terapia actual para tratar los TCI sin reducir el beneficio antiparkinsoniano, (ii) fármacos no dopaminérgicos que proporcionen un beneficio antiparkinsoniano sin inducir TCI, y (iii) nuevos fármacos dopaminérgicos menos ligados al desarrollo de TCI (Huot et al., 2012; Jentsch et al., 1999; Johnston et al., 2010, 2011; Millan et al., 2010; Visanji et al., 2009).

3. FISIOPATOLOGÍA Y NEUROBIOLOGÍA DEL TRASTORNO DE CONTROL DE IMPULSOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

3.1. Anatomía funcional de los ganglios basales

3.1.1. Componentes de los ganglios basales

El término ganglios basales (GB) agrupa una serie de núcleos subcorticales interconectados entre sí, y que forman parte de un sistema distributivo cortico-subcortical organizado anatómicamente y funcionalmente en paralelo. Desde un punto de vista anatómico se subdividen según el eje dorso-ventral en dos grupos:

1. Porción dorsal: comprende el estriado (caudado y putamen), globo pálido (GP, con subdivisiones interna y externa, GPi/GPe), núcleo subtalámico (NST) y sustancia negra (SN) con su SNpc y reticulata (SNr).
2. Porción ventral: sustancia innominada (SI), núcleo basal de Meynert y núcleo accumbens (NAc).

Los GB constan principalmente del estriado, GP, NST y SN asociados a la influencia de otros núcleos tales como el tálamo, núcleo rojo, núcleos cerebelosos y núcleo pedunculopontino, entre otros. El estriado consiste en el núcleo caudado y en el putamen, siendo estos la principal vía de entrada de las áreas corticales a todo el circuito de los GB, a la que posteriormente se ha añadido el NST. Además, la SI se considera una extensión ventral del GP, y debido a la similitud citoarquitectónica e histoquímica entre el estriado y el NAc, éste se considera como la porción ventral del estriado.

3.1.2. Organización funcional de los ganglios basales

A raíz de los trabajos anatómicos y fisiológicos de la década de los años ochenta (Albin et al., 1989; Alexander et al., 1986; Crossman, 1987) se conceptualizó el modelo organizativo de los GB en diversos circuitos, que han sido redefinidos y expandidos posteriormente gracias a los avances en los conocimientos neuroanatómicos, químicos, farmacológicos y electrofisiológicos. Inicialmente, se consideró la existencia de cinco circuitos segregados en paralelo, que unen regiones

corticales concretas con zonas específicas de los GB (Alexander et al., 1986), lo que implica una delimitación anatómica de los núcleos en diferentes áreas funcionales:

1. Circuito motor
2. Circuito óculo-motor
3. Circuito asociativo dorsolateral prefrontal
4. Circuito asociativo orbitofrontal
5. Circuito límbico o cingulado anterior

El concepto más importante consiste en que cada uno de estos circuitos se mantiene segregado en las proyecciones cortico-estriatales, estriato-palidales y pálido-talámicas, retornando al área cortical de origen. Según su función estos circuitos se agrupan en motores (motor y oculomotor), asociativos (dorsolateral prefrontal y orbitofrontal, OFC) y límbico (cingulado anterior) (Figura 8). El circuito cortico-estriato-talamocortical motor une la corteza motora primaria y el área premotora con el estriado dorsal (Groenewegen, 2003), mientras que el circuito asociativo une el dlPFC y el OFC lateral con el núcleo caudado, y el circuito límbico conecta el VS con el vmPFC, el OFC medial, el córtex cingulado anterior (ACC), la amígdala y el hipocampo (Groenewegen and Uylings, 2010). En general, áreas dorsales de los GB están implicadas en la función motora, siendo parte del circuito motor. Sin embargo, áreas más centrales están implicadas en funciones cognitivas tales como el aprendizaje procedimental y la memoria ejecutiva, dentro del circuito asociativo (Jog et al., 1999). Por último, la región ventral de los GB juega un papel fundamental en la recompensa y el refuerzo conductual (Robbins and Everitt, 1996; Schultz, 1997; Wise, 1996), siendo de gran relevancia en el desarrollo de conductas adictivas y en la adquisición de hábitos, dentro del circuito límbico (Koob, 1999; Nestler et al., 1993).

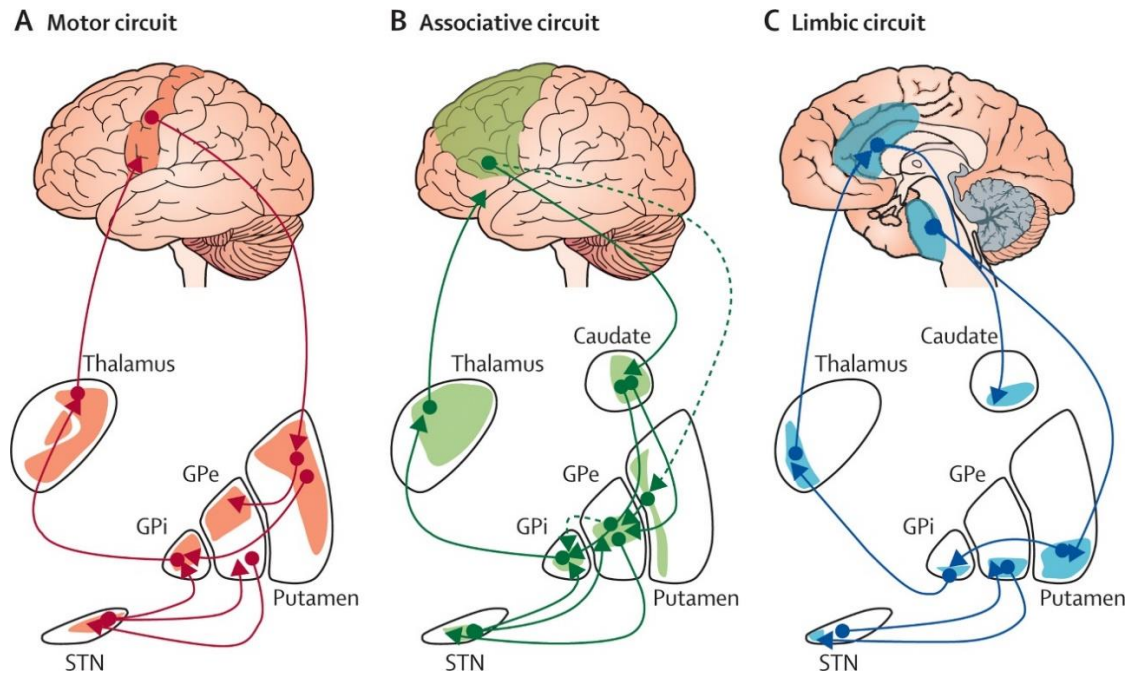


Figura 8. Organización funcional de los GB. Se subdividen anatómica y fisiológicamente en áreas interconectadas que constituyen los circuitos motor (A), asociativo/cognitivo (B) y límbico (C) de acuerdo con sus áreas principales de proyección cortical (Obeso et al., 2008).

El sistema dopaminérgico juega un papel clave en la regulación funcional de los circuitos corticales-GB-corticales, modulando su funcionamiento a través de tres vías principales. La vía nigroestriatal, formada por proyecciones desde el SNpc hasta el estriado dorsal, principalmente hacia el putamen, es esencial para la correcta ejecución de los movimientos, y en menor medida, también en la recompensa y aprendizaje (Haber, 2014; Wise, 2009). En las vías mesocortical y mesolímbica, las neuronas dopaminérgicas del ATV se proyectan a diferentes áreas del cerebro, en particular al área prefrontal (PFC) y a las regiones ventrales del estriado (es decir, NAc), que están involucradas en el refuerzo de comportamientos, comportamientos guiados por recompensa, memoria y atención de trabajo y en menor medida, en la ejecución motriz (Amalric and Koob, 1993; Beninger, 1983; Haber, 2014; Wise, 2004) (Figura 9).

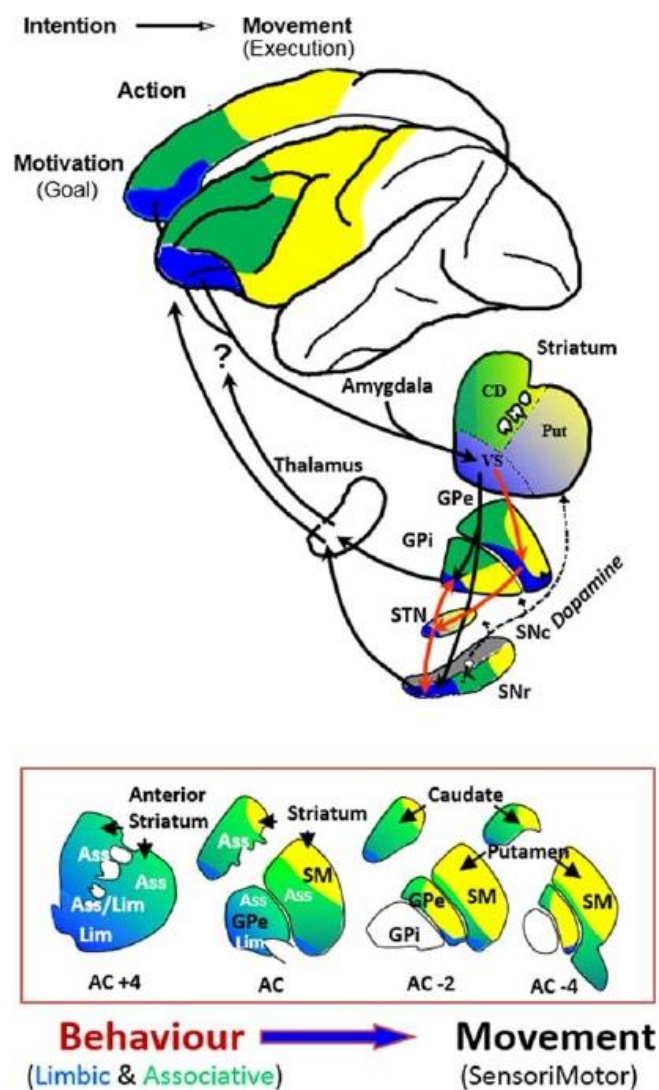


Figura 9. División de los GB y de la corteza frontal en territorios funcionales. Se muestran las funciones en las que interviene cada área cerebral en los diferentes pasos que conducen a un comportamiento dirigido hacia un objetivo: de la intención al movimiento. Este circuito incluye las vías directas (en negro) e indirectas (en rojo) de GB. El signo de interrogación (?) en este circuito indica una potencial vía del circuito motivacional mediante el cual influiría en el circuito cognitivo por retorno de la proyección talámica a la corteza (Tremblay et al., 2015).

Desde cada región cortical, las proyecciones glutamatergicas hacen sinapsis en distintas áreas del estriado (caudado, putamen, NAc). Las neuronas espinosas de mediano tamaño, neuronas de proyección del estriado, establecen sinapsis GABAérgicas con los núcleos que forman el complejo palidal (GPe, GPi y pálido ventral) o la SNr a través de una vía directa monosináptica (estriado-GP o SNr) y una polisináptica (estriado-GPe-NST-GP o SNr). Las neuronas palidales y de la SNr, que

también utilizan ácido gamma-aminobutírico (GABA) como neurotransmisor, proyectan al tálamo y constituyen los núcleos de salida de los GB. El tálamo cierra el circuito al proyectar de nuevo a la corteza de origen, utilizando el glutamato como neurotransmisor.

Debe entenderse que el carácter segregado y específico de estos circuitos es relativo, puesto que existen numerosas sinapsis colaterales, principalmente a nivel del GPe y GPi y un importante grado de convergencia de las proyecciones estriato-palidales. Además, aparte de los circuitos paralelos que atraviesan los GB, deben considerarse varios circuitos “horizontales” o internos que probablemente ejercen una acción moduladora y estabilizadora de la actividad neuronal de los GB, como son (i) el complejo centromedial/parafascicular (CM/Pf)-estriado-GPi-CM/Pf, circuito de feedback positivo; (ii) el CM/Pf-NST-GPi-CM/Pf, circuito de feedback negativo; (iii) STN-GPe-STN, circuito excitatorio-inhibitorio cuyas funciones son un circuito auto-estabilizador; y, por último (iv) el GPe-NST-GPi, un circuito de interconexión abierto, por medio del que el NST induce efectos duales en el GPi (Obeso et al., 2000). Por lo tanto, se debe tener en cuenta que las conexiones cortico-estriatales son más complejas y las interacciones entre los territorios funcionales son amplias. Estos distintos circuitos trabajan de manera conjunta, permitiendo que la ejecución de conductas específicas se mantengan, pero también que se modifiquen de acuerdo a los estímulos internos y externos relevantes (Haber, 2016).

De manera específica, el VS es la región estriatal relacionada con la recompensa. Recibe sus aferencias corticales principales desde el PFC orbital, el córtex insular y el ACC. Estas áreas corticales, especialmente el córtex orbital e insular, reciben información sensorial multimodal, cuya integración es el primer paso fundamental a la hora de predecir y evaluar una recompensa. Aunque también es necesaria la incorporación cognitiva de esa información para desarrollar un plan, y finalmente el control motor para ejecutarlo. Todo esto requiere la coordinación entre los sistemas sensorial, límbico, cognitivo y motor. Hoy día existe abundante literatura que apunta a que la información no solo es procesada mediante estos circuitos paralelos, sino también a través de mecanismos integradores por medio de los cuales la información

puede ser transferida entre los circuitos funcionales (Bar-Gad et al., 2000; Belin and Everitt, 2008; Bevan et al., 1997; Draganski et al., 2008; Haber, 2016).

Tal como se ha descrito previamente existe una gran similitud neurobiológica del TCI en la EP con las adicciones en la población general. En ambas, la función dopaminérgica juega un papel crítico en la mediación de la ganancia y en el refuerzo comportamental mediante la disfunción de la vía mesocorticolímbica, también denominado sistema de recompensa.

3.2. Circuito de la adicción, mesocorticolímbico o sistema de recompensa

Dos vías dopaminérgicas cerebrales relevantes en la mediación de la recompensa y el refuerzo de conductas son la vía mesolímbica y mesocortical, que forman la vía mesocorticolímbica. Estos circuitos son responsables del aprendizaje por recompensa y la toma de decisiones, respectivamente, mientras que una disregulación de esta red subyace a la manifestación de comportamientos impulsivos y compulsivos. La red dopaminérgica mesocorticolímbica vincula regiones corticales y subcorticales clave, especialmente el PFC, el VS, ATV y la amígdala (Figura 10) (Cardinal et al., 2002). Las acciones incentivadas están codificadas por el ATV y se proyectan al VS, más específicamente al NAc, mientras que las acciones aversivas implican además de a los previos, a los núcleos pálido ventral, sustancia negra y amígdala (Maisonnette et al., 1996). La vía mesolímbica que va desde el ATV hasta los GB (VS), es parte esencial del sistema de recompensa del cerebro, aunque también la vía mesocortical y otros sistemas de neurotransmisores (como el sistema opioide, glutamatérgico, GABAérgico, serotoninérgico o adrenérgico) participan en los estímulos relacionados con la recompensa y su procesamiento. Además, la vía mesocortical integra la toma de decisiones relacionadas con la recompensa, coordinando la activación neuronal desde el ATV al VS, amígdala y regiones corticales frontales (especialmente PFC medial) (Beck et al., 2009; Behan et al., 2015; Pujara et al., 2016).

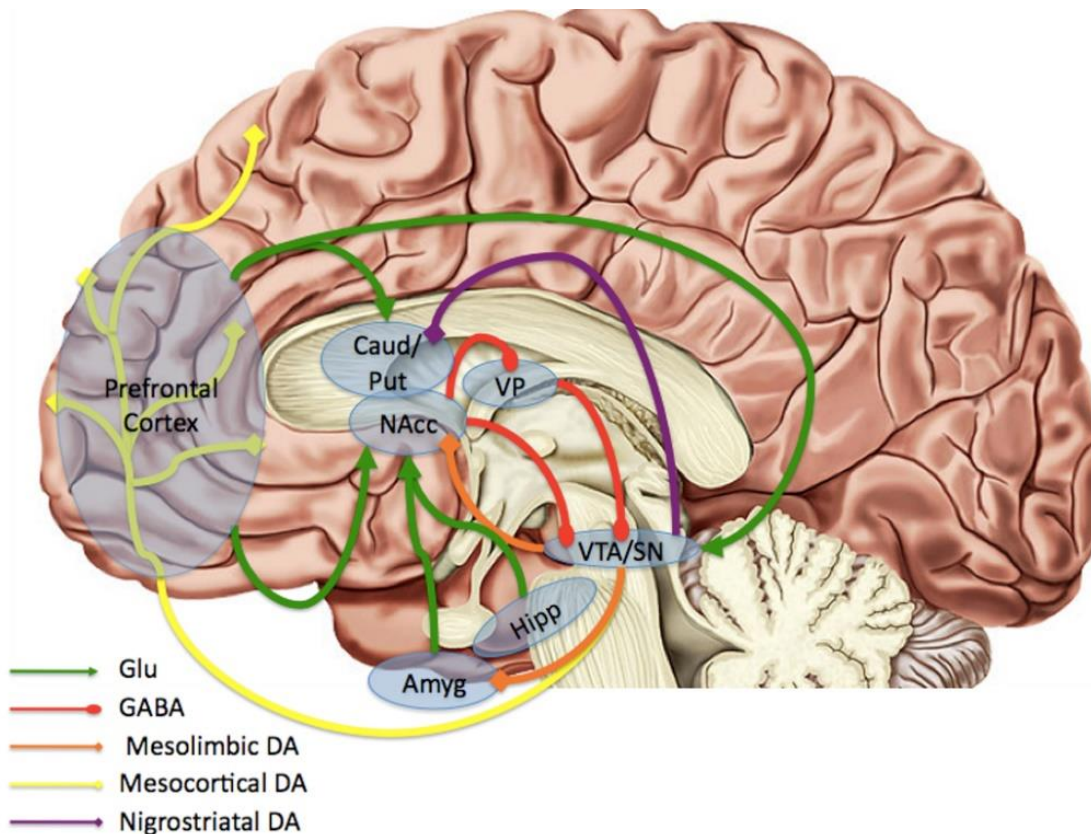


Figura 10. Ilustración esquemática de vías dopaminérgicas y el circuito que regula la liberación de dopamina. Las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral (ATV) / sustancia negra (SN) proyectan al núcleo accumbens (vía mesolímbica; naranja), al córtex (vía mesocortical; amarilla) y al estriado (vía nigroestriatal; púrpura). El patrón de descarga de las neuronas dopaminérgicas se mantiene en niveles tónicos, en parte debido a la estabilidad de actividad inhibitoria desde el pálido ventral. Las fibras glutamatérgicas excitatorias (verdes) proyectan desde el córtex prefrontal, amígdala e hipocampo, hacienda sinapsis en el estriado, incluyendo el núcleo accumbens. Este núcleo envía proyecciones GABAérgicas (en rojo) al pálido ventral, suprimiendo la inhibición palidal del ATV, facilitando de esa manera el patrón de descarga fásico de neuronas dopaminérgicas del ATV. Amyg, amígdala; Caud, caudado; DA, dopamina; GABA, proyecciones GABAérgicas; Glu, proyecciones glutamatérgicas; Hipp, hipocampo; Put, putamen; VP, pálido ventral; VTA, área tegmental ventral. (Treadway and Zald, 2011).

Las regiones cerebrales más comúnmente implicadas en el desarrollo de TCI incluyen: (1) el OFC y vmPFC, que participan en la planificación y juicio; (2) el VS, crucial para el sistema de recompensa; (3) la amígdala, implicada en respuestas condicionadas y procesamiento emocional; (4) núcleos medial dorsal y anterior del tálamo, relacionados con la memoria, el aprendizaje, ciertas conductas, como la alimentación o el sexo y en respuestas emocionales a estímulos internos y externos (Brewer and Potenza, 2008) (Figura 11).

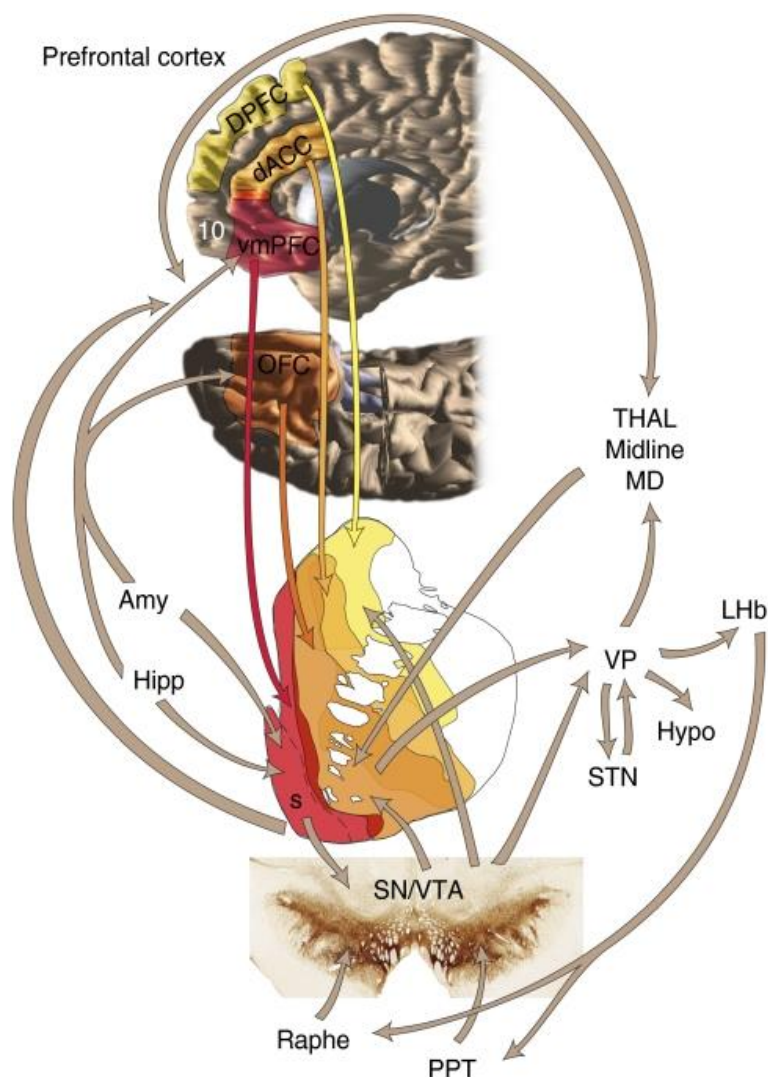


Figura 11. Estructuras y vías clave del circuito límbico. Las flechas rojas, naranjas y amarillas reflejan las aferencias estriatales desde el vmPFC, OFC, ACC y dPFC, respectivamente. Las flechas marrones muestran las conexiones principales en el circuito de recompensa incluyendo los GB, córtex, amígdala e hipocampo. Abreviaturas: Amy, amígdala; dACC, córtex cingulado dorsal anterior; dPFC, córtex prefrontal dorsal; Hipp, hipocampo; LHb, habénula lateral; hypo, hipotálamo; OFC, córtex frontoorbitario; PPT, núcleo pedunculopontino; S, NAc corteza o *shell*; SNc, sustancia negra pars compacta; STN, núcleo subtalámico; Thal, tálamo; VP, pálido ventral; VTA, área tegmental ventral; vmPFC, córtex prefrontal ventromedial (Haber and Knutson, 2010).

Las drogas y otros estímulos gratificantes actúan como reforzadores en este circuito (Ikemoto, 2010; Volkow et al., 2012) conduciendo a una liberación fásica de dopamina desde el ATV al NAc, a la amígdala y al hipocampo (Everitt and Robbins, 2013). Esta señal dopaminérgica marca la asignación de relevancia (saliencia) y promueve el aprendizaje asociativo. Se considera que la amígdala y el OFC juegan un papel clave en la asociación de señales de predicción de recompensa con emociones positivas obtenidas por la recompensa real. El OFC también está involucrado en la codificación y actualización del valor de la recompensa (Dolan, 2007). Asimismo, el tono dopaminérgico en la vía mesolímbica parece modular la formación de la

memoria a largo plazo dependiente del hipocampo, lo que lleva al reconocimiento de estímulos y contextos relacionados con la recompensa en situaciones posteriores (Everitt and Robbins, 2005). A su vez, el ACC conecta las recompensas con actos y, por lo tanto, tiene un rol decisivo en la selección de acciones siguiendo señales de recompensa (Goldstein and Volkow, 2011). Del mismo modo, el PFC regula el comportamiento adaptativo dirigido por una recompensa mediante influencias inhibitorias en un cerebro sano, siendo necesaria la integración de diferentes estímulos sensoriales, recuerdos, objetivos y estados fisiológicos para lograr un rendimiento adecuado (Miller and Cohen, 2001). A través del OFC y ACC, las vías descendentes alcanzan de nuevo áreas mesolímbicas subcorticales, como el VS, y controlan la motivación de la búsqueda de recompensa (Goldstein and Volkow, 2011).

3.3. Teorías de la adicción: adicciones conductuales

Los TCI en la EP han sido conceptualizados como *adicciones conductuales* (Dagher and Robbins, 2009; Holden, 2001) debido a sus similitudes con adicciones a drogas y trastornos por abuso de sustancias, con lo que han mostrado compartir muchos de los factores de riesgo, características clínicas, alteraciones cognitivas, sustratos neurobiológicos, aproximaciones terapéuticas y síndrome de abstinencia.

Las sustancias de abuso están consideradas como reforzadores sintéticos muy potentes, dado que inducen una mayor liberación de dopamina que no se habitúa tan rápido como la inducida por recompensas naturales (p.e. la comida) (Di Chiara, 1998; Volkow et al., 2012). Se cree que las señales dopaminérgicas mesencefálicas desde la SN y el ATV marcan la asignación de relevancia, imprimiendo un incentivo a las sustancias adictivas y motivando el comportamiento dirigido hacia estímulos relacionados (Volkow et al., 2012), es decir, proporcionando una señal que modificaría la transmisión sináptica en el estriado y en el córtex frontal, para codificar la desviación o error entre el refuerzo actual recibido y las predicciones del tiempo y de la magnitud del refuerzo. Señales asociadas a drogas (p.e. un alcohólico viendo una botella de cerveza) lleva a una asignación de relevancia aumentada, reflejada por una mayor activación del sistema de recompensa (Berridge and Robinson, 2016). En

este proceso de condicionamiento, las señales convierten en estímulos condicionados un estímulo inicialmente no condicionado (sustancia o conducta). Tanto en adicciones a sustancias como en las conductuales, la respuesta al estímulo condicionado se relaciona con anhelar el estímulo no condicionado (Pelchat et al., 2004; Potenza et al., 2003a; Volkow et al., 2012). La iniciación del proceso adictivo incluye una exposición repetida a un estímulo no condicionado, presumiblemente causando una hiperactivación del sistema dopaminérgico mesolímbico junto con una disminución de la actividad de áreas de inhibición frontales (Goldstein and Volkow, 2011). Las personas con adicciones a sustancias y/o conductuales típicamente experimentan un control de impulsos reducido, lo que significa que cuando se sienten tentados, la motivación para tomar la droga o llevar a cabo la conducta correspondiente supera los esfuerzos de controlarla (Probst and van Eimeren, 2013). Durante el proceso de adicción, el comportamiento inicialmente arbitrario se vuelve más habitual. Durante la formación de hábito, la activación desencadenada por el estímulo condicionado se desplaza desde la corteza del NAc (*shell*) hasta su zona central (*core*) y finalmente, al estriado dorsal y circuitos corticoestriatales motor y asociativo (Everitt and Robbins, 2005; Reuter et al., 2005) (Figura 12).

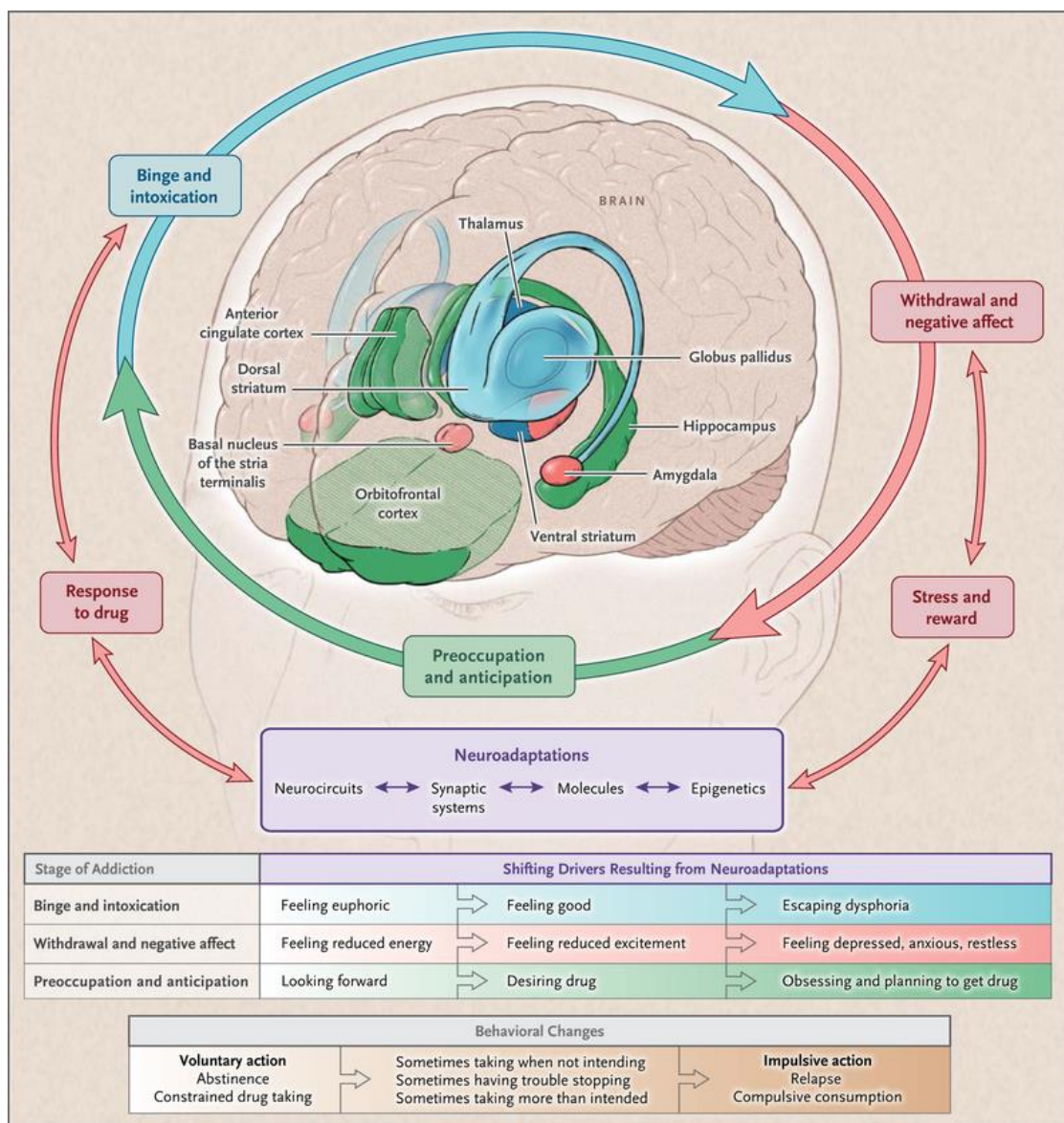


Figura 12. Estadios del ciclo de adicción. Activación de áreas relacionadas con la recompensa mediada por la droga durante la intoxicación (azul). Aumento de la activación de áreas sensibilizadas por señales condicionadas (verde). Durante la abstinencia, la activación de regiones cerebrales implicadas en emociones (rosa) resulta en mal humor y disminución del umbral de estrés. Durante el estado de anticipación y preocupación por obtener la recompensa,, la función disminuida del PFC conlleva una incapacidad de sopesar el deseo por la droga con la voluntad de abstenerse, lo cual implica una recaída y reinicia el ciclo (Volkow et al., 2016).

Se han postulado diferentes teorías sobre el desarrollo de la adicción. Blum y cols propusieron la *hipótesis del déficit de recompensa*, que establece que cierta variación genética causa una disminución de la densidad de receptor D2 en el sistema límbico y, como resultado, las personas susceptibles se sienten inquietas, necesitando reforzadores potentes para reequilibrar los niveles de dopamina y relajarse (Comings and Blum, 2000). Por otro lado, Robinson y cols destacan el papel de la asignación de

relevancia en el desarrollo de adicciones y postulan que los aumentos repentinos de dopamina asociados a las drogas sensibilizan el sistema de recompensa durante el uso repetido de drogas. En consecuencia, los sujetos desarrollan una hipersensibilidad a los efectos motivacionales de las drogas y a sus estímulos asociados (Robinson and Berridge, 2008). Sin embargo, esta *teoría de sensibilización* no explica por qué algunas personas son más vulnerables que otras. Otros autores han propuesto el modelo de adicción de *deterioro de inhibición de respuesta y de atribución de relevancia* (I-RISA) (Goldstein and Volkow, 2002). Estos autores también formularon la hipótesis de que es un déficit de receptor D2 inicialmente, el responsable del consumo de drogas y de la conducta de búsqueda de recompensas. No obstante, investigaciones adicionales apuntan a una sensibilidad reducida del sistema de recompensa como una característica principal en la adicción a drogas y JP en población no parkinsoniana (Goldstein et al., 2007; Potenza, 2008; Reuter et al., 2005).

A este respecto, estudios en pacientes con EP han aportado nuevos datos sobre la disfunción de este circuito. Un estudio de Resonancia Magnética Funcional (RMf) en pacientes con EP que se enfrentaban a una tarea de recompensa probabilística en 3 condiciones: sin medicación dopaminérgica, tras tratamiento con levodopa o AgD (pramipexol), mostró que tanto los AgD como la levodopa reducían la sensibilidad a la recompensa en el VS, mientras que solo los AgD disminuían la sensibilidad a la recompensa en el OFC (van Eimeren et al., 2009). En este sentido, varios estudios también muestran que los AgD interrumpen la señal de feedback negativo en el aprendizaje por reforzamiento negativo, ya que los pacientes con EP aprendieron peor del castigo cuando estaban tratados con AgD (Bódi et al., 2009; Cools et al., 2006; Frank et al., 2004). Se ha propuesto que los AgD puedan bloquear las disminuciones en la transmisión dopaminérgica que ocurren con el feedback negativo (van Eimeren et al., 2009). De hecho, las irregularidades detectadas en la sensibilidad de recompensa y castigo podrían dar como resultado expectativas anormales de recompensa y pérdida, y por lo tanto, un “exceso de optimismo” patológico que a su vez contribuiría al mantenimiento de estas conductas.

3.4. Enfoque neurofisiológico y actividad oscilatoria en los ganglios basales

Otro aspecto relevante para el estudio de la fisiopatología de estos trastornos es el conocimiento de la actividad oscilatoria observada en los núcleos de los ganglios basales, sobre todo en el NST, a través de distintos tipos de registro. Se utiliza el término “actividad oscilatoria” para referirse a las fluctuaciones rítmicas de los potenciales postsinápticos de un grupo neuronal (potenciales de campo local) o de una región cortical (EEG, electrocorticografía) y también al patrón de descarga rítmico de los potenciales de acción de una neurona o un grupo neuronal. La actividad oscilatoria posibilita la sincronización entre grupos neuronales de la misma área cortical o de áreas distantes entre sí que intervienen en una acción motora, tarea cognitiva o perceptiva. Cada proceso y sistema podría utilizar una frecuencia de codificación específica, facilitando que diferentes áreas cerebrales puedan trabajar en distintos procesos o funciones en función de los requerimientos de procesamiento asociados a cada proceso cognitivo.

En pacientes con EP, se observa en situación *off* una intrusión de actividad oscilatoria anómala en el NST y parte interna del globo pálido, a frecuencias alrededor de 20 Hz (Banda beta) que disminuye o desaparece al administrar fármacos dopaminérgicos (Alonso-Frech et al., 2006; Priori et al., 2004). Además, en pacientes con EP, existe coherencia de la banda beta entre el NST, GPi y la corteza motora, lo que indica una resonancia de esta actividad a nivel de todo el circuito motor (Foffani et al., 2005; Fogelson et al., 2006; Goldberg et al., 2004; Lalo et al., 2008), correlacionándose a su vez la amplitud de dicha banda con el grado de rigidez y bradicinesia de estos pacientes (aunque no con el temblor) (Kühn et al., 2009). En pacientes con EP y complicaciones motoras y no-motoras en situación *on*, se vio que los pacientes con EP y TCI mostraban una actividad theta-alfa (4–10 Hz) (pico medio: 6.71 Hz) que se generaba en la porción ventral del NST. Del mismo modo, los pacientes con EP y discinesias mostraron actividad theta-alfa que alcanzó su punto máximo a una frecuencia más alta (media: 8,38 Hz) que se generaba en la porción dorsal del NST. Además, esta actividad oscilatoria mostró una coherencia cortico-subtalámica en el área premotora/PFC dorsolateral en los pacientes con TCI, mientras que en pacientes

con discinesias, se observó en áreas primarias y motoras suplementarias. Esta actividad no se observó en el estado motor *off* ni *on* sin complicaciones dopaminérgicas (Figura 13). Así, los efectos secundarios dopaminérgicos en la EP están asociados con la actividad oscilatoria en la banda theta-alfa, pero a diferentes frecuencias y con diferente topografía para las manifestaciones motoras (discinesias) y conductuales (impulsividad anormal). Estos hallazgos sugieren que la actividad registrada en pacientes EP con TCI proviene del área asociativa-límbica (área subtalámica ventral), que es coherente con la actividad cortical frontal premotora. Por el contrario, en pacientes con discinesias inducidas por levodopa, tal actividad se registra en el área motora (área subtalámica dorsal) y es coherente con actividad motora cortical (Rodríguez-Oroz et al., 2011).

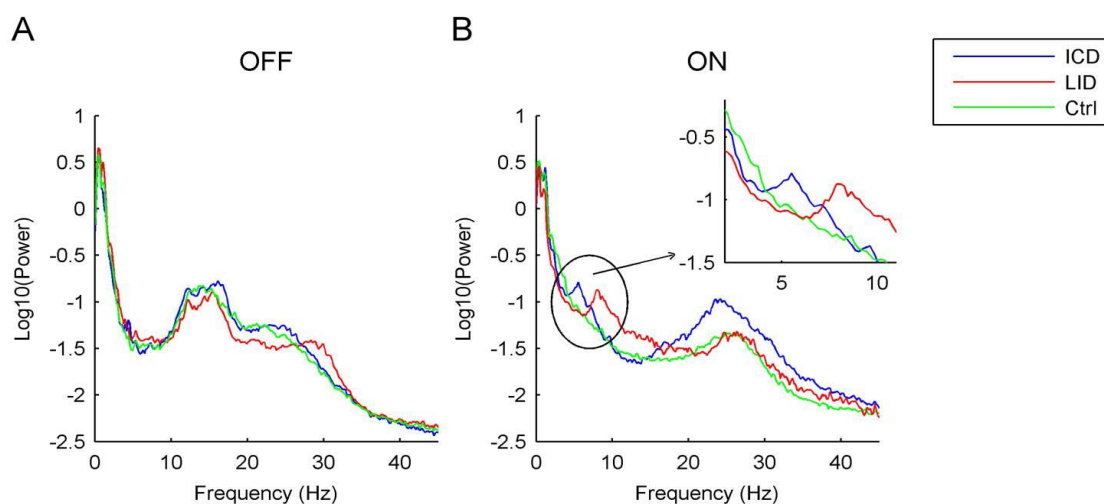


Figura 13. Espectro de potencia media en el rango de 0-45 Hz (escala logarítmica) en todos los pares de contactos en los pacientes con EP y TCI (azul), EP y discinesias (rojo) y EP que no han desarrollado complicaciones (verde). En el estado *off* (A), los espectros de los 3 grupos son similares, caracterizados principalmente por la presencia de dos picos en el rango beta (12-30 Hz). Sin embargo, en el estado *on* (B), además de la disminución común en el rango bajo beta, aparece un pico theta (~ 6.71 Hz) en los pacientes con EP-TCI y un pico alfa ($\sim 8,38$ Hz) en el grupo de EP con discinesias (Rodríguez-Oroz et al., 2011).

Este estudio apoya la hipótesis de que tanto el TCI como las discinesias son conductas anormales inducidas por una estimulación dopaminérgica excesiva en los territorios límbicos o motores subcorticales, respectivamente, que conducen a cambios funcionales en diferentes áreas de los GB y la corteza, que corresponden esencialmente a circuitos asociativos/límbicos o motores, mostrando una expresión clínica diferente (Rodríguez-Oroz et al., 2011; Voon et al., 2009, 2017a).

Estudios posteriores en pacientes con EP sometidos a ECP, señalan que los pacientes con TCI mostraron una mayor cantidad de actividad de baja frecuencia (2-12 Hz) en el NST durante una actividad de toma de riesgo comparados con pacientes sin TCI, posiblemente reflejando la disfunción del NST como una predisposición a tomar decisiones más arriesgadas (Fumagalli et al., 2015; Rosa et al., 2013).

3.5. Implicación de otros sistemas de neurotransmisión en el desarrollo de TCI en la EP

La transmisión dopaminérgica es responsable del procesamiento en el circuito mesocorticolímbico, sin embargo, otros sistemas de neurotransmisores también están involucrados, como el sistema opioide, glutamatérgico, GABAérgico, serotoninérgico o adrenérgico. Se cree que el placer asociado a las recompensas se transmite por la estimulación μ -opioide e interactúa estrechamente con el sistema dopaminérgico en el NAc y el pálido ventral (Fox et al., 2006). En lo que respecta a la neurotransmisión glutamatérgica, puede requerirse la coactivación de los receptores D1 de dopamina y los sistemas NMDA dentro de los circuitos estriatales corticolímbicos para el aprendizaje adaptativo con recompensa. En este sentido, se ha demostrado en las adicciones una remodelación del sistema mesocorticolímbico a través de adaptaciones sinápticas glutamatérgicas (van Huijstee and Mansvelder, 2014). Por otra parte, los sistemas dopaminérgicos parecen estar inhibidos por proyecciones GABAérgicas desde la cola del ATV/núcleo tegmental rostromedial hasta el ATV cercana y la sustancia negra (Watanabe et al., 2002). Además existe evidencia de que algunos fármacos de acción GABAérgica como el topiramato (Bermejo, 2008), zonisamida (Bermejo et al., 2010) y valproato (Hicks et al., 2011) pueden reducir la gravedad del TCI en la EP. Por otro lado, el sistema serotoninérgico participa en la función ejecutiva, devaluación o retraso de la recompensa y en la inhibición de respuesta (Homberg, 2012), habiéndose hallado alteraciones en este sistema en diferentes adicciones a sustancias de abuso (Hayes and Greenshaw, 2011). En este sentido, se han ensayado fármacos que actúan sobre receptores serotoninérgicos en los pacientes con TCI y EP con resultados negativos (Cilia et al., 2014; Raja and Bentivoglio, 2012; Rotondo et al., 2010). También se han implicado

otros sistemas como el de la adenosina o el adrenérgico, mediante estudios preliminares que implicarían la modulación de estas vías como posibilidad de tratamiento en estos pacientes (Jiménez-Urbieta et al., 2015; Rae et al., 2016) (Figura 14).

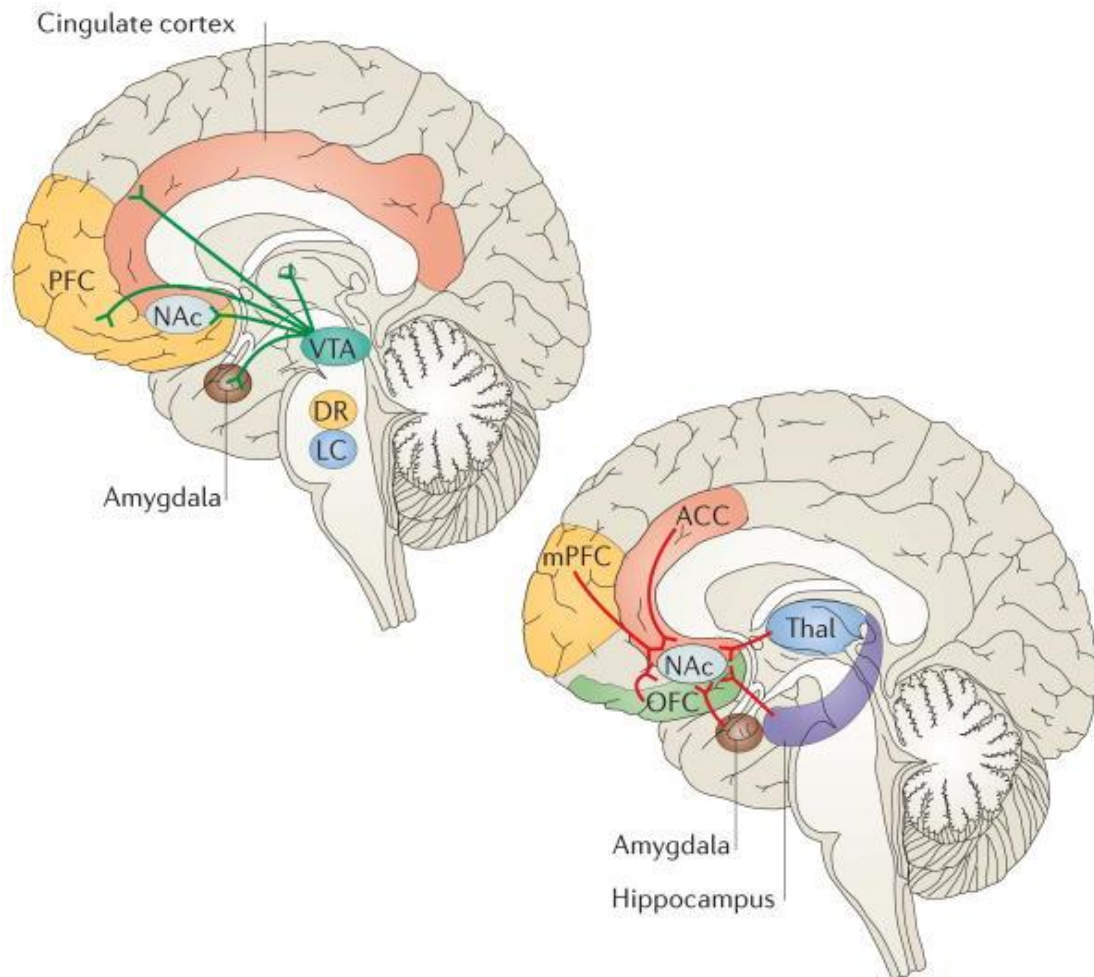


Figura 14. Circuito cerebral de recompensa. La figura de la izquierda muestra aferencias dopaminérgicas (verde) que se originan en el ATV y liberan dopamina en el NAc, así como en otras áreas del sistema límbico. También se muestran otros núcleos monoaminérgicos: el locus coeruleus noradrenérgico (azul) y los núcleos dorsales de la rafe de acción serotoninérgica (amarillo). La figura de la derecha muestra las regiones glutamatérgicas implicadas en la recompensa: PFC medial (amarillo), OFC (verde), ACC (naranja), tálamo (azul), hipocampo (púrpura) y amígdala (marrón) que envían proyecciones a los núcleos subcorticales (rojo) (Robison and Nestler, 2011).

4. ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN

4.1. Estudios de neuroimagen en la población general

La teoría dopaminérgica de la adicción es la base de múltiples estudios en sujetos sin y con abuso de sustancias y/o adicciones conductuales (Ghadery et al., 2018; Nutt et al., 2015). Los radioligandos [¹¹C]-raclopride y ¹²³I-iodobenzamida (IBZM) han sido ampliamente utilizados en este ámbito, para medir la disponibilidad de receptores dopaminérgicos D2/D3 estriatales y cambios en los niveles de dopamina estriatal en la sinapsis (Egerton et al., 2009). Algunos de estos estudios, mostraron una reducción en la unión del radioligando en relación a drogas estimulantes como las anfetaminas (Laruelle et al., 1995) y otros psicoestimulantes (Volkow et al., 1999) en sujetos sin adicciones. En la misma línea, otros estudios detectaron diferencias en la captación de raclopride en el estriado de individuos sanos sin exposición previa a drogas, quienes valoraban el grado de “placer” tras una sola dosis de metilfenidato. Los sujetos con baja captación de radiotrazador, es decir, aquellos con niveles mayores de dopamina endógena o menor disponibilidad de receptores D2/D3, estaban más predispuestos a describir la experiencia como placentera que aquellos con una captación de radiotrazador elevada (Volkow et al., 2002). Sin embargo, posteriormente, se vio que el alcohol (Yoder et al., 2007), el cannabis (Barkus et al., 2011) y la ketamina (Aalto et al., 2002) mostraban resultados más inconsistentes que los obtenidos con estimulantes. En estos casos, la liberación de dopamina estriatal era menor que tras la administración de metilfenidato. Además, no se demostró correlación clínica con el aumento de liberación dopaminérgica tras la administración de cannabis (Stokes et al., 2009).

En ese marco, emergen dos marcadores de función dopaminérgica anómala en los sujetos con adicción: (i) la menor disponibilidad de receptores estriatales D2/D3, demostrado en sujetos con adicción a la cocaína (Lee et al., 2009a), metanfetamina (Wang et al., 2012) y alcohol (Martinez et al., 2005), aunque con resultados más dudosos en otras adicciones; y (ii) una menor liberación de dopamina estriatal en relación a la administración de metilfenidato endovenoso (Volkow et al., 1997), observada en adictos a cocaína y en algunos casos a opiáceos. En esta línea, otro

estudio reveló que la baja afinidad por el raclopride en el estriado de individuos adictos a metanfetamina se correlacionaba con el hipometabolismo de glucosa en el OFC y en el ACC (Volkow et al., 2001). Así mismo, un estudio de perfusión con RM en adictos a opiáceos mostró que la administración de heroína reducía la perfusión en la ínsula, ACC y PFC (Denier et al., 2013).

Con respecto a las adicciones conductuales, la ingesta compulsiva también se ha asociado a menor disponibilidad de receptor estriatal D2 que los controles, correlacionándose de manera positiva con el metabolismo en PFC dorsolateral, OFC medial, ACC y córtex somatosensorial (Volkow et al., 2008). Sin embargo, otros autores no encontraron diferencias en la disponibilidad basal de receptores D2/D3 en sujetos con JP con respecto a controles sanos (Boileau et al., 2013). A diferencia de la disminución de liberación de dopamina estriatal reactiva a estimulantes objetivada en los adictos a sustancias, en sujetos con JP tras la administración de anfetamina, se produjo un aumento de liberación dopaminérgica en el estriado dorsal (Boileau et al., 2014). Además, la disponibilidad de receptores D3 fue predictora del aumento de liberación dopaminérgica en el estriado dorsal, hipotetizando que mecanismos relacionados con los receptores D3 contribuirían a la sensibilización en esta conducta adictiva. Este hallazgo sería consistente con el desarrollo de JP tras el tratamiento dopaminérgico con agonistas D2/D3 en la EP. Estudios de TCI en EP, como se detallará más adelante, muestran aumento de liberación de dopamina en el VS tras la presentación de señales gratificantes (visuales de contenido alimenticio, sexual, relacionados con el juego o compras y con el tratamiento dopaminérgico, así como presentación de señales control) (O'Sullivan et al., 2011) de una manera similar al aumento de liberación dopaminérgica en sujetos adictos sin EP tras la presentación de señales relacionadas con la sustancia o conducta de abuso.

Los individuos con adicciones pueden presentar alteraciones funcionales incluso antes de comenzar a tomar drogas o desarrollar conductas impulsivas (Ray and Strafella, 2013). Dada la conexión entre impulsividad y susceptibilidad a la adicción, varios estudios han intentado definir el correlato dopaminérgico de la personalidad impulsiva en poblaciones de personas sanas. Un estudio con [¹⁸F]-fallypride, un radioligando con habilidad para medir receptores D2/D3 estriatales y extraestriatales,

al exponer a sujetos sanos con rasgos variables de impulsividad a una dosis de anfetaminas, mostró que los sujetos con mayor liberación de dopamina fueron aquellos con personalidad más impulsiva. Además, los autores muestran que tanto esta liberación dopaminérgica estriatal inducida por anfetamina, como el grado de impulsividad, se correlacionaron de manera negativa con la unión de radioligando en una región mesencefálica que comprendía el ATV y la SN (Buckholtz et al., 2010).

Otro aspecto de la personalidad impulsiva comprende la habilidad de un individuo para inhibir deseos o respuestas prematuras. Estudios en sujetos con adicciones a sustancias han mostrado una mayor impulsividad en la realización de tareas de impulsividad motora como Stop Signal o Go/No Go (Lawrence et al., 2009), mientras que en las adicciones conductuales se encontraron resultados más heterogéneos (Odlaug et al., 2011). Un estudio previo mostró el ACC como la región cerebral subyacente en la deficiente ejecución de una tarea de respuesta e inhibición motora en sujetos adictos a cocaína, correlacionando el mayor grado de impulsividad con la hipoactivación en ACC (Li et al., 2008). En este sentido, otro estudio realizado en un grupo de sujetos con JP utilizando la tarea Stroop detectó una hipoactivación en el PFC ventromedial durante la inhibición en estos sujetos, aunque éstos no difirieron de los sujetos control en los resultados conductuales finales (Potenza et al., 2003b). Sin embargo, existen otros estudios que muestran hiperactivación de áreas PFC, ACC y giro frontal inferior (IFG) durante la ejecución de una tarea de inhibición en sujetos adictos a cocaína en abstinencia, independientemente de si la acción fue satisfactoriamente inhibida o no (Connolly et al., 2012).

Por lo tanto, se pueden postular dos sistemas opuestos: un sistema *Go* y un sistema *Stop*. El sistema *Go* podría intervenir en el craving/ansia y a la adquisición del hábito vía GB. Por ejemplo, el excesivo retraso de la recompensa así como el ansia de cocaína en sujetos adictos se asocia con una mayor conectividad en la red que aúna el PFC medial y el ACC con el VS y en la red que comunica la ínsula con el estriado dorsal (Contreras-Rodríguez et al., 2015). El sistema *Stop* podría controlar la evaluación del valor de las elecciones y la supresión de respuestas afectivas (Bechara et al., 1999; Damasio, 1996; Johnstone et al., 2007). En este contexto, el sistema *Stop* actuaría como un inhibidor del sistema *Go* en momentos de ansiedad y estrés en relación a la

sustancia de abuso. Además, un estudio en sujetos adictos a cocaína mostró que la inhibición con éxito de la ansiedad en ausencia de la droga se asociaba con una inhibición del OFC derecho y una activación del IFG derecho (Volkow et al., 2010). En pacientes con adicciones conductuales, los mecanismos cerebrales implicados en déficit de recompensa, sensibilización al estrés y control inhibitorio alterado son similares habiéndose asociado a disfunciones en ambos sistemas de *Go* y *Stop* (Volkow and Baler, 2015; Yau and Potenza, 2015).

4.2. Estudios de neuroimagen en el TCI en la EP

Los avances en las técnicas de neuroimagen estructural y funcional han permitido, en gran medida, mejorar nuestra capacidad de evaluar el funcionamiento normal de los GB, investigar la fisiopatología de la EP y sus complicaciones, así como detectar y controlar la progresión de la enfermedad. En el estudio del TCI en la EP se ha empleado tanto la RM (estructural y funcional) como la neuroimagen molecular [tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía por emisión de fotón único (SPECT)]. Ambas técnicas determinan la distribución de los radioligandos empleados, entregando información tanto estructural como cinética sobre la molécula analizada (Figura 15).

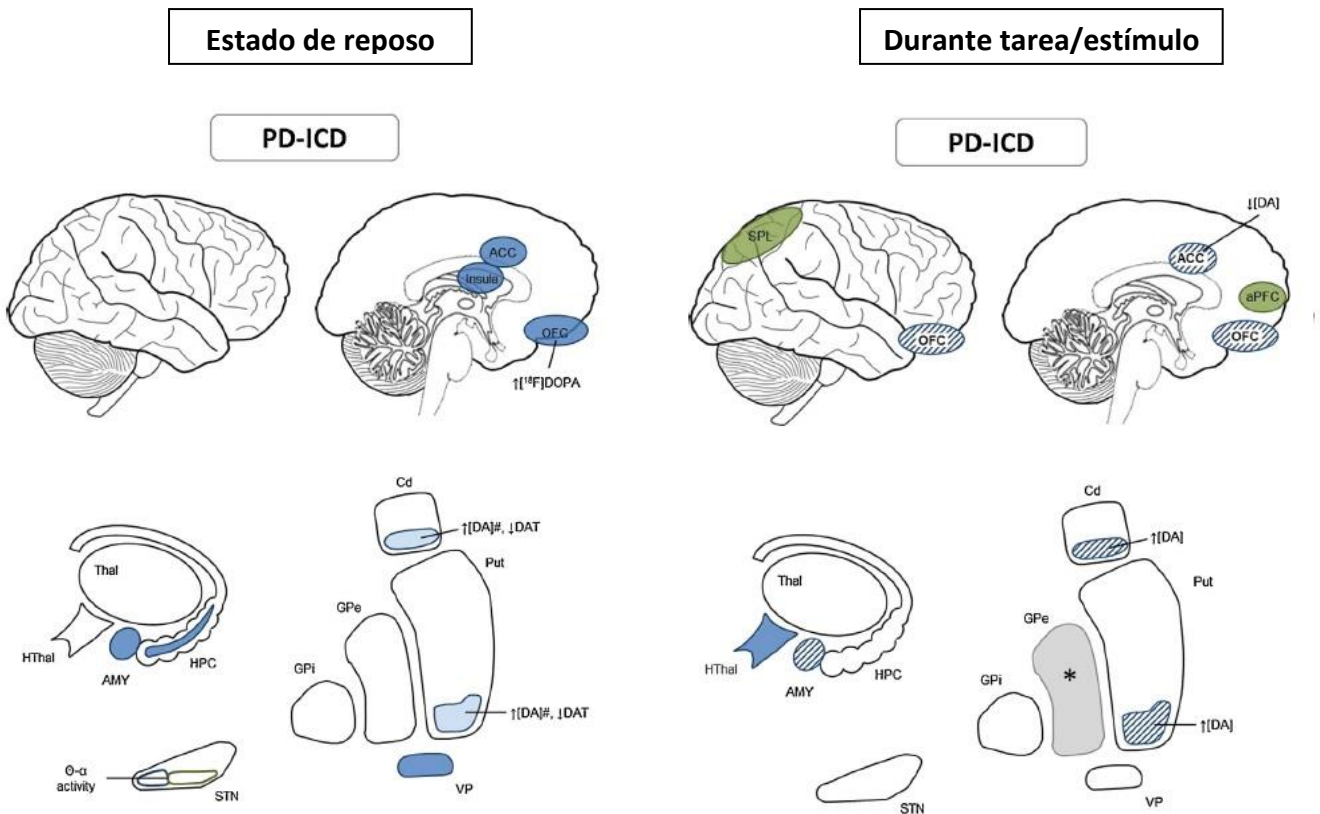


Figura 15. Representación esquemática de las áreas cerebrales implicadas en el TCI de acuerdo a resultados de neuroimagen (PET, SPECT, RM) y neurofisiología. La intensidad de los colores representa aumento (oscuro) o disminución (claro) de la activación del área cerebral correspondiente y los hallazgos controvertidos se representan como áreas rayadas (estudios de imagen funcional). Las áreas en círculo indican hallazgos neurofisiológicos (potenciales de campo) o cambios en el sistema dopaminérgico. (*) Aumento de actividad en el GPe. Abreviaturas: AMY, amígdala; ACC, córtex cingulado anterior; aPFC, córtex prefrontal anterior; Cd, núcleo caudado; dPFC, córtex prefrontal dorsal; GPe, globo pálido externo; GPi, globo pálido interno; HPC, hipocampo; HThal, hipotálamo; M1, córtex motor primario; OFC, córtex orbitofrontal; PM, córtex premotor; Put, putamen; rIFG, giro frontal inferior derecho; SMA, área motora suplementaria; SPL, lóbulo parietal superior; STN, núcleo subtalámico; Thal, tálamo; VP, pálido ventral (Jiménez-Urbieto et al., 2015).

4.2.1. Estudios moleculares

La pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas en la EP afecta no solo al circuito motor nigrostriatal, sino también, aunque en menor medida, al circuito mesocorticolímbico (Kish et al., 1988; Ouchi et al., 1999), afectando a los procesos de recompensa. Los estudios de imagen molecular en pacientes con EP bajo tratamiento dopaminérgico se han centrado sobre todo en la dopamina y sus receptores, los mecanismos autoreguladores y las aferencias inhibitorias desde estructuras corticales (Figura 16). Además, estudios de perfusión o de Flujo Sanguíneo Cerebral regional

(rCBF) complementan estas investigaciones. Todas estas técnicas también pueden utilizarse para estudiar los patrones de conectividad funcional cerebral.

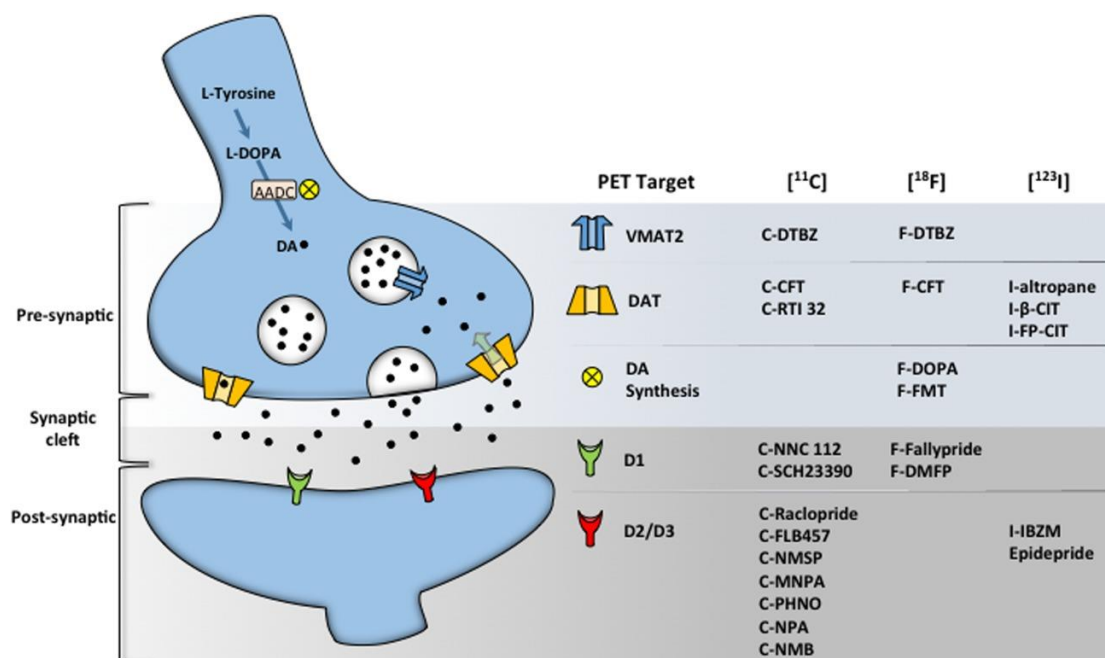


Figura 16. Terminal dopaminérgica y distintos radiotrazadores utilizados para la evaluación de su integridad. DA, agonista dopaminérgico; DAT, transportador de dopamina; VMAT, transportador vesicular de monoaminas (Strafella et al., 2017).

4.2.1.1. Estudios en reposo y conectividad

4.2.1.1.1. Estudios de metabolismo y perfusión

Comenzando por las técnicas de imagen molecular con perfusión o metabolismo, un estudio realizado con SPECT con perfusión en pacientes con EP y JP en estado de reposo y bajo tratamiento dopaminérgico habitual, mostró un aumento de perfusión en estos pacientes en el OFC, hipocampo, amígdala, ínsula y pálido ventral derecho (Cilia et al., 2008). Sin embargo, un estudio posterior del mismo autor, describe una correlación negativa entre la gravedad del JP y la perfusión en el PFC ventrolateral, ACC, córtex cingulado posterior (PCC), córtex PFC medial, ínsula anterior bilateral, SMA rostral, giro parahipocampal y circunvolución temporal superior anterior y estriado (Cilia et al., 2011). Además, el análisis de redes funcionales en este último estudio mostró una desconexión del estriado con el ACC en estos pacientes (Cilia et al., 2011), lo cual podría traducir un déficit específico en el cambio comportamental

tras la obtención de resultados negativos, explicando de esta manera la perseverancia de los pacientes afectos de EP y JP en conductas de riesgo a pesar de las nefastas consecuencias. Otro estudio reciente de PET con ^{18}F -fluorodeoxiglucosa (PET-FDG) en pacientes con EP y varios TCI, mostró sin embargo, un hipermetabolismo relativo de estos pacientes en el córtex temporal medio e inferior derechos en comparación con pacientes con EP sin TCI, que los autores describen como un posible mecanismo compensatorio (Verger et al., 2018). La conectividad de esta área se incrementó con el OFC, mientras que disminuyó con el área parahipocámpica derecha y el caudado izquierdo. Al analizar sus propiedades topológicas mediante la teoría de grafos (TG) se muestra que la intermediación (“*betwenness centrality*”) de esta área con el sistema mesocorticolímbico se perdía en los pacientes con TCI, según los autores, abandonando su papel central por una disregulación de la conectividad. En la misma línea, en estudios de PET-FDG en pacientes con EP, se encontró una asociación positiva entre la escala de impulsividad *Barratt Impulsiveness Scale (BIS)* y el metabolismo en el PFC (Schwartz et al., 2018), así como en el OFC, ACC e ínsula derecha (Tahmasian et al., 2015).

4.2.1.1.2. Estudios moleculares centrados en el sistema dopaminérgico

En lo que respecta al estudio del sistema dopaminérgico, el transportador de dopamina o DaT, modula la disponibilidad de dopamina en la hendidura sináptica, transportándola desde el espacio sináptico hacia el interior de la neurona presináptica, desde donde puede ser almacenada nuevamente en vesículas para su ulterior liberación, o bien, ser degradada. Varios estudios han hallado reducciones en los niveles de DaT en el VS mediante SPECT con ^{123}I] FP-CIT (DaTSCAN®) (Cilia et al., 2010; Martini et al., 2018; Voon et al., 2014; Vriend et al., 2014). Asimismo, un gran estudio longitudinal con datos provenientes del *Parkinson’s Progression Markers Initiative (PPMI)* también mostró que una menor captación en el putamen y estriado total en cualquier punto temporal tras el inicio de la enfermedad, se asociaba al desarrollo de TCI/CIC. En este estudio, además, un decremento en la unión a DaT en el caudado y estriado total durante el primer año en pacientes bajo tratamiento dopaminérgico, era también factor de riesgo para el desarrollo del TCI tras el inicio de

tratamiento dopaminérgico (Smith et al., 2016). Estas alteraciones podrían corresponder tanto a una pérdida de terminales dopaminérgicas nigroestriales (Scherfler et al., 2007), a una regulación a la baja para aumentar la cantidad de dopamina disponible en la sinapsis (Stoessl et al., 2014) o a un rasgo preexistente que pudiera determinar mayor susceptibilidad a desarrollar TCI (Dreher et al., 2009). Sin embargo, contrariamente a los resultados con DaT, en un estudio con PET-Fluorodopa no se observaron diferencias estriales, aunque sí un aumento de captación en el córtex OFC medial de los pacientes con TCI (Joutsa et al., 2012b). Hay que destacar que la Fluorodopa está menos influenciada por los cambios funcionales que la DaT, y su interpretación resulta más compleja ya que refleja no sólo la descarboxilación unidireccional de fluorodopa a fluorodopamina sino también la salida de fluorodopamina almacenada en las vesículas sinápticas, además de no ser específico del sistema dopaminérgico mostrando también acumulación de este radioligando en neuronas del sistema serotoninérgico o noradrenérgico (Brown et al., 1999; Strafella et al., 2017). Adicionalmente, otros dos estudios investigaron las diferencias en la innervación dopaminérgica estriatal y extraestriatal en pacientes con EP y TCI. En el primer trabajo, estos pacientes mostraron una disminución de unión a DaT en el putamen e IFG izquierdos, así como una desconexión funcional con los GB y el ACC contralateral no objetivada en pacientes sin TCI (Premi et al., 2016). En el segundo, realizado mediante PET, los pacientes EP con TCI mostraron una mayor unión a DaT en el vmPFC derecho y una tendencia a la reducción en el núcleo accumbens izquierdo en comparación con aquellos sin TCI (Lee et al., 2014). Además, otros estudios recientes sugieren que el estriado dorsal también podría jugar un papel en este trastorno, ya que se han encontrado alteraciones funcionales y anatómicas en dicha región en pacientes con EP y TCI (Premi et al., 2016; Smith et al., 2016).

Por otra parte, existe un interés creciente en la neuroimagen con radioligandos del receptor dopaminérgico D3 por su relación con el humor, motivación y recompensa (Aracil-Bolaños and Strafella, 2016). Recientemente, se han realizado varios estudios de PET marcados con el radioligando [^{11}C]-(+)-PHNO, un radiotrazador que actúa como un agonista de la dopamina y que presenta mayor afinidad por los receptores D3 que por los D2. Boileau y cols investigaron la distribución de [^{11}C]-raclopride y la

de [¹¹C]-(+)-PHNO en pacientes con EP sin tratamiento previo, en comparación con controles sanos, confirmando que el receptor D3 está preferencialmente ubicado en el VS, de acuerdo con su propuesto papel límbico, y mostrando una disminución de este receptor en el VS y en el GP en los pacientes con EP (Boileau et al., 2009). Posteriormente, se utilizó este radiotrazador para el estudio de pacientes con EP y TCI mostrando que la actividad D3 fue un 20% menor en el VS en estos pacientes en comparación con los pacientes con EP sin TCI, reflejando un mayor tono dopaminérgico en los pacientes con trastornos de impulsividad (Payer et al., 2015). Por último, un estudio reciente investigó los cambios en la unión a los receptores D2 y D3 tanto en estriado como a nivel extraestriatal, mediante la utilización de PET-[¹⁸F] fallypride, con mayor afinidad por receptores D2. Los resultados mostraron una menor captación en los pacientes EP con TCI en el VS y putamen, mostrando además una correlación positiva de la gravedad de los síntomas con la captación del radiotrazador en el mesencéfalo (Stark et al., 2018). En conclusión, estos datos sugieren que la liberación de niveles más altos de dopamina endógena estriatal junto con posiblemente menor densidad de receptor D2/D3 tanto estriatal como a nivel extraestriatal podrían ser características de las adicciones conductuales en los pacientes con EP.

4.2.1.2. Estudios moleculares durante tarea

Las técnicas de PET/SPECT, a su vez, poseen la capacidad de evaluar los cambios de la actividad neuronal en distintas estructuras durante un acto o paradigma predefinido. Un estudio de PET con H₂ (15) O en pacientes con EP y JP durante una tarea de selección de cartas con feedback probabilístico, mostró que los AgD ejercían diferentes efectos en pacientes con y sin JP. Los pacientes con EP y JP mostraron una reducción de la actividad en relación con los AgD en el OFC izquierdo, amígdala y ACC en comparación con los EP sin JP, que además se correlacionó con la gravedad del JP (van Eimeren et al., 2010), asemejándose a los hallazgos de los estudios de sujetos con adicciones explicados previamente en la sección 3.3. Adicionalmente, Antonelli y cols intentaron diferenciar el componente motor (acciones impulsivas) del componente cognitivo (elecciones impulsivas) del juego en pacientes con EP sin TCI.

Los resultados mostraron que los AgD aumentaban la actividad en el PFC medial y PCC durante las tareas de impulsividad cognitiva, disminuyéndola en el VS; sin embargo, la impulsividad motora estaba diferencialmente asociada a otras regiones, como el PFC lateral (Antonelli et al., 2014).

Por otro lado, estudios de PET con [^{11}C]-raclopride en pacientes con EP y JP, tras la retirada de su medicación antiparkinsoniana habitual, es decir, en estado *off*, mostraron una menor unión del radioligando al VS durante la realización de una tarea de juego que los pacientes sin JP. Esto sugiere una densidad D2R/D3R menor o una mejora del tono dopaminérgico en esta región estriatal (Martini et al., 2018; Steeves et al., 2009). Se obtuvieron resultados análogos en pacientes con EP y TCI/CIC, que tuvieron una mayor reducción de la unión de [^{11}C]-raclopride en el VS tras la exposición a una señal relacionada con la recompensa en comparación con una exposición a señal neutra tras la administración de levodopa (O'Sullivan et al., 2011), también confirmado por Wu y cols en pacientes con TCI uni y multidominio (Wu et al., 2015). El único estudio realizado en pacientes con EP con SDD mostró que estos pacientes presentaron una mayor liberación de dopamina inducida por levodopa en el VS que aquellos sin SDD (Evans et al., 2006). Por lo tanto, la exposición a una recompensa provoca la misma respuesta en pacientes con EP con TCI o SDD. Además, algunos trabajos también han investigado los receptores dopaminérgicos extraestriatales mediante la unión a los radiotrazadores [^{11}C] FLB-457 o [^{18}F] fallypride. En este sentido, un estudio en pacientes con EP y JP, con PET-[^{11}C] FLB-45, mostró concentraciones reducidas de dopamina en el ACC durante una tarea de control, pero no durante la ejecución de una tarea de juego bajo el efecto de un agonista dopaminérgico. Asimismo, se objetivó un aumento en los niveles de dopamina en el SN y el ATV, lo que sugiere que el JP en pacientes con EP podría estar relacionado con una activación disfuncional de autoreceptores dopaminérgicos en el mesencéfalo y un tono dopaminérgico bajo en el ACC (Ray et al., 2012). De esta manera, una homeostasis dopaminérgica anómala estriatal y cortical puede incurrir en la vulnerabilidad de desarrollar JP en la EP.

Tabla 2. Estudios moleculares en pacientes con EP y TCI

Estudio	Población	Radioligando y técnica	Método	Hallazgos relevantes
ESTUDIOS EN REPOSO				
PERFUSIÓN Y METABOLISMO				
(Cilia et al., 2008)	EP-JP	SPECT TC 99m	Reposo	OFC, hipocampo, amígdala y pálido ventral (TCI+>TCI-)
(Cilia et al., 2011)	EP-JP	SPECT TC 99m	Reposo	PFC ventrolateral y medial, ACC, PCC, ínsula, estriado (TCI+<TCI-) Desconexión del estriado-ACC (TCI+)
(Verger et al., 2018)	EP-TCI	PET FDG	Reposo	Córtex temporal medio e inferior derechos (TCI+>TCI-) ↑ conectividad de esta área con OFC. ↓ con parahipocampo derecho y caudado izquierdo (TCI+)
(Schwartz et al., 2018)	EP	PET FDG	Reposo	Pacientes con mayor impulsividad ↑ metabolismo PFC
(Tahmasian et al., 2015)	EP	PET FDG	Reposo	Pacientes con mayor impulsividad ↑ metabolismo OFC, ACC e ínsula derecha
ESTUDIOS MOLECULARES CENTRADOS EN EL SISTEMA DOPAMINÉRGICO				
a) Transportador de dopamina (DaT) o Fluorodopa				
(Cilia et al., 2010)	EP-JP	SPECT [¹²³ I]FP-CIT	Reposo	VS (TCI+<TCI-)
(Joutsa et al., 2012b)	EP-TCI	PET [¹⁸ F]fluorodopa	Reposo	OFC medial (TCI+<TCI-) No diferencias estriatales
(Voon et al., 2014)	EP-TCI	SPECT [¹²³ I]FP-CIT	Reposo	VS (TCI+<TCI-)
(Lee et al., 2014)	EP-TCI	PET [¹²³ I]FP-CIT	Reposo	vmPFC derecho (TCI+>TCI-) Tendencia núcleo accumbens izquierdo (TCI+<TCI-)
(Vriend et al., 2014)	EP-TCI	SPECT [¹²³ I]FP-CIT	Reposo (longitudinal) Retrospectivo EP de novo	VS (TCI+<TCI-)
(Smith et al., 2016)	EP-TCI	SPECT [¹²³ I]β-CIT	Reposo (longitudinal) Prospectivo EP de novo	Caudado y putamen derecho (TCI+<TCI-) Estriado total (TCI+<TCI-)
(Premi et al., 2016)	EP-TCI	SPECT [¹²³ I]FP-CIT	Reposo	Putamen e IFG izquierdos (TCI+<TCI-) Desconexión funcional entre GB y ACC contralateral (TCI+) mediante análisis de covarianza funcional
b) Estudio de receptores dopaminérgicos				

(Boileau et al., 2009)	EP	PET [¹¹ C]-raclopride [¹¹ C]-(+)-PHNO	Reposo	VS (EP<CS) GP (EP<CS) Putamen (EP>CS)
(Payer et al., 2015)	EP-TCI	PET [¹¹ C]-(+)-PHNO	Reposo	VS (TCI+<TCI-) Estriado dorsal (TCI+>TCI-) Correlación negativa en VS con gravedad TCI (TCI+)
(Stark et al., 2018)	EP-TCI	PET [¹⁸ F] fallypride	Reposo	VS (TCI+<TCI-) Putamen (TCI+<TCI-)
ESTUDIOS DURANTE TAREA				
ESTUDIOS DE ACTIVACIÓN				
(van Eimeren et al., 2010)	EP-JP	PET H ₂ (15)O	Antes y tras 3 mg apomorfina Juego de selección de cartas con feedback probabilístico	↓ actividad con los AgD en el OFC izquierdo, amígdala y ACC (JP+)
(Antonelli et al., 2014)	EP	PET H ₂ (15)O	Antes y tras 1 mg PMX <i>Delay discounting task</i> , <i>Go/ No Go Task</i>	AgD ↑ PFC medial y PCC y ↓ en el VS en tareas de impulsividad cognitiva
ESTUDIOS MOLECULARES CENTRADOS EN EL SISTEMA DOPAMINÉRGICO CON TAREA				
(Evans et al., 2006)	EP-SDD	PET [¹¹ C]-raclopride	Administración levodopa	↑ liberación de dopamina en VS inducida por levodopa en EP-SDD
(Steeves et al., 2009)	EP-JP	PET [¹¹ C]-raclopride	Tarea de juego probabilística y tarea control	↑ liberación dopamina en VS en JP+ durante tareas control y de juego
(O'Sullivan et al., 2011)	EP-TCI/CIC	PET [¹¹ C]-raclopride	Señales neutras/relacionadas con recompensa Administración de levodopa	↑ liberación dopamina en VS en TCI/CIC+ con levodopa y señales con recompensa
(Ray et al., 2012)	EP-JP	PET [¹⁸ F] fallypride	Tarea de juego	↓ dopamina en ACC durante tarea control, no durante tarea de juego (JP+) ↑ dopamina en el SN y el ATV
(Wu et al., 2015)	EP-TCI único o múltiple	PET [¹¹ C]-raclopride	Señales neutras/relacionadas con recompensa	↑ liberación dopamina en VS en TCI mono/multidominio en señales con recompensa

Abreviaturas: EP-JP, pacientes con EP con juego patológico; EP-TCI, pacientes con EP y trastorno de control de impulsos; OFC, Corteza orbitofrontal; SPECT, Tomografía por emisión de fotón único; PFC, Corteza prefrontal; ACC, Corteza cingulada anterior; PCC, Corteza cingulada posterior; PET, Tomografía por emisión de positrones; VS, estriado ventral; GB, Ganglios basales; vmPFC, Corteza prefrontal ventromedial; GP, Globo pálido; AgD, agonistas dopaminérgicos; PMX, pramipexol; CIC, conductas impulsivo-compulsivas; SDD, Síndrome de disregulación dopaminérgica; SN, sustancia negra; ATV, área tegmental ventral.

4.2.2. Estudios RM

Los estudios realizados con RM cuentan con diversas ventajas con respecto a los moleculares empleando el PET y SPECT. Por un lado, son estudios no invasivos, que no requieren de la introducción de ninguna sustancia radioactiva, ya que se basa en el efecto BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependency*), que refleja los cambios en el flujo y el volumen sanguíneo cerebrales, y la tasa metabólica de captación de oxígeno en sangre, que se relacionan con la actividad neuronal (De Micco et al., 2018; Ogawa et al., 1990). Además, la resolución temporal y espacial de la que dispone, es sustancialmente mejor que la del PET o SPECT, permitiendo la localización de regiones más específicas del cerebro y el estudio de funciones cerebrales concretas mediante la exposición a diferentes estímulos. En la EP con TCI esta técnica ha sido ampliamente utilizada incluyendo tanto el estudio de diferencias morfológicas cerebrales (tanto de sustancia gris como sustancia blanca), como el estudio en reposo mediante rs-RMf (*resting state-RMf*) que también permite investigar la conectividad funcional, o frente a tareas (*RMf-tarea*) en estudios de activación cerebral (Figura 17).

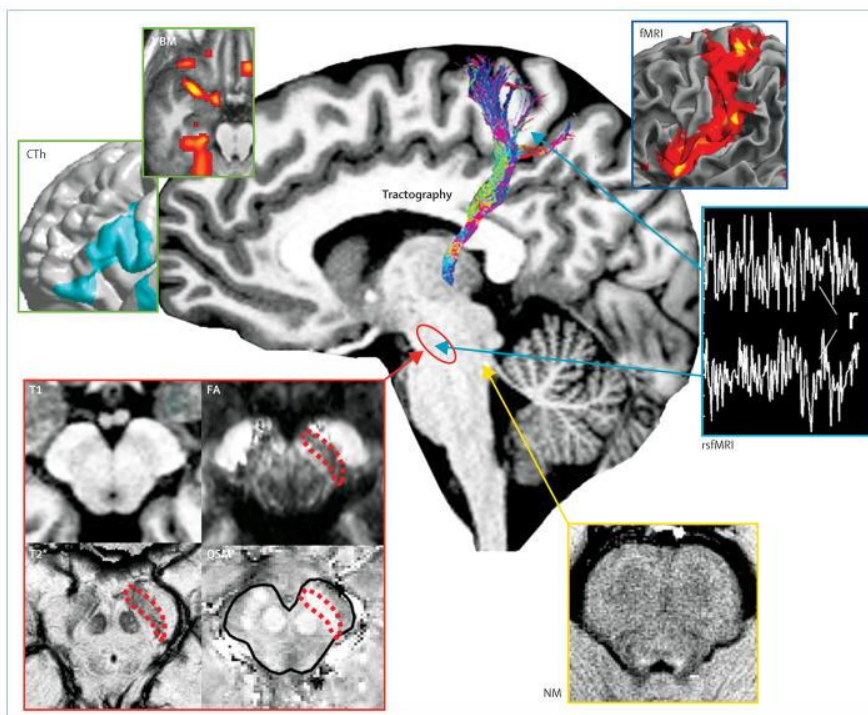


Figura 17. Principales métodos de RM utilizados para el estudio de la EP. A nivel de la corteza se han investigado cambios en el grosor cortical (CTh) y en la densidad o grosor de la sustancia gris (VBM) (verde). La RM funcional (RMf) se ha utilizado para investigar cambios en la activación cerebral durante la realización de tareas (azul oscuro). Los cambios en conectividad estructural se estudian mediante la tractografía basada en difusión y los cambios en la conectividad funcional en reposo con la RMf en estado de reposo (rs-RMf) que investiga las correlaciones entre las fluctuaciones de señal entre regiones cerebrales distantes (azul claro). En la sustancia negra (rojo) se han evaluado el aumento de depósito de hierro mediante la secuencia T2* mapping (T2*) y más recientemente mediante secuencias de susceptibilidad cuantitativa. Los cambios microestructurales se han estudiado mediante la anisotropía fraccional (rojo). Las imágenes de neuromelanina se han utilizado para estudio, entre otros, del área del locus coeruleus (flecha blanca, amarillo) (Stoessl et al., 2014)

4.2.2.1. Estudios de RM estructural

Los cambios estructurales se pueden estudiar mediante métodos de RM avanzada, tales como la Morfometría basada en Vóxel (*voxel-based morphometry*, VBM), técnicas de grosor cortical (*cortical thickness*, CT), imagen con tensor de difusión (*diffusion tensor imaging*, DTI), estudios de superficie cortical (*surface-based analysis*, SBA) y otros. Es de destacar que la técnica conocida como tractografía se lleva a cabo utilizando la técnica de RM denominada imagen con tensor de difusión o DTI, que es sensible a la difusión del agua en el cuerpo, de forma que se puede utilizar para mostrar su imagen tridimensional.

En los pacientes con EP y TCI, la gravedad del trastorno se ha asociado con alteraciones cerebrales principalmente en los circuitos fronto-estriatal y límbico. En lo que respecta a alteraciones de la sustancia gris, los resultados son controvertidos. Se ha propuesto el adelgazamiento cortical de regiones fronto-estriatales como la característica fundamental en pacientes con EP y TCI en comparación a los pacientes sin alteraciones conductuales (Biundo et al., 2015; Cerasa et al., 2014; Imperiale et al., 2018), aunque otros hallazgos muestran un aumento de volumen amigdalario y una relación positiva entre la gravedad del TCI y los volúmenes de las cortezas frontal medial y parietal (Biundo et al., 2015). Además, otros dos trabajos muestran un aumento de grosor cortical en regiones meso-límbicas en los pacientes con EP y TCI (Pellicano et al., 2015; Tessitore et al., 2016), mientras que otros estudios no ven diferencias estructurales entre los pacientes con y sin TCI (Biundo et al., 2011; Carriere et al., 2015; Ricciardi et al., 2018; Tessitore et al., 2017a). Además dos trabajos en pacientes con EP y punding muestran también un adelgazamiento cortical

tanto en el IFG derecho (Markovic et al., 2017) como en el área dorsolateral prefrontal (dlPFC) con extensión hacia el OFC (Yoo et al., 2015b).

Por otro lado, existen escasos estudios que hayan investigado la sustancia blanca en este tipo de pacientes. Un trabajo realizado en pacientes con EP y TCI mostró un aumento de la anisotropía fraccional (FA) del cuerpo calloso, cápsula interna derecha, cíngulo posterior y radiaciones talámicas en estos pacientes (Yoo et al., 2015a), sugiriendo que la relativa preservación de la integridad neural en estas áreas podría suponer un riesgo para el TCI relacionado con la medicación en la población con EP. Otro estudio que combina RM estructural y funcional en pacientes con EP y CIC mostró en la tractografía una disminución en la FA en los fascículos uncinado y en el tracto parahipocampal, así como un aumento de la difusividad media (*mean diffusivity*, MD) en los tractos parahipocampal, pedunculopontino y uncinado en los pacientes con complicaciones conductuales (Imperiale et al., 2018). Los autores sugieren que el TCI en la EP podría ser resultado de una desconexión entre redes sensitivomotoras, asociativas y cognitivas. Otro estudio realizado en pacientes con EP y punding mostró alteraciones en la conectividad estructural, afectando al tracto pedunculopontino izquierdo y al cuerpo calloso (Canu et al., 2017), asociando la presencia de punding en pacientes con EP con una desconexión entre los tractos de sustancia blanca mesencefálicos y límbicos que se proyectan hacia las cortezas frontales. Por último, un trabajo reciente realizado en pacientes con EP *drug-naïve*, que tras la instauración de tratamiento desarrollaron TCI, mostró que estos sujetos presentaban una alteración de la conectividad estructural basal afectando al tracto corticotalámico, corticopontino y corticoespinal bilateralmente, así como a los pedúnculos cerebelos superiores y medios bilaterales (Mojtahed Zadeh et al., 2018). Así, una interrupción de la conectividad en la compleja red de conexiones dinámicas entre el cerebelo, los GB, la corteza y sus proyecciones espinales se presenta como posible sustrato neural del TCI en la EP.

4.2.2.2. Estudios de RM funcional

La habilidad de medir la actividad funcional en el cerebro mediante la señal producida por los cambios dependientes del nivel de oxigenación sanguínea (efecto BOLD) ha

convertido a la RMf en una herramienta útil en el estudio cognitivo y conductual de la EP. El análisis de la activación, así como de la conectividad funcional mediante RMf puede llevarse a cabo durante la realización de una tarea, la percepción de un estímulo o en estado de reposo (rs-RMf). En este sentido, se han podido identificar asociaciones entre la activación y/o desactivación de áreas cerebrales frente a diferentes estímulos o respuestas durante la realización de tareas cognitivas específicas así como valorar la conexión entre las mismas.

4.2.2.2.1. RMf resting state y conectividad

La rs-RMf estudia la dependencia temporal de la actividad neuronal entre regiones cerebrales anatómicamente separadas. Esa dependencia temporal se relaciona con la conectividad estructural, o sea, con las conexiones fasciculares directas (tractografía), aunque también puede existir relación entre regiones que no estén directamente enlazadas por haces axonales. Estas fluctuaciones coherentes de la actividad cerebral, están presentes en forma de redes. La comunicación funcional entre regiones es de suma importancia para llevar a cabo procesos cognitivos integrando información a través de diferentes regiones cerebrales (integración funcional). Estudiando la actividad intrínseca espontánea por el método de rs-RMf, es posible delimitar redes o circuitos de conectividad funcional completos que, a su vez, resultan útiles para conocer más a fondo la organización del cerebro y así delinear los posibles correlatos neuronales relacionados con diferentes patologías. A través de estudios comparativos de actividad durante RMf-tarea y con rs-RMf se han observado un conjunto de regiones cerebrales que se activan consistentemente en reposo y que se desactivan ante la demanda de tareas o presencia de un estímulo, denominándose red neuronal por defecto (*default mode network*, DMN). Otras redes neuronales importantes son la red somatosensorial, integrando los circuitos sensitivo y motor; la red de saliencia, que contribuye a integrar los distintos estímulos a la hora de tomar decisiones, en el procesamiento de recompensa o en conductas dirigidas a un objetivo; las red visual integrando tanto áreas de la corteza visual primaria como áreas corticales visuales asociativas o las redes cognitivas frontoparietales, que intervienen en procesos de control ejecutivo.

Los estudios de rs-RMf en pacientes con EP y TCI aportan resultados heterogéneos. Un trabajo en pacientes con EP y TCI mostró una desconexión funcional entre el putamen anterior izquierdo y el córtex temporal izquierdo y ACC (Carriere et al., 2015). En este sentido, un estudio longitudinal en pacientes con EP inicialmente sin tratamiento dopaminérgico, que posteriormente tras la adición de AgD desarrollaron TCI, mostró una disminución de la conectividad funcional (CF) entre la DMN y la red ejecutiva, junto con un aumento de la CF en la red de saliencia (Tessitore et al., 2017b). Un estudio transversal del mismo autor mostró, de manera consistente, un aumento de CF en las redes de saliencia y una disminución de la CF en la red ejecutiva de pacientes con EP y TCI, aunque, en este caso también se describe un aumento en la CF en la DMN, correlacionando además con la gravedad del TCI (Tessitore et al., 2017a). En este sentido, otro trabajo reciente demostró que la gravedad y la duración del TCI en estos pacientes modulan la CF entre las redes somatosensorial, visual y cognitiva (Imperiale et al., 2018). En este sentido, un estudio realizado en pacientes de EP sin TCI mostró que en la red somatosensorial, la administración de PMX debilita la conectividad entre el caudado derecho y otras regiones corticales (Ye et al., 2017).

Por último, en pacientes con EP y punding se mostró un aumento de la CF de la hipófisis y amígdala con el tálamo y estriado bilateral, así como una CF más débil entre hipófisis bilateral y cortezas frontal izquierda y precentral, y entre amígdala derecha e hipocampo (Markovic et al., 2017).

4.2.2.2. RMf durante tarea o estímulo

Por último se han investigado las áreas cerebrales implicadas al enfrentar a estos pacientes a una tarea o estímulo de recompensa, ya sea el que corresponda a cada modalidad de TCI o una recompensa universal como la económica. En este sentido también existen resultados heterogéneos. En dos estudios, al exponer a pacientes con EP y TCI a la tarea de riesgo se objetivó una disminución de la activación de áreas pertenecientes al circuito mesocorticolímbico:

- En el primero, al enfrentarse a la tarea Balloon Analogue Risk Task (BART) que evalúa la conducta de riesgo, se vio que en los pacientes con TCI disminuía la activación en VS derecho durante la toma de riesgo (Rao et al., 2010).

- Paralelamente, en otro trabajo realizado en pacientes con JP o CC al enfrentarse a una tarea de juego se vio que las elecciones de ganancia producían una disminución de la activación en OFC y ACC. En este estudio también se apreció que la administración de AgD producía una susceptibilidad al riesgo disminuyendo la activación en el VS (Voon et al., 2011c).

Sin embargo, otros dos estudios muestran resultados diametralmente opuestos a los anteriores:

- Un trabajo realizado en pacientes con EP-JP mediante estímulos visuales relacionados con el juego, estímulos neutros y períodos de descanso mostró una mayor activación del ACC bilateral, giro frontal medial y superior, precuneus, lóbulo parietal inferior derecho y VS en los estímulos asociados al juego (Frosini et al., 2010).
- En la misma línea, en un estudio realizado en pacientes con EP y HS, se vio que estímulos de contenido sexual se asociaban a hiperactivación en regiones límbicas, paralímbicas, temporales, occipitales, somatosensoriales y PFC. En las áreas VS, ACC y OFC el grado de activación se correlacionó con la magnitud del deseo sexual (Politis et al., 2013).

Además, en pacientes con EP y SDD, tras la administración de levodopa se apreció una mayor activación en ACC, IFG, VS y mesencéfalo (Loane et al., 2015). Otro trabajo realizado durante una tarea de recompensa mostró una CF más robusta entre el VS y áreas corticales límbicas (Petersen et al., 2017) en pacientes con EP y TCI, revelando que, al administrar AgD, se producía un aumento de la CF entre la amígdala y el mesencéfalo. Un estudio reciente que evalúa el sustrato neural y la conectividad de pacientes con EP y TCI mientras realizan tareas de inhibición motora (*Go/ No Go* y *Delay discounting*) mostró una hipoactivación en estos pacientes en el dIPFC y estriado bilateral, junto con disminución en la CF de ambos caudados al córtex parietal superior mientras que la CF al área insular estaba aumentada (Filip et al., 2018). Por último un estudio reciente reveló que al enfrentar a pacientes con EP con hipersexualidad en estado *on* a la visualización de una imagen erótica, éstos esperaban más tiempo para que la recompensa erótica se prolongase, mostrando un

efecto de refuerzo anormal de la levodopa, en áreas como la vmPFC o la VS en estos pacientes (Girard et al., 2019).

Tabla 3. Estudios de RM en pacientes con EP y TCI

Estudio	Población	Radioligando y técnica	Método	Hallazgos relevantes
RM ESTRUCTURAL				
(Cerasa et al., 2014)	EP-JP	RM estructural	VBM SBA	Atrofia en OFC correlacionado con escala de juego (EP+) ↓ Índice de Plegamiento Local en OFC (EP+)
(Biundo et al., 2015)	EP-TCI	RM estructural	CT y volúmenes subcorticales	Adelgazamiento en circuito fronto-estriatal y aumento de volumen en amígdala izquierda (TCI+)
(Pellicano et al., 2015)	EP-TCI	RM estructural	CT y volúmenes subcorticales	↑ del grosor cortical en ACC rostral y polo frontal (TCI+)
(Carriere et al., 2015)	EP-TCI	Rs-RMf y RM estructural	CT	No diferencias
(Tessitore et al., 2016)	EP-TCI	RM estructural	VBM CT	No hallazgos Engrosamiento cortical en ACC y OFC correlacionado con la gravedad del TCI (TCI+)
(Tessitore et al., 2017a)	EP-TCI	Rs-RMf y RM estructural	VBM	No diferencias
(Markovic et al., 2017)	EP-punding	RM estructural y Rs-RMf	VBM CT	No hallazgos Adelgazamiento cortical IFG derecho (punding+)
(Yoo et al., 2015b)	EP-punding	RM estructural	VBM	Atrofia en área dlPFC que se extiende a OFC (punding+)
(Yoo et al., 2015a)	EP-TCI	RM estructural	DTI	↑ FA en cuerpo calloso, cápsula interna, PCC y tálamo derecho (TCI+)
(Canu et al., 2017)	EP-punding	RM estructural	Tractografía	Alteración en tracto pedunculopontino y cuerpo calloso (punding+)
(Mojtahed Zadeh et al., 2018)	EP-TCI No tratamiento	RM estructural	Conectometría difusión	↓ conectividad en tractos corticotalámico, corticopontino, corticoespinal y pedúnculos cerebelosos superior y medio
(Imperiale et al., 2018)	EP-CIC	RM estructural y Rs-RMf	CT Tractografía	Adelgazamiento cortical precentral izquierdo y cortical frontal superior (CIC+) y daño en el tracto de sustancia blanca motor y extramotor (TCI+)
RM FUNCIONAL				
rs-RMf y CF				

(Carriere et al., 2015)	EP-TCI	Rs-RMf y RM estructural	CF	Desconexión funcional entre el putamen anterior izquierdo y el giro cingulado anterior
(Tessitore et al., 2017b)	EP-TCI	Rs-RMf	FC Longitudinal	↓FC en DMN y red ejecutiva central y ↑FC en saliencia durante el seguimiento (TCI+)
(Tessitore et al., 2017a)	EP-TCI	Rs-RMf y RM estructural	FC Transversal VBM	↑FC en saliencia y DMN, que correlaciona con la gravedad del TCI (TCI+) ↓FC en red ejecutiva frontal (TCI+) No diferencias
(Imperiale et al., 2018)	EP-CIC	RM estructural y Rs-RMf	FC	La gravedad y duración del CIC modulan la CF entre las red somatosensorial, visual y cognitiva (CIC+)
(Ye et al., 2017)	EP	Rs-RMf	FC + Administración AgD	En red somatosensorial: ↓FC entre caudado y otras regiones corticales ↑FC entre habénula y amígdala con tálamo y estriado bilateral y ↓FC entre habénula bilateral y cortezas frontal y precentral (punding+) ↓FC entre amígdala derecha e hipocampo (punding+)
(Markovic et al., 2017)	EP-punding	RM estructural y Rs-RMf	FC	
(Petersen et al., 2017)	EP-TCI/CIC	Rs-RMf	FC	↑FC entre VS y ACC, OFC, ínsula, putamen, globo pálido (TCI/CIC+)
RMf durante tarea o estímulo				
(Rao et al., 2010)	EP-TCI	RMf con tarea Perfusión en reposo	BART	↓activación en VS derecho durante la toma de riesgo y ↓ perfusión en reposo en VS derecho ↑elecciones de riesgo en condición ganar que en condición perder ↓activación OFC y ACC (TCI+) ↑sensibilidad al riesgo con activación ↓en VS (TCI+)
(Voon et al., 2011c)	EP-TCI (JP o CC)	RMf con tarea	Tarea de juego Administración de AgD	
(Frosini et al., 2010)	EP-JP	RMf con estímulo visual	Estímulos visuales relacionados con el juego/estímulos neutros	↑activación ACC bilateral, giro frontal medial y superior, precuneus, lóbulo parietal inferior derecho y VS (TCI+)
(Politis et al., 2013)	EP-HS	RMf con estímulo visual	Estímulos visuales de contenido sexual On/off	↑activación regiones límbicas, paralímbicas, temporales, occipitales, somatosensoriales y PFC y correlacionado con grado de deseo sexual en VS, ACC y OFC (HS+) Off: ↓activación durante los estímulos
(Loane et al., 2015)	EP-SDD	RMf con estímulo farmacológico	Administración de levodopa	↑ activación ACC, IFG, VS y mesencéfalo.
(Petersen et al., 2017)	EP-TCI/CIC	RMf con estímulo farmacológico y	Administración AgD Aprendizaje con	↑FC entre amígdala y mesencéfalo ↑FC entre VS y ACC, no con castigo

		tarea	recompensa	
(Filip et al., 2018)	EP-TCI	RMF con tarea y análisis de conectividad	<i>Go/ No Go Delay Discounting Task</i>	↓ activación en dIPFC y estriado bilateral ↓ FC entre caudado bilateral y córtex parietal superior ↑ FC entre caudado bilateral e ínsula
(Girard et al., 2019)	EP-HS	RMf con estímulo visual	Estímulos visuales eróticos On/off	↑ estímulos visuales retardados en EP-HS en <i>on</i> Asociación con VS, vmPFC y PCC

Abreviaturas: EP-JP, pacientes con EP con juego patológico; EP-TCI, pacientes con EP y trastorno de control de impulsos; RM, Resonancia Magnética; VBM, morfometría basada en vóxel ; SBA, estudio de superficie cortical; OFC, córtex orbitofrontal; CT, grosor cortical; CIC, Conductas impulsivo-compulsivas; ACC, córtex cingulado anterior; IFG, giro frontal inferior; dIPFC, córtex prefrontal dorsolateral; DTI, imagen con tensor de difusión; FA, anisotropía fraccional; rs-RMF, Resonancia Magnética Funcional en reposo; CF, conectividad funcional; DMN, red neuronal por defecto; AgD, agonistas dopaminérgico; BART, Balloon Analogue Risk Task; EP-CC, Pacientes con EP y compra compulsiva; VS, estriado ventral; EP-HS, Pacientes con EP e hipersexualidad; SDD, Síndrome de disregulación dopaminérgica; PCC, Córtex cingulado posterior.

11. Hipótesis

Los trastornos de impulsividad en la EP ocurren en individuos susceptibles, con características neurobiológicas predisponentes, en asociación con una estimulación no fisiológica del sistema dopaminérgico mesocorticolímbico por el tratamiento antiparkinsoniano. Sin embargo, la fisiopatología subyacente al desarrollo y mantenimiento de estas conductas en la EP no es bien conocida, existiendo resultados controvertidos al respecto.

En este sentido, se han elaborado teorías que implican tanto la topografía como el grado de la denervación dopaminérgica estriatal que a su vez produciría alteraciones funcionales en los circuitos de recompensa. Sin embargo, estas teorías se han desarrollado en base a estudios del sistema dopaminérgico y actividad cerebral con PET o SPECT o estudios anatómicos y funcionales con RM en reposo o ante una tarea, con resultados en ocasiones contradictorios y sin poder relacionar entre sí los hallazgos de los distintos trabajos. Esta heterogeneidad y falta de congruencia entre los datos existentes puede estar relacionada con el hecho de que, estos estudios se han realizado en diferentes poblaciones de pacientes, con diversas modalidades de TCI, con distintos estados cognitivos y/o sin una correcta valoración cognitiva, bajo diferentes patrones de tratamiento (con y sin medicación dopaminérgica), con diferentes tareas de recompensa y utilizando diferentes técnicas de análisis. Además, los estudios de imagen funcional realizados hasta ahora se han centrado en un estudio estático de estas conexiones, no habiéndose investigado la vulnerabilidad temporal de la conectividad funcional a lo largo del tiempo de adquisición de las imágenes. Dado que en estos pacientes esta conducta no es invariable ni homogénea a lo largo del tiempo consideramos que un estudio dinámico aportará conocimientos sobre su fisiopatología. De esta manera y con los estudios realizados hasta la actualidad ninguna de estas teorías de manera individual consigue integrar los datos y explicar la fisiopatología del TCI.

Por este motivo, hipotetizamos que un estudio multimodal con diversas aproximaciones funcionales y anatómicas en la misma población de pacientes con EP y TCI podría ayudar a comprender de un modo más integral y coherente los aspectos fisiopatológicos subyacentes a este trastorno. Pensamos que los pacientes con EP y TCI presentan una mayor denervación dopaminérgica en el estriado ventral que se asocia con alteraciones funcionales en áreas límbicas, presumiblemente proporcionales a la severidad del TCI, y que pueden ser diferentes en reposo o durante la toma de decisiones y los procesos de control inhibitorio, sujetas además a modificaciones temporales. Además, consideramos que algunos aspectos emocionales y/o de inhibición cognitiva que son relevantes en estos pacientes podrían estar asociados a disfunciones cognitivas, fundamentalmente

en función ejecutiva, que podría relacionarse con denervación dopaminérgica en áreas asociativas del estriado.

III. Objetivos

OBJETIVO GENERAL:

Conocer en una misma población de pacientes con EP y TCI la topografía de la denervación dopaminérgica estriatal, el metabolismo cerebral, la conectividad funcional dinámica cerebral en reposo y las propiedades topológicas de la misma y la activación cerebral y patrones de conectividad durante una tarea de toma de decisiones e inhibición, así como las relaciones entre ellas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. En relación a la determinación de la denervación dopaminérgica estriatal y el metabolismo cerebral:
 1. Determinar si el grado y topografía de la denervación dopaminérgica estriatal de pacientes con EP y TCI difiere con respecto a pacientes con EP sin esta complicación.
 2. Determinar la relación entre la topografía de la denervación dopaminérgica en las distintas regiones estriatales y las alteraciones del metabolismo cerebral en pacientes con EP y TCI.
 3. Analizar si el grado y topografía de la denervación dopaminérgica estriatal de pacientes con EP y TCI se asocia con disfunción ejecutiva y distintos aspectos de la impulsividad.

2. En relación al estudio de la dinámica de las redes de conectividad funcional en reposo, así como a las características cualitativas de esta conectividad:
 1. Estudiar las propiedades temporales de la conectividad funcional dinámica en pacientes con EP y TCI, así como su asociación con variables clínicas de impulsividad y de personalidad.
 2. Analizar las diferencias cualitativas y las propiedades topológicas de la conectividad funcional dinámica en pacientes con EP y TCI.

3. En relación al estudio de la activación cerebral y los patrones de conectividad implicados en una tarea de toma de decisiones y control inhibitorio:

1. Comparar la ejecución de una tarea de juego en pacientes con EP y TCI y pacientes sin esta complicación.
2. Estudiar la activación de áreas cerebrales implicadas en la recompensa durante esta tarea en pacientes con EP y TCI con respecto a pacientes sin esta complicación.
3. Analizar la evolución de la respuesta hemodinámica durante la recompensa positiva, negativa o mixta durante la tarea de juego en pacientes con EP y TCI en comparación con pacientes con EP sin TCI.
4. Analizar la asociación de la activación de las áreas cerebrales implicadas en la recompensa y en el control inhibitorio durante esta tarea con la gravedad de la impulsividad en pacientes con EP y TCI.
5. Investigar la asociación entre la activación de las áreas cerebrales implicadas en la tarea, la gravedad del TCI y la conectividad funcional en pacientes con EP y TCI, así como la mediación de esta conectividad en la asociación anterior.

IV. Material y métodos

1. PARTICIPANTES Y ASPECTOS ÉTICOS

Se reclutaron 66 participantes para este estudio desde Marzo de 2015 hasta Marzo de 2017: 22 pacientes EP-TCI, 22 pacientes EP-noTCI y 22 controles sanos, pareados por edad, sexo, educación, cociente de inteligencia premórbido (IQ) y en el caso de los pacientes también por gravedad de la enfermedad. Los pacientes con EP se reclutaron en la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital Universitario Donostia (HUD) y fueron diagnosticados según los criterios del Banco de Cerebros de Londres (Hughes et al., 1992). Los criterios de inclusión para el grupo TCI incluyeron al menos la presencia de un TCI actual surgido tras el diagnóstico de EP y el inicio del tratamiento dopaminérgico, valorado clínicamente tanto por un neurólogo como por un psiquiatra según los criterios del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-V y la escala QUIP (Weintraub et al., 2009b). La gravedad del TCI se evaluó utilizando la escala “*Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson’s Disease and its Rating Scale*” (QUIP-RS) considerando el *cut-off* publicado para cada modalidad de TCI para su diagnóstico (Martinez-Martin et al., 2018; Weintraub et al., 2009a, 2012). Se excluyeron los sujetos con demencia (Emre et al., 2007) o deterioro cognitivo leve (Litvan et al., 2012), psicosis, cirugía cerebral previa, discinesias severas, comorbilidad importante que a juicio de los investigadores pudiera influir negativamente en las evaluaciones del estudio, y aquellos que presentaban TCI y éste había remitido al comenzar el estudio. Los controles sanos fueron voluntarios reclutados en el Basque Center on Cognition, Brain and Language (BCBL), San Sebastián. Entre los controles sanos se excluyeron asimismo participantes con cualquier enfermedad neurológica o sistémica con afectación del SNC, pacientes con demencia o deterioro cognitivo leve, antecedentes familiares de EP o EA, presencia de lesiones cerebrales en la RM craneal o uso de medicamentos psicotrópicos.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica de Guipúzcoa. Todos los pacientes fueron informados detalladamente de los objetivos y condiciones de los estudios y dieron su consentimiento por escrito a los mismos.

2. EVALUACIÓN CLÍNICA

2.1. Datos sociodemográficos y motores

Todas las evaluaciones en los pacientes fueron realizadas bajo el efecto de su medicación dopaminérgica habitual, es decir en *on*. La gravedad de la enfermedad se valoró mediante las escalas de Hoehn y Yahr (H&Y) (Goetz et al., 2004; Hoehn, 1987) y la Unified Parkinson's Disease Rating Score (UPDRS) (S. Fahn, 1987): parte I) estado mental, comportamiento y estado anímico; parte II) actividades de la vida diaria; parte III) exploración de los aspectos motores y parte IV) complicaciones del tratamiento.

Además, se registró el consumo de fármacos dopaminérgicos. Se calculó para cada paciente la dosis diaria equivalente de levodopa total (LEDD_{TOTAL}), la dosis diaria equivalente de levodopa (LEDD_{L-DOPA}), así como la dosis diaria equivalente de levodopa de agonistas dopaminérgicos (LEDD_{AD}) según la fórmula desarrollada por Tomlinson y cols (Tomlinson et al., 2010).

Tanto en pacientes como en controles se recogieron los siguientes datos demográficos: edad, sexo, años de escolarización y nivel formativo. El IQ se estimó utilizando el subtest de vocabulario de la escala de Wechsler de Inteligencia en el Adulto (WAIS-III) (Wechsler, 1997), reconocido como método eficaz para estimar la inteligencia general (Mortensen et al., 1991).

2.2. Evaluación conductual (impulsividad y afectiva)

Además, todos los participantes cumplieron las siguientes escalas de morbilidad psiquiátrica: la escala de impulsividad de Barratt (BIS) (Patton et al., 1995), la subescala de Búsqueda de Novedad del Cuestionario de Temperamento y Carácter Revisado (TCI-R) (Cloninger and Svrakic, 1994), la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS) (Zigmond and Snaith, 1983), la escala de Apatía de Starkstein (Starkstein et al., 1992) y el cuestionario en calidad de vida en EP (PDQ-8) (Katsarou et al., 2004).

2.3. Valoración cognitiva

Todos los participantes efectuaron una batería de test neuropsicológicos dirigida a evaluar tanto la situación neuropsicológica global como la específica según dominios cognitivos:

- **Función cognitiva global:** *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) (Nasreddine et al., 2005).
- **Atención:** Dígitos directos (WAISS III) (Wechsler, 1997), *Stroop Color-Word Interference Test* (SCWT): condiciones Stroop palabras (Stroop P) y Stroop colores (Stroop C) (Golden CJ and Freshwater SM, 2002), y el *Trail Making Test* parte A (TMTA) (Reitan, 1955).
- **Función ejecutiva:** *Trail Making Test* parte B (TMTB) (Reitan, 1955), fluencia verbal fonética en 60 segundos (letra “p”) (Strauss E, 2006), *Stroop Color-Word Interference Test*: condición interferencia (Stroop PC) (Golden CJ and Freshwater SM, 2002), Test de Letras y Números (LNS) (WAIS III) (Wechsler, 1997) y Dígitos inversos (WAIS III) (Wechsler, 1997).
- **Memoria episódica y visual:** *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT): recuerdo inmediato, recuerdo diferido y reconocimiento (Rey A, 1941).
- **Lenguaje:** test de denominación de Boston (Kaplan et al., 1983), fluencia semántica en 60 segundos (animales) (Strauss E, 2006).
- **Tareas visuoespaciales:** Decisión de objeto y localización de número (VOSP) (Warrington EK, 1991).

El *MoCA* es un instrumento de evaluación de función cognitiva global. La mayor puntuación total posible es de 30 puntos considerando una puntuación de ≥ 26 como normal (van Steenoven et al., 2014). Si la escolaridad del paciente que realiza la prueba es ≤ 12 años, se agrega un punto. El *Digit Span Test* es una medida de la memoria de corta duración que comprende dos pruebas diferentes: test de los dígitos directos (dominio de atención) y dígitos inversos (memoria de trabajo, dominio ejecutivo). El rango normal de puntuación para los dígitos directos es de 6 ± 1 y de un punto menos para los dígitos inversos (Woods and Tröster, 2003). El *TMT* es una prueba que evalúa principalmente la capacidad de cambio, también dividida en dos

subtests: TMT-A (dominio de atención) y TMT-B (dominio ejecutivo) (Hietanen and Teräväinen, 1986). La calificación total es el tiempo en segundos. La *prueba de Stroop* mide la capacidad del sujeto de alternar los estímulos percibidos para adaptarse a demandas cambiantes. Incluye la demanda de atención selectiva, velocidad de procesamiento y automatización de una característica dada (Stroop P y Stroop C, dominio de atención); y posteriormente la exclusión de la característica más dominante (Stroop PC, dominio ejecutivo) (Stroop JR, 1935). La puntuación total es la cantidad de palabras o colores que se leen en 45 segundos para cada condición. En la prueba de *fluencia fonética* (dominio ejecutivo) y la prueba de *fluencia semántica* (dominio del lenguaje), registramos el número total de palabras dichas en 60 segundos (Pillon et al., 1991). El *Test de Letras y Números del WAIS-III* se relaciona con la memoria de trabajo así como con la capacidad de recordar y organizar simultáneamente estímulos de tipos diferentes o similares (dominio ejecutivo) (Schneider et al., 2010). La puntuación máxima en esta prueba es de 21. La evaluación de la capacidad de recuperación inmediata de la memoria, la curva y las estrategias de aprendizaje, la memoria a largo plazo y su capacidad de recuperación se midió mediante la prueba de *Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)* (Tierney et al., 1994). La puntuación total es el número de palabras recordadas sucesivamente. El *Test de denominación de Boston* consiste en nombrar dibujos con diferentes niveles de familiaridad y es eficaz para identificar déficits en la denominación y dificultad en recordar las palabras (dominio del lenguaje) (Kaplan et al., 1983). La puntuación total es el número de denominaciones correctas. Finalmente, el *Test de decisión de objeto y localización de número* evalúa las deficiencias visuconstructivas y visuoperceptivas (dominio visuoespacial) y la puntuación total es el número de identificaciones correctas (Calderon et al., 2001).

Específicamente, la toma de decisiones se evaluó mediante la versión computarizada de *Juego de azar de Iowa* o *Iowa Gambling Task (IGT)* (Bechara et al., 1994), una tarea psicológica diseñada para simular la toma de decisiones en la vida real y en condición de riesgo. Se le presentan al participante cuatro mazos de cartas externamente idénticos en la pantalla del ordenador (A, B, C y D) y se le indica que debe “ganar” la mayor cantidad de dinero posible eligiendo una carta cada vez de los cuatro mazos de

cartas, hasta que en la pantalla del ordenador se indique que se detenga (tras la selección de 100 cartas). Cada carta le dará al participante una recompensa (\$100 para los mazos A y B; \$50 para los mazos C y D). De vez en cuando, una carta también tendrá un castigo (A y B tienen castigo total de \$1250 por cada diez tarjetas; C y D tienen una castigo total de \$250 por cada diez tarjetas) (Figura 18). Así, A y B son “mazos malos o desventajosos”, y C y D son “mazos buenos o ventajosos”, ya que las barajas A o B conducirán a pérdidas a largo plazo, mientras que los mazos C o D conducirán a ganancias. El sujeto debe descubrir progresivamente que las cubiertas A y B son desventajosas a largo plazo (grandes ganancias pero mayores pérdidas), mientras que las cubiertas C y D son ventajosas (pequeñas ganancias pero incluso menores pérdidas). La medida de rendimiento utilizada para todos los análisis posteriores fue la puntuación de resultado global neta (puntuación neta). Los puntajes consistieron en los números de opciones ventajosas (C + D) menos las opciones desventajosas (A + B) para cada uno de los 5 bloques de 20 tarjetas y para el total de las 100 tarjetas (Wandschneider et al., 2013).



Figura 18. Juego de azar de Iowa computarizado. Se representan en la pantalla del ordenador los cuatro mazos de cartas, en los que A y B son las opciones desventajosas o de mayor riesgo mientras que C y D son las opciones ventajosas o conservadoras. La barra horizontal verde son las ganancias acumuladas mientras que la roja representa las pérdidas (Bechara et al., 1994).

3. ADQUISICIÓN DE IMÁGENES

Los pacientes fueron estudiados en estado *on* bajo su medicación dopaminérgica habitual a primera hora de la mañana en todos los estudios de imagen realizados en esta tesis, salvo el DaTSCAN que se realizó *off* medicación. Previo a la realización de los estudios se suspendieron los fármacos depresores del SNC, tales como benzodiazepinas, neurolépticos o antidepresivos de acuerdo con su vida media. Todos los estudios de imagen realizados en un mismo paciente se realizaron en un margen máximo de 72 horas.

3.1. ¹⁸F-FDG PET

Se utilizó un tomógrafo PET de alta resolución Siemens Biograph 6 (Siemens, Erlangen, Alemania) a los pacientes con EP-TCl (n = 16) en la Unidad de Medicina nuclear del centro Onkologikoa (San Sebastián, España). Todos los sujetos permanecieron en ayunas desde la noche previa a la prueba. Se verificó la glucemia basal antes de la inyección del radiofármaco asegurándonos de que fuese menor de 120 mg/dl. Los estudios se obtuvieron en una habitación en penumbra y sin ruidos, tras inyección en bolo de 5.3MBq / kg de ¹⁸F-FDG, quedando el sujeto en reposo durante 40 minutos con los ojos cerrados. Durante los 20 minutos de adquisición de las imágenes, los sujetos permanecieron en decúbito supino en la camilla del tomógrafo PET. Se adquirieron 74 planos (matriz de 128x128), con un tamaño de vóxel de 2.06 × 2.06 × 2.06 mm. Al término del período de adquisición la reconstrucción de las imágenes se realizó mediante el método de *ordered-subset expectation maximization* (OSEM) utilizando el software Siemens (versión 7.2.) corrigiendo las imágenes por atenuación a partir de la imagen de transmisión (Comtat et al., 2002).

3. 2. ¹²³I-FP-CIT SPECT (DaTSCAN®)

En treinta y dos pacientes con EP (EP-TCl n = 16 y EP-noTCl n = 16), se realizó un ¹²³I-FP-CIT SPECT (DaTSCAN®, GE Healthcare), en la Unidad de Medicina Nuclear del Instituto Onkologikoa (San Sebastián, España), para medir la disponibilidad de DaT

estriatal presináptico. De acuerdo con la Guías Europeas de Medicina Nuclear (EANM) 2010, los pacientes suspendieron cualquier medicación que se pudiese unir al DaT 7 días antes de la prueba. Todos los pacientes recibieron una solución de Lugol al 1% (Hi-Tech Pharmaceuticals, Norcross, GA) para bloquear la captación tiroidea de yoduro libre radiactivo. El radiotrazador ^{123}I -FP-CIT se administró por vía intravenosa tres horas antes de la adquisición de la imagen a una dosis aproximada de 5 mCi (185 MBq: actividad específica > 185 MBq / nmol; pureza radioquímica > 99%). La adquisición de las imágenes de SPECT se realizó con un SPECT/Tomografía Computarizada (TC) espiral multicorte de alta resolución (Infinia Hawkeye 4, GE Healthcare). Se obtuvieron 240 proyecciones en una órbita 2 x 360° utilizando colimadores de baja energía y alta resolución (*low-energy high-resolution*, LEHR), una matriz de 128 x 128 píxeles, con un zoom de 1,23, rotación continua y muestreo angular de 3°. Cada proyección se adquirió durante 16 segundos y el tiempo total de adquisición para cada paciente fue de 38 min. Los conjuntos de datos de proyección brutos fueron posteriormente procesados para obtener las imágenes reconstruidas. La reconstrucción de la imagen se realizó mediante un método de retroproyección filtrada con un filtrado posterior a la reconstrucción (filtro Butterworth de décimo orden, corte de 0,64 ciclos / cm). Además, como se detallará posteriormente también se llevó a cabo una RM cerebral en un equipo 3T Siemens Magnetom TIM TRIO MRI scanner con el fin de realizar el correregistro anatómico con las imágenes del SPECT, obteniendo para ello una secuencia eco-gradiente potenciada en T1.

3.3. Resonancia Magnética

3.3.1. Estructural

A todos los sujetos del estudio (EP-TCI n = 20, EP-noTCI n = 22, CS n = 20) se les realizó una RM cerebral empleando el mismo protocolo y dispositivo, excepto a dos pacientes con EP-TCI y dos sujetos control, quienes rehusaron la realización de esta prueba debido a imposibilidad de estar quietos tumbados en la camilla o por claustrofobia. Las imágenes se obtuvieron en el Basque Center on Cognition, Brain and Language (BCBL, San Sebastián, España) en un escáner de resonancia magnética

3T Siemens Magnetom TIM TRIO (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Alemania) utilizando una bobina de 32 canales. Se utilizaron tapones para los oídos y auriculares que se ajustaban perfectamente (MR Confon, Magdeburg, Alemania) para amortiguar el ruido de fondo y para permitir la comunicación con los experimentadores mientras estaban en el escáner. Para limitar el movimiento de la cabeza, el área entre las cabezas de los participantes y la bobina se rellenó con espuma y se pidió a los participantes que permanecieran lo más quietos posible. Las imágenes ponderadas en T1 estructurales se adquirieron utilizando una secuencia tridimensional de MPRAGE (eco de gradiente de adquisición rápida con magnetización previa) con tiempo de repetición = 2530 ms, tiempo de eco = 2,97 ms, tiempo de inversión = 1100 ms, ángulo de giro = 7°, campo de visión = 256x256 mm y tamaño de vóxel = 1 mm³ (isotrópico).

3.3.2. Funcional

3.3.2.1. Resting State o en estado de reposo (rs-RMf)

Se realizó en los mismos sujetos que la RM estructural y en la misma máquina con las mismas condiciones. Para los datos rs-RMf, se adquirieron 300 volúmenes funcionales mediante secuencia eco-planar (EPI) con tiempo de repetición = 2140 ms, tiempo de eco = 25 ms, ángulo de giro = 78°, campo de visión = 192 x 192 mm, 38 cortes axiales, resolución en el plano = 64x64, tamaño de vóxel = 3 x 3 x 3,5 mm³, orden de adquisición descendente. Durante la adquisición de datos rs-RMf, se instruyó a los participantes a mirar una cruz blanca sobre un fondo negro que se proyectaba en una pantalla mediante un espejo, sin pensar en nada en particular, permaneciendo inmóviles y despiertos. La seguridad de que los participantes no se durmiesen durante esta prueba se obtuvo mediante la vigilancia de los mismos por medio de una cámara colocada en la RM.

3.3.2.2. Adquisición durante tarea: Iowa Gambling Task

Se realizó en EP-TCI n = 20, EP-noTCI n = 20, CS n = 19, y en la misma máquina con las mismas condiciones que la RM estructural y el rs-RMf. Hubo 2 pacientes y tres sujetos sanos en los que no fue posible su realización por claustrofobia o negativa.

Las imágenes funcionales se adquirieron en 3 series separadas utilizando una secuencia de pulso gradiente-eco eco-planar con los siguientes parámetros de adquisición: tiempo de repetición = 2000 ms, tiempo de eco = 28 ms, ángulo de giro = 90°, campo de visión = 192 x 192 mm, 33 cortes axiales, 10% de espacio entre cortes. Se recogieron 320 volúmenes por serie funcional. Antes de cada adquisición, se descartaron cuatro volúmenes para permitir los efectos de equilibración-T1.

3.3.2.2.1. Paradigma de RMf

Todos los participantes se sometieron a la adquisición de imágenes RMf mientras realizaban una tarea consistente en una versión modificada del Juego de azar de Iowa (IGT). Antes de comenzar el IGT, los participantes recibieron idénticas instrucciones de que su objetivo era ganar la mayor cantidad de dinero posible. Sin embargo, no se les informó acerca de las contingencias de la tarea y tuvieron que aprenderlas mediante el feedback de sus elecciones de carta, es decir, sus ganancias y pérdidas monetarias.

Utilizamos una versión simplificada de la IGT para minimizar las dificultades motoras de los pacientes con EP durante el escaneo y para asegurarnos de que pudieran comprender las contingencias de la tarea. En lugar de la versión original (con los mazos 'A'B'C'D'), utilizamos una versión con dos mazos de cartas ('A'B'). El sujeto podía elegir una tarjeta de cualquiera de las dos cubiertas y cada vez que esto sucedía, se mostraba un mensaje en la pantalla que indicaba la cantidad de dinero que el sujeto ganaba y / o perdía. La tarea se dividió en 3 condiciones, siempre presentadas en el mismo orden secuencial: (1) solo se presentaba retroalimentación positiva, de modo que los participantes pudieran familiarizarse con las plataformas

que proporcionan ganancias positivas más bajas y más altas; (2) se presentaba una retroalimentación negativa, de modo que los participantes pudiesen familiarizarse con las cubiertas que proporcionan pérdidas negativas cada vez más altas; y, (3) se proporcionaban recompensas positivas y negativas mixtas, de modo que los participantes podían ganar o perder dinero en función de las contingencias aprendidas en las secciones 1 y 2. Los participantes realizaron esta versión modificada del IGT a lo largo de las 3 series de adquisición de RMf. Dentro de cada una de estas series, los participantes realizaban la tarea en dos bloques con las tres condiciones secuenciales (6 en total). Los bloques presentados dentro de la misma serie funcional fueron diferentes entre sí con respecto a las reglas ventajosas y desventajosas y se instruyó a los participantes para que ignoraran las contingencias previas cuando pasaran de un bloque a otro. Entre los bloques, los participantes realizaron una tarea de control en la que encontraron las dos cubiertas ('A'B') con cantidades numéricas positivas y negativas en la parte superior de cada cubierta y solo tenían que elegir la cubierta con el número más alto (Figura 19).



Figura 19. Juego de azar de Iowa modificado. Se representan en la pantalla que los pacientes visualizan dos mazos de cartas, en los que A y B son las opciones a elegir. Aquí se representan las distintas condiciones que pueden ocurrir: feedback positivo o ganancia mayor o menos, feedback negativo o pérdida mayor o menor, feedback mixto pudiendo ganar o perder y por último la tarea control en la que únicamente tienen que elegir el número más alto.

El protocolo de estimulación consistió en un experimento de RMf con un diseño *event-related* lento mediante señales visuales relacionadas con el juego de IGT que alternaban con estímulos neutros. Los estímulos visuales se proyectaron en una pantalla que el paciente visualizaba a través de un espejo y las respuestas se registraron a través de una caja de botones.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y DE IMÁGENES

4.1. Análisis estadístico de datos clínicos

La normalidad de las variables se estableció mediante la prueba de Shapiro-Wilk. La comparación de las variables cuantitativas entre tres grupos se realizó mediante el test de ANOVA y corrección de Bonferroni. Para variables que no seguían una distribución normal se utilizó el test de Kruskal-Wallis seguido del test de Mann-Whitney o T de Student (penalizando x3) para comparaciones post hoc. La comparación de variables cuantitativas entre dos grupos se realizó mediante la T de Student o U de Mann Whitney, de acuerdo con la distribución normal o no de las muestras. La comparación de variables cualitativas se realizó mediante el test de Chi². Los resultados del IGT clásico se analizaron mediante un test ANOVA de medidas repetidas utilizando la variable *Grupo* como variable inter-grupos, cada *Bloque* como variable intra-grupos y el *Resultado total* (mazo ventajoso –mazo desventajoso) como medida dependiente. Las correlaciones bivariadas se realizaron con el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman, según la distribución de las variables a correlacionar. Para ajustar las comparaciones y las correlaciones por edad o por gravedad motora de la EP (UPDRS-III), se introdujeron estas variables como variable independiente en un modelo de regresión lineal. Cuando la variable dependiente no seguía una distribución normal se realizó una transformación logarítmica. El umbral de significación estadística fue $p < 0,05$ (IBM SPSS Statistics v16.0).

4.2. ¹⁸F-FDG PET

Todas las imágenes ¹⁸F-FDG PET se realinearon y se normalizaron al espacio estereotáxico estándar Montreal Neurological Institute (MNI) utilizando una plantilla PET de ¹⁸F-FDG personalizada previamente por nuestro grupo (García-García et al., 2012). Todas las imágenes se corrigieron por efecto de volumen parcial utilizando el método *voxel by voxel* (Bohnen et al., 2011). El siguiente paso consistió en normalizar cada estudio en intensidad debido a la posibilidad de que existiese cierta variabilidad entre los sujetos en la cantidad de radiofármaco captado. Por lo tanto, para cada imagen PET espacialmente normalizada, los valores de vóxel se

normalizaron en intensidad a la actividad de la protuberancia utilizando el volumen de interés (VOI) de protuberancia como región de referencia (formato Nifti) de WFU PickAtlas v3.0 (Garcia-Garcia et al., 2012; Minoshima et al., 1995). Finalmente se procedió al suavizado o filtrado (*full-width at half-maximum (FWHM) Gaussian filter* de 8 mm de anchura) de cada una de las imágenes PET para difuminar las variaciones individuales en la anatomía de los giros cerebrales y aumentar la relación señal-ruido.

Se utilizó una aplicación del paquete Yale BioImage Suite (<http://sprout022.sprout.yale.edu/mni2tal/mni2tal.html>) para transformar las coordenadas MNI en el espacio Talairach y se empleó la herramienta Talairach Daemon Client (Lancaster et al., 2000) para localizar estas diferencias en las regiones anatómicas de cada lóbulo cerebral.

4.3. ¹²³I-FP-CIT SPECT (DaTSCAN®)

Los datos del DaTSCAN se pre-procesaron utilizando el software Statistical Parametric Mapping (SPM) (SPM8, Wellcome Department of Neurology, Londres, Reino Unido) en Matlab (versión R2014a, Mathworks Inc. Sherborn, MA). En primer lugar, co-registramos la imagen DaT de cada sujeto con sus imágenes de RM correspondientes, normalizando la RM estructural al espacio MNI y aplicamos los parámetros de normalización resultantes a la imagen DaT, corrigiendo por los cambios de volumen inducidos por la normalización. Las imágenes de SPECT con ¹²³I-FP-CIT espacialmente normalizadas mostraron que la captación de trazador específica detectable se limitaba al estriado. En segundo lugar, se realizó un análisis de volumen de interés (VOI) utilizando el software PMOD (versión 3.2; PMOD Technologies Ltd., Adliswil, Suiza) para cuantificar las imágenes de SPECT ¹²³I-FP-CIT. Se utilizó un atlas cerebral del software PMOD que contiene una delineación predefinida del caudado y el putamen para guiar el contorno del VS establecido manualmente de -6 a -12 mm en el eje z [coordenadas MNI], incluyendo así el NAc, la parte medial del núcleo caudado y el putamen rostroventral (Cilia et al., 2010; Tziortzi et al., 2011) basándonos en estudios previos de anatomía funcional y conectividad estructural (Haber and Knutson, 2010; Haber et al., 2000). Además, se redefinieron las VOI de caudado y

putamen derecho e izquierdo como su extensión en el atlas salvo en el eje z <-6 mm. Por lo tanto, finalmente se utilizaron seis VOI en el estriado, tres en cada hemisferio. Se utilizó como referencia la unión al trazador en el lóbulo occipital, ya que la corteza occipital carece de DaT (Scherfler and Nocker, 2009). (Figura 20).

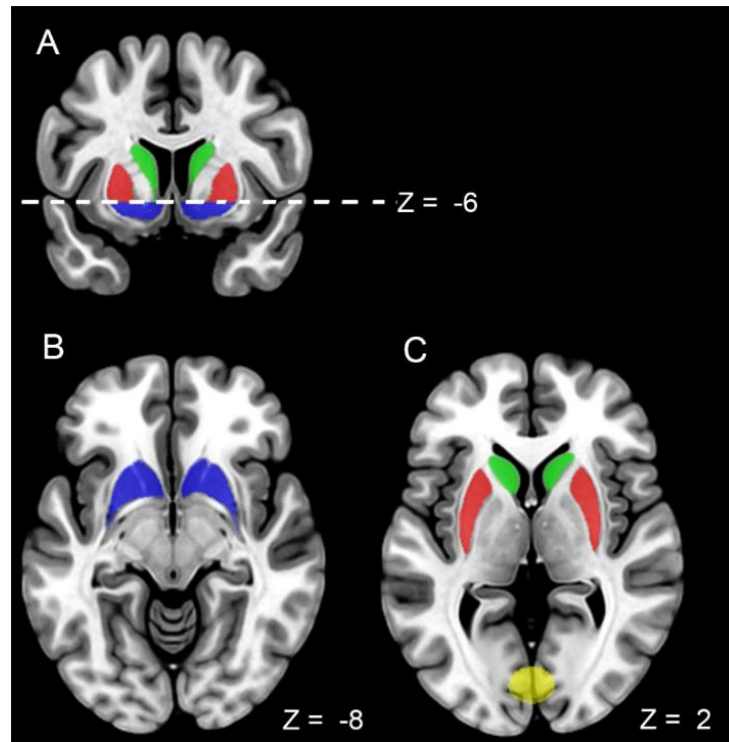


Figura 20. Localización de los VOI estriatales. Se representan los VOI caudado (verde), putamen (rojo) y VS (azul) y el VOI de referencia posterior (amarillo) dibujadas en el espacio estereotáxico en las secciones coronal (A) y axial (B) de imágenes de RM.

La medida final fue el *binding ratio* o ratio de unión (BR) *specific-to-non-displaceable* (BR estriatal - BR Occipital) / BR Occipital. Estos valores se calcularon para el caudado, el putamen y el VS derecho e izquierdo (Scherfler et al., 2005) y, dado que el lado no fue un factor significativo en el análisis de covarianza, se calcularon los valores promedios de BR para el hemisferio derecho e izquierdo en los VOI caudado, putamen y VS para cada paciente

Las diferencias en los valores de unión a DaT según los factores Grupo (EP-TCI, EP-noTCI), Lateralidad (derecha, izquierda) y Área (caudado, putamen, VS) fueron examinados mediante un análisis de covarianza o ANCOVA. En este análisis se utilizaron la edad y UPDRS-III como covariables, ya que estos factores son los

principales contribuyentes a la pérdida dopaminérgica en pacientes con EP (Pirker, 2003; Varrone et al., 2013) mediante un test post-hoc de comparaciones múltiples de Bonferroni. Posteriormente, se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para estudiar las asociaciones entre estos factores (Grupo, Lateralidad y Área).

En los pacientes con EP y TCI la correlación entre el ratio de unión de [¹²³I]FP-CIT al DaT de las diferentes regiones estriatales y la captación de ¹⁸F-FDG de las áreas límbico-asociativas se realizó mediante un análisis de regresión con SPM estableciendo una significación de $p < 0,0001$ no corregido a nivel de vóxel, ya que nuestra aproximación estaba guiada por una hipótesis a priori de asociaciones estriato-corticales específicas. En este sentido, se realizó posteriormente una corrección a nivel de volumen de clúster de > 50 vóxels.

Además, para investigar la asociación entre la captación de DaT con las variables clínicas se utilizó un análisis de dos pasos: inicialmente, se realizó un análisis de correlación bivariada de Spearman con corrección FDR de Benjamini-Hochberg para comparaciones múltiples para minimizar la posibilidad de falsos positivos. Después, las correlaciones significativas se incluyeron en un modelo de regresión múltiple utilizando como covariables la edad y gravedad motora (UPDRS-III). Cuando la variable dependiente no seguía una distribución normal se realizó una transformación logarítmica. Se estableció un nivel de significación de $p < 0,05$.

4.4. Resonancia Magnética

4.4.1. Estudio de Resting State o estado de reposo (conectividad funcional dinámica, CFd)

4.4.1.1. Preprocesado de imágenes

El pre-procesado de las imágenes rs-RMf se realizó utilizando la herramienta Conn Functional Connectivity Toolbox v.17.f (Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon, 2012) implementada en Matlab™ 9.1 (cesión R2016b). Inicialmente, los primeros 8 volúmenes fueron eliminados para garantizar la estabilidad de la señal. A continuación, las 292 imágenes funcionales restantes fueron realineadas al primer

espacio del primer registro para corregir el artefacto de movimiento de la cabeza, y se corrigió también por diferencias en la adquisición de los cortes, se corrigió con las imágenes estructurales y se procedió a la normalización espacial al espacio estereotáxico MNI. Durante la normalización, los volúmenes se muestrearon a vóxeles cúbicos de 3 mm. Por último las imágenes funcionales fueron procesadas mediante un filtro diferencial con un valor de Kernel gaussiano de 8 mm (FWMH = 8 mm).

4.4.1.2. Corrección de movimiento

Para minimizar el impacto de los efectos potenciales de los movimientos de la cabeza en los resultados de conectividad funcional dinámica (CFd), se siguieron las directrices de estudios previos de CFd en EP (Díez-Cirarda et al., 2018; Kim et al., 2017) y se calcularon el *framewise displacement value* (FD) y el desplazamiento máximo (Hutchison et al., 2013). Se excluyeron 5 sujetos porque el desplazamiento máximo era superior a 3,0 mm en los tres índices de traslación o mayor de 3,0° en los índices de rotación (Chen et al., 2016). 4 participantes que excedieron un $FD > 0,5$ mm también fueron excluidos (Power et al., 2012; Van Dijk et al., 2012). Así, los análisis de RMf dinámica fueron finalmente realizados con 16 pacientes con EP y TCI, 20 pacientes con EP sin TCI y 17 controles sanos. El FD no difería en un test ANOVA realizado entre los CS ($0,06 \pm 0,18$) y los grupos de enfermos con EP [EP-TCI ($0,06 \pm 0,18$); EP-noTCI ($0,05 \pm 0,20$); $p = 0,256$]. Además se calcularon los desplazamientos medio y máximo en el espacio 3D para cada volumen de cerebro, el *root-mean-square* (RMS) de los parámetros de traslación (Van Dijk et al., 2012). No hubo diferencias de movimiento RMS estadísticamente significativas entre el grupo de EP-TCI ($0,1 \pm 0,09$), EP-noTCI y los CS ($0,12 \pm 0,1$) ($p = 0,47$).

4.4.1.3. Identificación de redes de componentes independientes

Los datos se descompusieron en redes funcionales mediante un análisis de componentes independientes (ICA) utilizando la herramienta Group ICA of functional MRI Toolbox (GIFT v4.0a; <http://icatb.sourceforge.net>). Primero, los datos

funcionales de cada individuo se redujeron a un total de 134 componentes independientes (IC), mediante la reducción con el análisis de componente principal (Allen et al., 2011), y después, estos datos concatenados se redujeron a 100 IC mediante la utilización del algoritmo de máxima expectación (1998) incluido en GIFT. El algoritmo Infomax ICA (Bell and Sejnowski, 1995) se repitió 20 veces en Icaso implementado en GIFT (Himberg et al., 2004) y se estimaron los mapas espaciales agregados. Utilizamos el método de reconstrucción inversa GICA1 (Erhardt et al., 2011) para reconstruir los mapas espaciales individuales y el curso temporal para los análisis posteriores.

De los 100 IC, se identificaron 40 como significativos por 2 observadores independientes siguiendo los siguientes criterios (Allen et al., 2011): (1) Pico de activación en sustancia gris; (2) Ausencia de superposición con artefactos de movimiento o susceptibilidad, con estructuras vasculares ni con ventrículos. Durante este paso, componentes incluidos en la sustancia blanca, líquido cefalorraquídeo y otros artefactos fueron indentificados y excluidos del análisis posterior. Además, se examinaron potenciales diferencias en la sustancia gris entre los grupos (volumen de sustancia gris, grosor cortical y área de superficie), con las imágenes potenciadas en T1 de los participantes utilizando Freesurfer's mri_glmfit (Fischl et al., 2004). Este análisis no reveló ninguna diferencia significativa en ninguna de las comparaciones entre grupos (EP-TCI vs. EP-noTCI, EP-TCI vs. CS y EP-noTCI vs CS).(3) Cursos temporales dominados por fluctuaciones de baja frecuencia (índice de potencia entre 0,1 Hz a 0,15-0,25 Hz); (4) Cursos temporales con alto rango dinámico (diferencia de rango entre frecuencias mínimas y máximas). Utilizando valores de correlación espacial entre los IC y el modelo (Shirer et al., 2012), se clasificaron los componentes seleccionados en las siguientes 7 redes funcionales: ganglios basales (GB), auditiva (AUD), sensitivomotora (SMN), visual (VIS), cognitivo-ejecutiva (ECN; incluyendo la red de lenguaje y la de saliencia), red neuronal por defecto (DMN) y red cerebelar. La red cognitivo-ejecutiva incluyó IC implicados en dirigir y monitorizar conductas y en mediar en otras funciones como la memoria o el lenguaje por su solapamiento funcional en diversas áreas cerebrales, siguiendo con las directrices de otros trabajos previos sobre el tema (Rashid et al., 2014, 2016).

Los cursos temporales sujeto-específicos de los 40 IC fueron post-procesados para eliminar el ruido fisiológico y del escáner: eliminación de tendencias existentes, de picos y filtradas con un filtro de bajo paso, utilizando un filtro con un punto de corte de alta frecuencia de 0,15 Hz. Los artefactos en relación al movimiento de la cabeza se introdujeron también en una regresión. Finalmente, para crear la matriz de CF estadística, se calcularon correlaciones bivariadas de Pearson y se transformaron en puntuaciones z mediante la transformación z de Fisher.

4.4.1.4. Análisis de conectividad funcional dinámica (CFd)

El análisis de CFd se realizó utilizando la herramienta GIFT. Primero, se utilizó una aproximación de *sliding-window* (ventana corrediza), para lo cual se aplicó un método *sliding-window* de 22 tiempos de repetición por cada sujeto en base a estudios previos [comportando un equilibrio adecuado entre la capacidad de capturar cambios dinámicos y la exactitud de la estimación de la correlación (Allen et al., 2011, 2014; Kim et al., 2017)], con un valor alfa de ventana Gaussiana de 3, y un paso entre ventanas de 1 tiempo de repetición, resultando en 270 ventanas consecutivas. Debido a los cortos segmentos de tiempo que podrían tener información insuficiente para caracterizar la matriz de covarianza completa, se utilizó la matriz de covarianza inversa regularizada (Varoquaux et al., 2010). Para promover la dispersión en la estimación y siguiendo el método gráfico LASSO (Friedman et al., 2008), se impuso una penalización con norma L1 a la matriz de precisión. En segundo lugar, se aplicó al algoritmo de agrupamiento de k-medias (Lloyd, 1982) en las 270 ventanas de CF a lo largo de todos los sujetos para estimar patrones de CF recurrentes tanto en frecuencia como en estructura (Allen et al., 2014). El algoritmo de k-medias fue iterado 150 veces para obtener el clúster inicial no sesgado. Se utilizó el método *L1 distance* (*Manhattan distance*) para el cálculo de k-medias para combinar matrices de CF similares de las diferentes ventanas. Se utilizaron la edad, el sexo y la puntuación en depresión como covariables [esta última debido a diferencias significativas entre los grupos (Tabla 9)] mediante la herramienta de Mancovan incluido en el algoritmo de clusterización de GIFT (<http://icatb.sourceforge.net/groupica.htm>). Para el la agrupación, se estimó el

número óptimo de clústers (k) utilizando el criterio *Elbow* del índice de validez de agrupación (Figura 21) (Allen et al., 2014; Damaraju et al., 2014), determinándose finalmente 4 clústers ($k = 4$), los llamados Estados (I, II, III y IV).

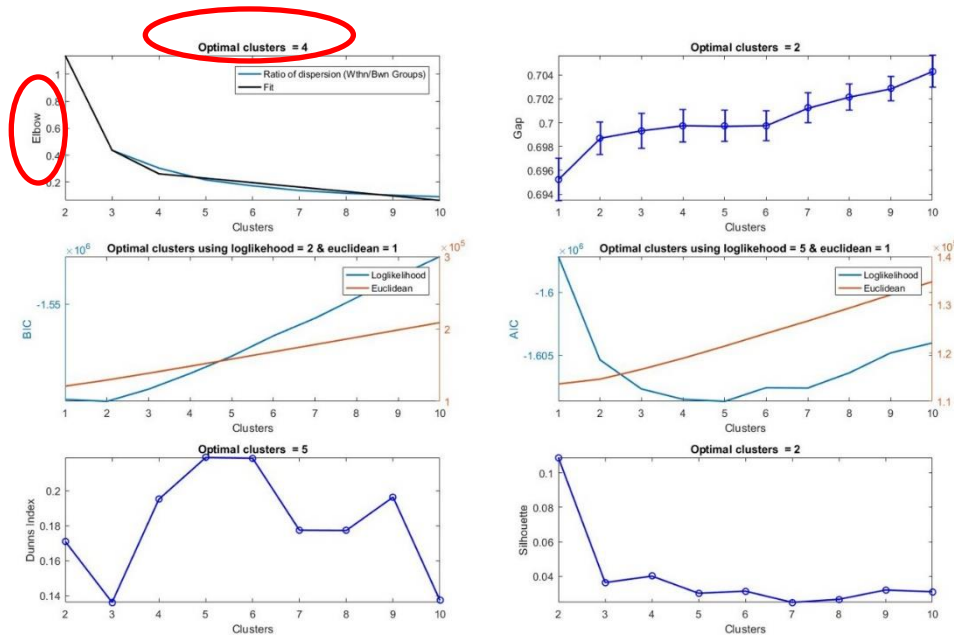


Figura 21. Cálculo del número de clústers. Se estimó el número óptimo de clústers (k) utilizando el criterio *Elbow* del índice de validez de agrupación.

Para examinar las propiedades temporales de los estados de dFC, utilizamos 3 índices diferentes:

- (1) Ventana fraccional o *fractional window* (FW): proporción de tiempo total en cada estado medida en porcentaje.
- (2) Tiempo de permanencia medio o *dwel time* (DT): tiempo mantenido en que los sujetos permanecen en un estado, calculado como la media del número de ventanas consecutivas que pertenecen a un estado antes de cambiar a otro.
- (3) Número de transiciones o *transition number* (NT): representa el número total de cambios entre estados, representando un número mayor de transiciones menor estabilidad a lo largo del tiempo.

Las diferencias entre grupos se evaluaron mediante la prueba de Análisis de Varianza (ANOVA) con el test post-hoc LSD.

Además, las diferencias de CF entre los grupos en cada estado de CF se estudiaron con la *Network-based statistic tool* (NBS) (Zalesky et al., 2010). Los nodos o *nodes* se

especificaron mediante las coordenadas de los picos de cada IC mientras que las conexiones o *edges* se representaron mediante valores de correlación (puntuaciones *z*). Se aplicó una permutación no paramétrica (10.000 permutaciones). Las diferencias entre los 3 grupos se establecieron mediante un ANOVA con un post hoc por pares. Los valores *p* fueron corregidos por False Discovery Rate (FDR) para comparaciones múltiples (p.e. valores *q*).

4.4.1.5. Análisis de grafos

Las características topológicas de las redes se analizaron utilizando el software GREYNA v2.0.0 (<http://www.nitrc.org/projects/gretna>). Primero, los centroides de los clúster específicos de sujeto fueron binarizados con respecto a un umbral de dispersión fijo (número de conexiones o *edges* reales dividido por el número posibles de conexiones), definido como 0,1 a 0,34 con incrementos de 0,01 para maximizar la eficiencia global y local (Achard and Bullmore, 2007). Sólo se consideraron las relaciones positivas. Posteriormente, se investigó la caracterización topológica de la conectividad local, estudiando las métricas locales (relación de nodos específicos respecto a la estructura de red) y globales (propiedades de toda la red). Específicamente, los parámetros locales englobaron el coeficiente de agrupamiento o *clustering coefficient*, el grado de intermediación o *betweenness centrality* y la eficiencia local o *local efficiency*, mientras que los parámetros globales incluyeron la eficiencia global o *global efficiency* y la asortatividad o *assortativity*.

La Figura 22 es un diagrama resumen de todos los pasos realizados para el análisis de CFd y el análisis de grafos en este trabajo.

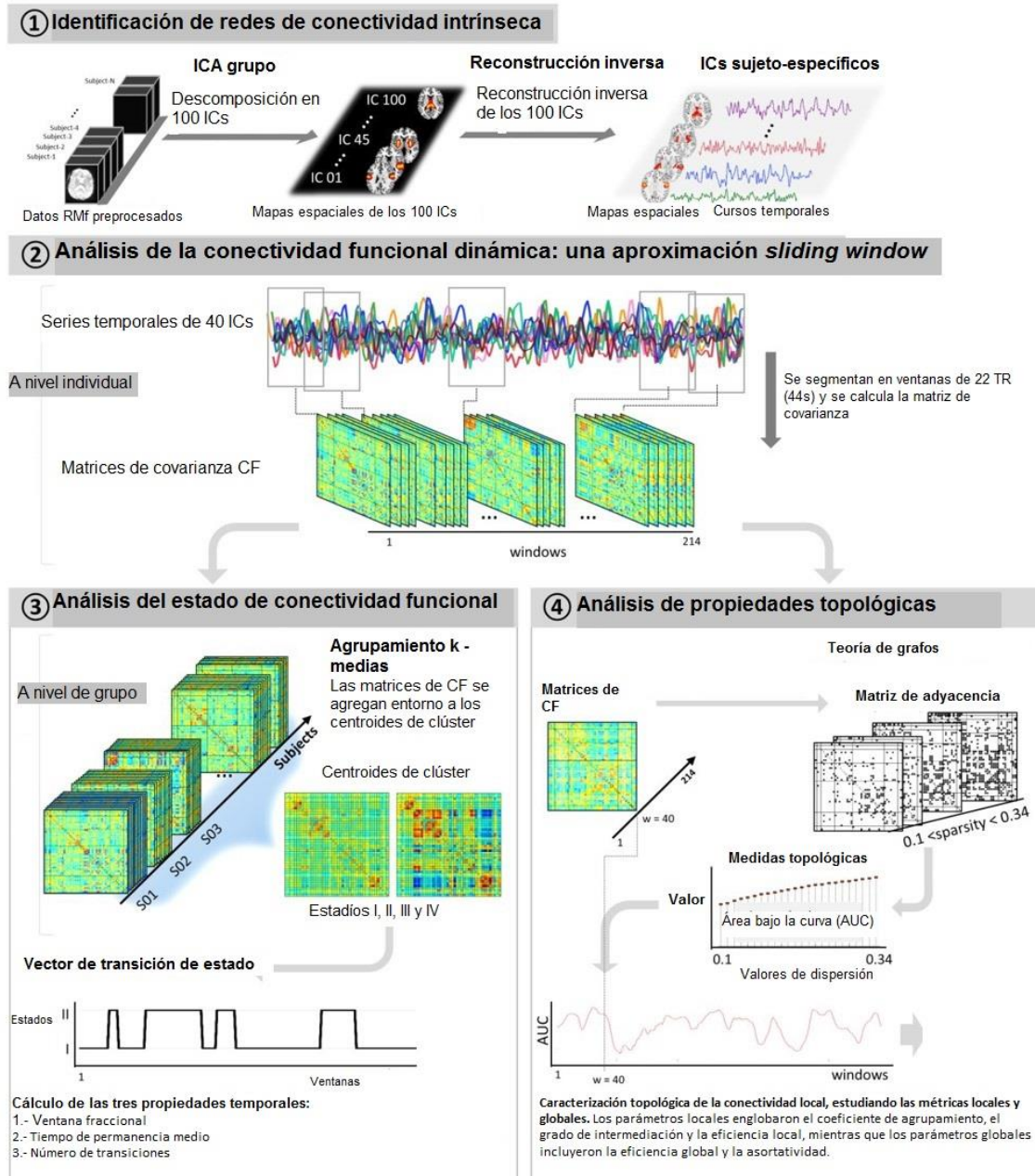


Figura 22. Diagrama resumen de los pasos de análisis utilizados para el análisis de la conectividad funcional dinámica (CFd) y el análisis de grafos. (1) Se estimaron 100 IC utilizando los datos de rs-RMf de los sujetos mediante un análisis de componentes independientes (ICA). Después, se obtuvieron los mapas espaciales y cursos temporales específicos de sujeto utilizando el algoritmo de reconstrucción inversa GICA. (2) Los cursos temporales específicos de sujeto se segmentaron en ventanas de 44 segundos (22 tiempos de repetición) con un paso entre ventanas de 2 segundos (1 tiempo de repetición), resultando en 270 ventanas. Estas ventanas se utilizaron para calcular matrices de covarianza de CF a lo largo de la adquisición de la rs-RMf utilizando una aproximación *sliding-window* (ventana corrediza). Estas matrices de CF fueron posteriormente utilizadas para análisis de CFd y análisis de grafos. (3) En el análisis de CF, las matrices de CF resultantes para todos los sujetos se agruparon en 4 estados de conectividad funcional utilizando el método de agrupamiento k-medias, que produjo los vectores de transición de estado. Se calcularon para cada sujeto las propiedades temporales como la ventana fraccional, el tiempo de permanencia medio y el número de transiciones. (4) Análisis de grafos dinámico, las 214 matrices de conectividad funcional se utilizaron para construir grafos para calcular la eficiencia de la red. Se investigaron tanto las métricas globales como locales. (Kim et al., 2017).

4.4.2. Adquisición durante tarea: Iowa Gambling Task

4.4.2.1. Preprocesado de imágenes y corrección de movimiento

Se utilizó SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London) para realizar el preprocesado de las imágenes. Las imágenes se corrigieron por las diferencias en el tiempo de adquisición de los cortes y se realinearon al primer volumen por medio de una transformación de cuerpo rígido. Luego, las imágenes funcionales fueron suavizadas con un filtro diferencial con un valor de Kernel gaussiano de 4 mm (FWMH = 4 mm).

A continuación, se utilizaron los parámetros de movimiento obtenidos de la realineación en un procedimiento de reparación de volumen (ArtRepair; Stanford Psychiatric Neuroimaging Laboratory) que identificó los volúmenes incorrectos en base al movimiento dentro de la RM y las fluctuaciones de la señal, corrigiendo luego vía interpolación los valores de señal deficiente. Se aplicó una corrección volumen por volumen con un umbral de 0,5 mm, sin corregir más del 20% del volumen total en ningún participante. Se excluyeron 6 sujetos en total (2 pacientes con EP y TCI, 5 pacientes con EP sin TCI y 1 CS) debido a un movimiento excesivo, debiendo ser reparados más del 20% de los volúmenes funcionales o desviaciones de más de 3 mm en cualquiera de las señales funcionales.

Tras esta reparación de volumen, los volúmenes estructurales y funcionales se registraron y normalizaron espacialmente a los modelos de imagen T1 y eco-planar, respectivamente. El algoritmo de normalización utilizó una transformación de 12 parámetros junto con una transformación no lineal comportando funciones basadas en cosenos. Durante la normalización, los volúmenes se muestrearon en vóxeles cúbicos de 3 mm. Las plantillas se basaron en el espacio estereotáxico MNI305. Luego, las imágenes funcionales fueron suavizadas con un filtro diferencial con un valor de Kernel gaussiano de 7 mm (FWMH = 7 mm). Finalmente, se utilizó un filtro de alto paso de 128 segundos para eliminar la contaminación del desplazamiento lento de señales.

4.4.2.2. Análisis estadísticos

Los análisis estadísticos se realizaron con los datos de los participantes individuales mediante el modelo lineal general o *general linear model* (GLM). La serie de datos temporal de la adquisición RMf fue modelada por una serie de eventos convolucionados con una función de respuesta hemodinámica canónica. Se analizaron 4 condiciones experimentales de la tarea RMf por separado desde el inicio de la presentación del primer estímulo en cada sección (feedback positivo, negativo y mixto) y la tarea control. Las funciones resultantes se utilizaron como covariables en un GLM, junto con los parámetros de movimiento de translación (x, y, z) y rotación (desviación o *yaw*, inclinación o *pitch*, balanceo o *roll*) como covariables de no interés. Este modelo se utilizó para examinar los cambios neurales restringidos a las 3 tareas y a los períodos de tarea control y se utilizó en contrastes de todo el cerebro o *whole-brain*, análisis de regiones de interés (ROI), de cursos temporales y análisis de CF.

4.4.2.2.1 Análisis *whole brain*

Las estimaciones de los parámetros de mínimos cuadrados de la altura de respuesta hemodinámica canónica para cada condición se introdujeron en un contraste por pares. Las imágenes de contraste, calculadas participante por participante se introdujeron en el análisis grupal. A nivel de grupo, se analizaron los contrastes de todo el cerebro o *whole brain* entre las 3 condiciones principales y la condición control mediante t-test de una muestra, tratando a los participantes como un efecto aleatorio. El umbral estadístico estándar para el mapa de todo el cerebro, que engloba a todos los participantes y contrastando todas las condiciones experimentales frente a la tarea control (p.e. *Todas las condiciones > Tarea control*) con corrección FDR a nivel de vóxel y con significación establecido en $q < 0,01$. Las coordenadas cerebrales se establecieron en el atlas espacial MNI (Cocosco CA, Kollokian V, Kwan RKS, Evans AC, 1997).

4.4.2.2.2. Análisis de activación de regiones de interés (ROI)

Los análisis de ROI se realizaron con la herramienta MARSBAR implementada en SPM8 (Brett, M., Anton, J.-L., Valabregue, R. and Poline, J.-B.). Los ROI son vóxeles significativamente activos identificados desde los contrastes de todo el cerebro *Todas las condiciones > Tarea control* ($q < 0,01$, corrección FDR a nivel de vóxel) en todos los participantes dentro de un ROI anatómico específico de MARSBAR. Se construyó un conjunto de ROI (coordenadas y el volumen en mm^3 se indican entre paréntesis), que incluyen: giro frontal medio izquierdo (MFG; -39, -33, 32; 17760 mm^3), OFC izquierdo (OFC; -38, 52, -7; 3024 mm^3), ínsula izquierda (-35, 19, -2; 1256 mm^3), MFG derecho (38, 34, 32; 30208 mm^3), SMA derecha (9, 20, 59; 2360 mm^3), IFG derecho (46, 25, 9; 11864 mm^3), ínsula derecha (38, 20, -3; 2824 mm^3), STN derecho (15, -13, -4; 162 mm^3); y VS derecho (21, 10, -7; 3944 mm^3). Se utilizaron análisis ANOVA con post-hoc de Scheffé para comparar resultados entre grupos en cada ROI.

4.4.2.2.3 Análisis de curso temporal

Se realizó a su vez, un análisis de curso temporal para las distintas condiciones. Se extrajeron las series temporales de la actividad dependiente del nivel de oxígeno de la sangre (BOLD), promediadas en todos los vóxeles de cada ROI para cada ejecución funcional. Los cursos temporales medios para cada prueba posteriormente se construyeron promediando los cursos temporales por condición, definidos como una ventana de actividad de 16 segundos después del inicio de la prueba. En detalle estos 16 segundos se dividieron en dos períodos: un periodo inicial de 0 a 8 segundos y un período final de 8 a 16 segundos. Estos cursos temporales promediados por condición, fueron posteriormente promediados de nuevo a lo largo de sesiones funcionales y participantes. Para cada ROI, se realizó un ANOVA de modelo mixto de la intensidad de la señal BOLD con los factores Grupo (EP-TCI, EP-noTCI y CS), Condición (feedback positivo, negativo o mixto) y Tiempo (período inicial, período final).

4.4.2.2.4 Análisis de conectividad funcional y mediación

Para estudiar las asociaciones entre la hiperactivación regional con la gravedad del TCI en los pacientes con EP y TCI, se realizó un análisis de correlación de Pearson univariado entre el porcentaje de cambio de señal observado en los ROI previamente mencionados y la puntuación de la escala QUIP-RS, corrigiendo por comparaciones múltiples ($q < 0,05$, FDR).

Se evaluó la CF mediante el método de correlaciones de series beta (Rissman et al., 2004) implementado en SPM8 con scripts de Matlab personalizados. La respuesta hemodinámica canónica en SPM se ajustó a la aparición de cada condición y los parámetros estimados resultantes (valores beta) se clasificaron de acuerdo al estudio de las condiciones de interés para producir una serie beta específica de cada condición para cada vóxel.

Se realizaron análisis de CF por pares para la condición de feedback negativo, calculando los valores de correlación de la serie beta para cada par de ROI que mostraron asociaciones positivas significativas con la gravedad del TCI en el grupo de pacientes con EP y TCI (STN, VS, ínsula, IFG, SMA y MFG, todas derechas). Como el coeficiente de correlación está inherentemente restringido al rango de -1 a 1, se aplicó una transformación tangente hiperbólica (1921) a estos valores de correlación serie beta (valores r) para hacer que la distribución de muestreo de hipótesis nula se acercase a la distribución normal. Para examinar las asociaciones entre la CF de estos 6 ROI y la gravedad del TCI, se realizaron análisis de correlación de Pearson bivariados, entre los valores de correlación de la serie beta transformados en puntuaciones z de Fisher y las puntuaciones de QUIP-RS, corregidos por comparaciones múltiples ($q < 0,05$).

Finalmente, se realizaron análisis de mediación para examinar si en pacientes con EP y TCI, la CF entre pares de nodos (p.e. STN-VS, VS-IFG y VS-Ínsula, todas derechas) durante la condición de feedback negativo mediaría la relación entre la gravedad del TCI y la activación regional de áreas implicadas de manera crítica en la detección de conflictos y procesos de control inhibitorio. Con este fin, seguimos los 4 pasos descritos por Baron y Kenny para establecer la mediación (Baron and Kenny, 1986). Un mediador fue significativo cuando la relación entre la gravedad del TCI (QUIP-RS) y

la intensidad de la señal local ya no es significativa tras controlar los resultados por este mediador.

V. Resultados y discusión específica

ARTÍCULO 1

**Nigrostriatal dopamine transporter availability, and its
metabolic and clinical correlates in Parkinson's disease
patients with impulse control disorders**


I. Navalpotro-Gomez, R. Dacosta-Aguayo, F. Molinet-Drona, A. Martin-Bastida, A. Botas-Peñin, H. Jimenez-Urbieta, M. Delgado-Alvarado, B. Gago, A. Quiroga-Varela, Maria C. Rodriguez-Oroz

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Sep;46(10):2065-2076.

doi: 10.1007/s00259-019-04396-3. Epub 2019 Jul 4.

PMID: 31273436

Nigrostriatal dopamine transporter availability, and its metabolic and clinical correlates in Parkinson's disease patients with impulse control disorders

I. Navalpotro-Gomez^{1,2} & R. Dacosta-Aguayo^{1,2} & F. Molinet-Dronda³ & A. Martin-Bastida⁴ & A. Botas-Peñin⁵ & H. Jimenez-Urbietta^{1,2} & M. Delgado-Alvarado^{1,2,6} & B. Gago^{1,2} & A. Quiroga-Varela^{1,2,7} & Maria C. Rodriguez-Oroz^{2,4,7,8,9} 

Received: 20 January 2019 / Accepted: 10 June 2019 / Published online: 4 July 2019
Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Abstract

Purpose Previous studies in patients with Parkinson's disease (PD) and impulse control disorders (ICDs) have produced heterogeneous results regarding striatal dopamine transporter (DaT) binding and activity in the mesocorticolimbic network. Our aim here was to study the relationship between striatal DaT availability and cortical metabolism, as well as motor, behavioural and cognitive features of PD patients with ICD.

Methods In a group of PD patients with ICD (PD-ICD, n = 16) and 16 matched PD patients without ICD (PD-noICD, n = 16), DaT single-photon emission computed tomography (SPECT) imaging (DaTSCAN) was used to study DaT availability in predefined striatal volumes of interest (VOIs): putamen, caudate nucleus and ventral striatum (VS). In addition, the specific association of striatal DaT binding with cortical limbic and associative metabolic activity was evaluated by ¹⁸Ffluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in PD-ICD patients and investigated using statistical parametric mapping (SPM8). Finally, associations between DaT availability and motor, behavioural and cognitive features were assessed.

Results PD-ICD patients had a significantly lower DaT density in the VS than PD-noICD patients, which was inversely associated with ICD severity. Lower DaT availability in the VS was associated with lower FDG uptake in several cortical areas belonging to the limbic and associative circuits, and in other regions involved in reward and inhibition processes (p < 0.0001 uncorrected; k > 50 voxels). No significant results were observed using a higher conservative threshold (p < 0.05; FDR corrected). PD-ICD patients also displayed impairment in interference and attentional Stroop Task execution, and more anxiety, all associated with reduced DaT availability in the VS and caudate nucleus.

Conclusions ICDs in PD patients are related to reduced DaT binding in the VS, which accounts for dysfunction in a complex cortico-subcortical network that involves areas of the mesolimbic and mesocortical systems, being associated with reward evaluation, salience attribution and inhibitory control processes.

This article is part of the Topical Collection on Neurology
Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00259-019-04396-3>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

* Maria C. Rodriguez-Oroz
mcroroz@unav.es

1. Neurodegenerative Disorders Area, Biodonostia Health Research Institute, San Sebastian, Spain
2. Network Center for Biomedical Research in Neurodegenerative Diseases, CIBERNED, Madrid, Spain
3. MicroPET Research Unit, Center for Applied Medical Research, Universidad de Navarra, Pamplona, Spain
4. Department of Neurology, Clínica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra, Pamplona, Spain
5. Department of Biomedical Engineering, Tecnun, Universidad de Navarra, Pamplona, Spain
6. Neurology Department, Sierrallana Hospital, Torrelavega, Spain
7. Neuroscience Area, Center for Applied Medical Research (CIMA), Universidad de Navarra, Pamplona, Spain
8. Ikerbasque (Basque Foundation of Science), Bilbao, Spain
9. Basque Center on Cognition, Brain and Language (BCBL), San Sebastian, Spain

Keywords Parkinson's disease .
Impulse control disorders . Dopamine transporter . Cerebral metabolism .
Cognition

Introduction

Dopamine transporter (DaT) imaging with single-photon emission computed tomography (SPECT) has been used extensively to visualize striatal dopaminergic depletion in Parkinson's disease (PD) patients. The striatum is functionally subdivided into limbic [ventral striatum (VS)], associative [caudate nucleus (CN) and ventral putamen] and motor [dorsal CN and dorsal putamen] regarding their relationship with cortical areas and midbrain dopaminergic nuclei [ventral tegmental area (VTA) and substantia

nigra pars compacta (SNc)] [1, 2]. Afferences of the limbic striatum are mostly from the ventromedial prefrontal cortex, orbitofrontal cortex and anterior cingulate cortex (ACC), whilst afferences of the associative and motor striatum come from associative cortices including the dorsolateral prefrontal cortex (PFC), supplementary motor cortex and motor cortex, respectively. Furthermore, these three striatal systems are functionally and spatially overlapped thus showing an ascending spiral between regions originating from the shell of the VS via mesencephalic dopamine cells [1].

The most severe dopaminergic cell loss in PD patients is found in the ventrolateral SNc, which mainly innervates the dorsolateral putamen, a structure involved in controlling movement through the motor circuit of the basal ganglia. Accordingly, reduced [¹²³I]FP-CIT binding to the DaT in the posterior putamen contributes directly to motor signs in PD patients, correlating inversely with bradykinesia and rigidity [3].

A milder reduction in DaT density is also observed early in PD patients in the CN and VS, structures that receive innervation mainly from the ventromedial and dorsal parts of the SNc, or from the VTA, respectively. Dopaminergic denervation plays a major role in the expression of behavioural and cognitive disturbances in PD patients, although other nondopaminergic neurotransmitter systems are also involved, such as the serotonergic or cholinergic systems [4]. Thus, apathy, depression and anxiety have been related to dopaminergic dysfunction within the mesolimbic circuit (specifically in the VS for apathy, and in the CN for anxiety and depression [5]), while executive dysfunction has been related to CN-PFC dopaminergic disturbances in the mesocortical circuit [6].

Impulse control disorders (ICDs) such as pathological gambling (PG), hypersexuality (HS), binge eating (BE) and compulsive shopping (CS), as well as other impulsive compulsive behaviours (ICBs) that include punting or hobbyism, are commonly observed in PD patients treated with

dopaminergic drugs, with a prevalence around 14% [7]. Studies in these patients have reported abnormalities in dopaminergic pathways [8]. In fact, neuroimaging studies that focus on the dopaminergic system in PD patients with ICDs (PD-ICD) showed that these patients have a decreased synaptic DaT availability in the VS [9], yet not all cases show this result [10]. Moreover, reduced DaT availability predates the incidence of ICD [11]. Taken together, these findings could suggest an effect of reduced DaT availability in the VS on the development of ICD symptoms.

In addition, perfusion SPECT and functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies have shown reduced or enhanced activation in regions known to support cognitive control and the inhibition of inappropriate behaviours, such as the PFC, inferior frontal cortex (IFC) and ACC [12, 13]. Additionally, studies that have investigated cognitive characteristics associated with ICDs in PD have also yielded mixed results, linking this condition to an impairment in reward evaluation, decision making and inhibitory control processes in some [14] but not all cases [15]. Previous inconsistencies among studies could be due to methodological factors such as inclusion of heterogeneous cohorts of patients, pharmacological states of the patients (on and off medication state) or different imaging techniques, thus not reaching robust conclusions.

Therefore, despite the studies undertaken to date, the pathophysiology of ICDs in PD remains poorly understood. In this context, there is a need to study the DaT availability, and the association between striatal DaT expression and functional brain abnormalities in these patients. In addition, the relationship

between such DaT density, the clinical severity of ICDs and the motor, behavioural and cognitive manifestations is also of interest. Therefore, the main goal of this study was (i) to investigate the regional striatal differences in dopaminergic DaT binding ratio (BR) between PD-ICD patients and PD patients without ICD (PD-noICD) using ^{123}I -FP-CIT SPECT; (ii) to examine the relationship between DaT availability in each striatal region and the cortical metabolism of limbic and associative areas assessed by ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) PET in PD-ICD patients; and (iii) to study the association of striatal

DaT BR with motor, behavioural and cognitive manifestations.

Methods

Subjects

This study was carried out on 32 patients with PD, diagnosed according to the UK Parkinson's Disease Society Brain Bank criteria (16 PD-ICD patients and 16 PD-noICD patients), matched by age, gender, education, premorbid intelligence quotient (IQ) and disease severity, and who were recruited at the Movement Disorders Unit at the Hospital Donostia (HUD). The inclusion criteria for the ICD group were at least one current ICD that had emerged after PD diagnosis and the initiation of dopaminergic treatment. Each patient was routinely asked about any abnormal behaviour, and both a neurologist and a psychiatrist detected and confirmed ICD presence based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders research criteria and on the Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease [16]. Afterwards, ICD severity was scored using the Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale (QUIP-RS) [17]. We also confirmed that in every ICD subtype detected in each patient, the score in the QUIP-RS was above the established cutoff value. We excluded patients with dementia [18], mild cognitive impairment [19] or dyskinesias, those who had undergone

brain surgery, patients with a history of ICD prior to PD onset, and those ICD patients who were no longer symptomatic when examined. The protocol for this study was approved by Gipuzkoa's Clinical Research Ethics Committee. Patients gave their written informed consent prior to their enrolment. Demographic and clinical assessment

All assessments were carried out under the effect of the first morning dose of usual dopaminergic medication. Motor assessment was performed using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III) and the Hoehn and Yahr scale. The total levodopa equivalent daily dose (LEDD_{TOTAL}), the daily levodopa dose (LEDD_{L-DOPA}) and the levodopa equivalent daily dose of dopamine agonist (LEDD_{DA}) [20] were also calculated. Behavioural scales included the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), the Novelty Seeking subscale of the revised Temperament and Character Inventory (TCI-R), the Barratt Impulsiveness scale (BIS), the Starkstein Apathy Scale and the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8). In addition, a cognitive evaluation was performed using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) to assess global cognition and an extensive neuropsychological battery for the cognitive domains. Moreover, the computerized version of the Iowa Gambling Task (IGT) was used, a task that simulates real-life decision making [21] in which patients have to choose between four decks of cards in trying to win as much money as possible in five blocks of trials. The subject must take into account that some decks will tend to reward the player (advantageous) more often than other decks

(disadvantageous: see [Supplementary data](#) for further details).

Image data acquisition

¹²³I-FP-CIT SPECT (DaTSCAN)

To measure presynaptic striatal DaT availability, all patients underwent a ¹²³I-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)-N-(3fluoropropyl) nortropane (¹²³I-FP-CIT) SPECT scan (DaTSCAN®, GE Healthcare) at the Nuclear Medicine Unit of the Instituto Onkologikoa (San Sebastian, Spain). In compliance with the EANM 2010 Imaging Guidelines, patients were required to stop any medication that would bind to the DaT 7 days prior to the scan. All patients received 1% Lugol's solution (Hi-Tech Pharmaceuticals, Norcross, GA, USA) to block thyroid uptake of free radioactive iodide. The ¹²³I-FPCIT radiotracer was administered intravenously 3 h before image acquisition at an approximate dose of 5 mCi (185 MBq; specific activity >185 MBq/nmol; radiochemical purity >99%). The acquisition of SPECT images was undertaken with a multislice spiral SPECT/TC (Infinia Hawkeye 4, GE Healthcare). Two hundred and forty projections were acquired over a 2 × 360° orbit using low-energy high-resolution (LEHR) collimators, a 128 × 128 pixel matrix with a 1.23 zoom, continuous rotation and angular sampling of 3°. Each projection was acquired for 16 s, and the overall scanning time for each patient was 38 min. The raw projection data sets were later processed to obtain the reconstructed images using a back-filtered projection with post-reconstruction filtering (Butterworth 10th order, cutoff 0.64 cycles/cm).

MRI imaging

All patients were scanned in a 3T Siemens Magnetom TIM TRIO MRI scanner (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) using a 32-channel head coil. Structural T1-weighted images were acquired using an MPRAGE sequence, with TR = 2530 ms, TE = 2.97 ms, inversion time = 1100 ms, flip angle = 7°, FOV = 256 × 256 mm and voxel size = 1 mm³ (isotropic).

¹⁸F-FDG PET

PD-ICD patients also underwent an integrated PET/computed tomography (CT) study with a Siemens Biograph 6 scanner (Siemens, Erlangen, Germany). All subjects fasted overnight before PET scanning, and their blood glucose was checked prior to radiopharmaceutical injection to ensure it was <120 mg/dL. After a few minutes with the subject awake, in a resting state and under low lighting, ¹⁸F-FDG (bolus injection of 5.3 MBq/kg) was injected intravenously, and the subjects were required to rest for 40 min in the supine position on the PET scanner bed with their eyes closed. Subsequently, 74 planes (a 128 × 128 matrix) were acquired with a voxel size of 2.06 × 2.06 × 2.06 mm during a 20-min scan. At the end of the acquisition period, attenuation correction was derived from the CT data [22]. PET images were reconstructed with an ordered-subset expectation maximization (OSEM) method using Siemens software (version 7.2). All DaTSCAN, MRI and FDG PET studies were performed on the same patient over 72 h.

Image handling and processing

¹²³I-FP-CIT SPECT (DaTSCAN)

SPECT image data were preprocessed using the Statistical Parametric Mapping (SPM) software (SPM8, Wellcome Department of Neurology, London, UK) in Matlab (version R2014a, MathWorks, Natick, MA, USA). First, we co-registered each subject's DaT image with their corresponding MRI images. DaT images were corrected for a partial volume effect using the voxel-by-voxel method [23]. We then normalized the structural MRI scan to the Montreal Neurological Institute (MNI) space and applied the

resulting normalization parameters to the DaT image, while correcting for volume changes induced by normalization. Spatially normalized ¹²³I-FP-CIT SPECT scans showed the DaT with detectable specific tracer uptake confined to the striatum. Second, a volume of interest (VOI) analysis was performed using PMOD software (version 3.2; PMOD Technologies Ltd., Adliswil, Switzerland) to quantify the ¹²³I-FP-CIT SPECT images. A brain atlas generated with the PMOD software contains a predefined delineation of the CN and putamen to guide the manually established VS outline from -6 to -12 mm in the z axis [MNI coordinates], thus including the nucleus accumbens, medial CN and rostroventral putamen [9, 24] based in functional anatomy and previous structural connectivity works [1, 25]. Moreover, the right and left CN and putamen VOIs were redefined as the extension of the whole atlas, except in the z axis < -6 mm. Thus, six customdefined VOIs from the striatum were finally used, three in each hemisphere (Supplementary Fig. 1). Tracer binding in the occipital lobe was used as a reference, as the occipital cortex is assumed to not express DaT [26]. The outcome measure was the specific-to-non-displaceable BR: (striatal BR – occipital BR) / occipital BR. These values were calculated for the right and left CN, putamen and VS [27], and the average BR values for both sides and VOIs (CN, putamen and VS) were used for analysis.

¹⁸F- FDG PET

All ¹⁸F-FDG PET images were realigned and spatially normalized into a standard stereotaxic MNI space using an ¹⁸FFDG PET template previously customized by our group [28]. All images were corrected for a partial volume effect using the voxel-by-voxel method [29]. For every spatially normalized PET image, voxel values were normalized to the pons activity using the pons VOI as a reference region (Nifti format) from WFU PickAtlas v3.0 as described previously [28, 30]. Finally, the resulting PET images were smoothed using an isotropic 8mm full-width at half-maximum (FWHM) Gaussian filter to blur the

individual variations in gyral anatomy and to increase the signal-to-noise ratio. An application with components of the Yale BiImage Suite Package (<http://sprout022.sprout.yale.edu/mni2tal/mni2tal.html>) was used to transform the MNI coordinates into a Talairach space, and anatomical locations were found using the Talairach Client [31].

Statistical analysis

The normality of the distribution of the variables was assessed using the Shapiro–Wilk test. Differences in the demographic and clinical features between the PD groups were analysed using two-sample t tests for continuous and normally distributed variables, or a Mann–Whitney U test for continuous and non-parametric variables. A Chi-squared test was used to examine the differences between categorical measures. Performance in the IGT was analysed following the standard procedure of dividing the task into five blocks of 20 consecutive card selections (see [Supplementary text](#)) [21], and a mixed-model analysis of variance (ANOVA) was applied, with group as a between-subject factor, block as a within subject factor and the net score (advantageous decks – disadvantageous decks) as the dependent measure.

Regarding VOI-based analyses of the ^{123}I -FP-CIT SPECT data, differences in DaT availability were examined using an analysis of covariance (ANCOVA) according to the factors of group (PD-ICD or PD-noICD), side (right or left) and area (CN, putamen, VS). This analysis was adjusted by age and UPDRS-III as covariates, as these factors were the main contributors to general dopamine loss in PD patients [32, 33], applying post

hoc Bonferroni multiple comparisons. A multiple linear regression analysis was then performed to study the associations between these factors (group, side and area).

In PD-ICD patients, the correlation between the binding of ^{123}I FP-CIT to the DaT of the different striatal regions and ^{18}F -FDG uptake of limbic and associative areas was assessed using a SPM regression analysis, considering an uncorrected significance at the voxel level of $p < 0.0001$, as the present statistical approach is driven by an a priori hypothesis of specific striatal-cortical associations. Further family-wise error (FWE) correction for cluster volume of >50 voxels was also performed.

Finally, a two-step approach was used to explore the association of DaT density with clinical variables. First, a bivariate Spearman's correlation analyses was performed and a Benjamini-Hochberg false discovery rate (FDR) correction for multiple comparisons was applied to minimize the chance of false-positive findings. Then, significant correlations were included in a multiple linear regression analysis in which age and motor disability (UPDRS-III) were entered as covariates. When the dependent variable was not normally distributed, a logarithmic transformation was performed. A two-tailed probability value of <0.05 was regarded as significant (SPSS Statistics v16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

Clinical data

The general demographic, motor and behavioural features of the PD-ICD and PD-noICD patients are summarized in Table 1. No differences were evident in the patient's demographics, dopaminergic medication, motor severity or disease duration. The impulsiveness and anxiety scores were significantly higher in PD-ICD patients than in PD-noICD patients. Among the former, there were seven patients that reported a single 'isolated' ICD and nine patients with 'combined' ICD/ ICB (Supplementary Table 1).

The cognitive data obtained are summarized in Table 2. PD-ICD patients showed stronger impairment than PDnoICD patients in the three different conditions of the Stroop Color-Word Interference Test (SCWT, Stroop Word, Stroop Color and Stroop Color-Word Interference). By contrast, ANOVA of the net IGT scores revealed no significant main effect of group [$F(1, 30) = 0.60, p = 0.44, \eta_p^2 0.02$], or any interaction. No other differences were observed.

Regional differences in DaT availability

DaT density analysis

An ANCOVA analysis with age and UPDRS-III as covariates revealed that the binding of [123 I]FP-CIT to the DaT was significantly different between the group ($F(2, 191) = 8.32: p = 0.004, \eta_p^2 0.12$) and area ($F(2, 191) = 4.83: p = 0.03, \eta_p^2 0.08$)

Table 1 Demographic, motor and behavioural characteristics of PD patients

	PD-ICD n = 16	PD-noICD n = 16	p value
Age	61.5 ± 8.8	61.8 ± 7.9	0.917 ^a
Sex, male (%)	14 (87.5)	13 (81.3)	0.626 ^c
Education (years)	12.5 [9–19]	11.5 [9.2–17.5]	0.790 ^b
Premorbid-IQ (WAIS-III vocabulary sub-test)	44.4 (9.1)	45.1 (10.6)	0.832 ^a
Disease duration (years)	8 [6–10]	6 [4–10]	0.471 ^b
LEDD _{TOTAL} (mg)	917 (183.2)	816 (199.8)	0.102 ^a
LEDD _{DA} (mg)	324.4 (135.6)	302 (151.2)	0.814 ^a
LEDD _{L-DOPA} (mg)	775.5 (154.3)	643.9 (166.3)	0.178 ^a
UPDRS-III	20.2 (6.8)	24.2 (8.6)	0.152 ^a
H & Y stage	2 [1–2.5]	2 [1.5–2]	0.485 ^b
HADS total	8 [5–18.8]	4.5 [2–5.8]	0.003 ^b
HADS anxiety	5.6 (4.2)	3.2 (2.1)	0.039 ^a
HADS depression	3.5 [1.2–7.5]	2.5 [0.8–3.7]	0.108 ^b
TCI-R Novelty Seeking total	97 [89–103.7]	85 [74.2–92]	0.006 ^b
NS1: Exploratory excitability	28 (5.9)	26.2 (4.4)	0.335 ^a
NS2: Impulsiveness	26.2 (6.7)	19.25 (3.7)	0.001 ^a
NS3: Extravagance	27.1 (4.2)	24.9 (3.2)	0.359 ^a
NS4: Disorderliness	18.5 (6.1)	14.8 (3.9)	0.023 ^a
BIS total	44 [30.2–61.2]	30 [26.2–38]	0.019 ^a
I: Cognition	13.4 (6.1)	10.2 (3.8)	0.090 ^a
II: Motor	14.9 (6.7)	10.3 (4.9)	0.035 ^a
III: Lack of planning	14.5 [10–25.5]	9.5 [8–13.8]	0.079 ^a
Starkstein Apathy Scale	5 [1.5–7]	3.5 [2–15.2]	0.820 ^b
PDQ-8	7 (4.2)	5 (3.6)	0.382 ^a
QUIP-RS	14.5 [11–22.2]	–	–

The data are given as absolute numbers, mean(SD), median(IQR) or n (%): ^aTwo-sample t test. ^bMann–Whitney U test. ^cChi-square

Abbreviations: IQ, intelligence quotient; WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scale-III; LEDD_{TOTAL}, total daily levodopa equivalent dose, calculated according to Tomlison et al., 2002; LEDD_{DA}, daily levodopa equivalent dose of dopamine agonist according to the same formula; LED_{L-DOPA}, daily levodopa dose is calculated according to the same formula; UPDRS, Unified Parkinson’s Disease Rating Scale; H & Y, Hoehn and Yahr scale; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; TCI-R, Revised Temperament and Character Inventory; NS, Novelty Seeking Subscales; BIS, Barratt Impulsiveness Scale; PDQ-8, Parkinson’s Disease Questionnaire; QUIP-RS, Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson’s Disease-Rating Scale

Table 2 Cognitive evaluation of PD patients

	PD-ICD n = 16	PD-noICD n = 16	P value
Global cognition assessment			
MoCA	27.7 (2.1)	27 (3.2)	0.099 ^a
Attention domain			
Digit span			
• Forward	6 [5–6]	5.5 [5–6.75]	0.695 ^b
TMTA	48.5 [35.7–108.2]	51 [37.2–125]	0.624 ^b
Stroop			
• Words	85.4 (14.3)	94.5 (13.9)	0.009 ^a
• Colors	55.6 (14.6)	62.9 (10.1)	0.004 ^a
Executive domain			
TMTB	89 [72.2–144.2]	82 [65.7–112.2]	0.451 ^b
Phonemic fluency (initial letter)	14 (2.3)	15 (3.3)	0.300 ^a
Stroop words-colors	28.5 (9.4)	39.9 (10.6)	0.0004 ^a
LNS	11 [8.2–12]	10 [8–11]	0.294 ^b
Digit span • Backwards	4 [3–4]	4 [3–4]	0.290 ^b
Memory function			
RAVLT			
• Total recall	46.9 (7.2)	43.4 (13.9)	0.371 ^a
• Delayed recall	11 [8.2–12.8]	8.5 [4.2–13]	0.414 ^b
• Recognition	14 [12–15]	12 [11–14.5]	0.170 ^b
Language domain			
Semantic fluency (animals)	16.5 (5.7)	16 (6.5)	0.819 ^a
Boston	13 [11.2–13.8]	13 [9.2–14]	0.788 ^b
Visuospatial function			
VOSP			
• Object decision	16.9 (2.2)	16.6 (2.6)	0.716 ^a
• Number location	10 [10–10]	9.5 [8–10]	0.075 ^b
IGT net score from advantageous decks (C–D) minus disadvantageous decks (A–B) over the course of the five blocks			0.444 ^c

The data are given as absolute values, mean(SD), median(IQR) or n (%): ^aTwo-sample t test; ^bMann–Whitney U test; ^cANOVA with repeated measures

Abbreviations: MoCA Montreal Cognitive Assessment, TMTA part A of Trail Making Test, TMTB part B of Trail Making Test, LNS Letter–Number Sequencing, RAVLT Rey Auditory Verbal Learning Test, VOSP Visual Object and Space Perception Battery, IGT Iowa Gambling Task

factors. Subsequently, a multiple linear regression analysis revealed that the existence of lower DaT density in the VS was the only factor significantly associated with ICDs in PD patients ($\beta = -0.25$, $t(86) = -3.18$; $p = 0.002$, $R^2 = 0.20$).

Correlation between DaT density and FDG regional uptake in PD-ICD patients

DaT availability in the VS positively correlated with the FDG uptake ($p < 0.0001$ uncorrected; $k > 50$ voxels) in the bilateral primary motor cortex, bilateral supplementary motor area (SMA), right anterior PFC, ventral and dorsal ACC, bilateral entorhinal cortex and subgenual area (Fig. 1, Supplementary Table 2). There was also a positive correlation between the DaT density in the CN and the FDG uptake in the left motor cortex ($p < 0.0001$; $k < 50$ voxels; Fig. 2). DaT availability in the putamen was not correlated with FDG in any cortical area. Correlation analysis using a relatively higher conservative threshold did not show any significant result ($p < 0.05$; FDR-corrected).

The association of regional DaT density with clinical variables

In PD-ICD patients, a multiple linear regression analysis showed that the QUIP-RS score was negatively associated with DaT availability in the VS ($\beta = -0.82$, $t(14) = -7.1$; $p < 0.001$, $R^2 = 0.74$), yet not in the CN or the putamen (Fig. 3, Table 3). The anxiety sub-score of the HADS scale was inversely associated only with the DaT density in the CN ($\beta = -0.54$, $t(14) = -2.24$; $p = 0.03$, $R^2 = 0.43$; Fig. 3, Table 3).

The Stroop test score was positively associated with DaT availability in the CN (Stroop Word sub-score: $\beta = 0.75$, $t(14) = 3.21$, $p = 0.001$, $R^2 = 0.52$) and VS (Stroop Color-Word Interference sub-score: $\beta = 0.69$, $t(14) = 3.22$; $p = 0.004$, $R^2 = 0.58$; Fig. 3). A negative association was observed between the UPDRS-III score and the putamen DaT density in PD-ICD patients ($\rho(14) = -0.4$; $p = 0.04$; Table 3), although it did not persist when corrected for multiple comparisons. In PD-noICD patients, DaT availability in the putamen was negatively correlated with motor impairment (UPDRS-III: $\rho(14) = -0.5$; $p = 0.001$; Table 3), while no other association was found between the striatal DaT density and the clinical variables.

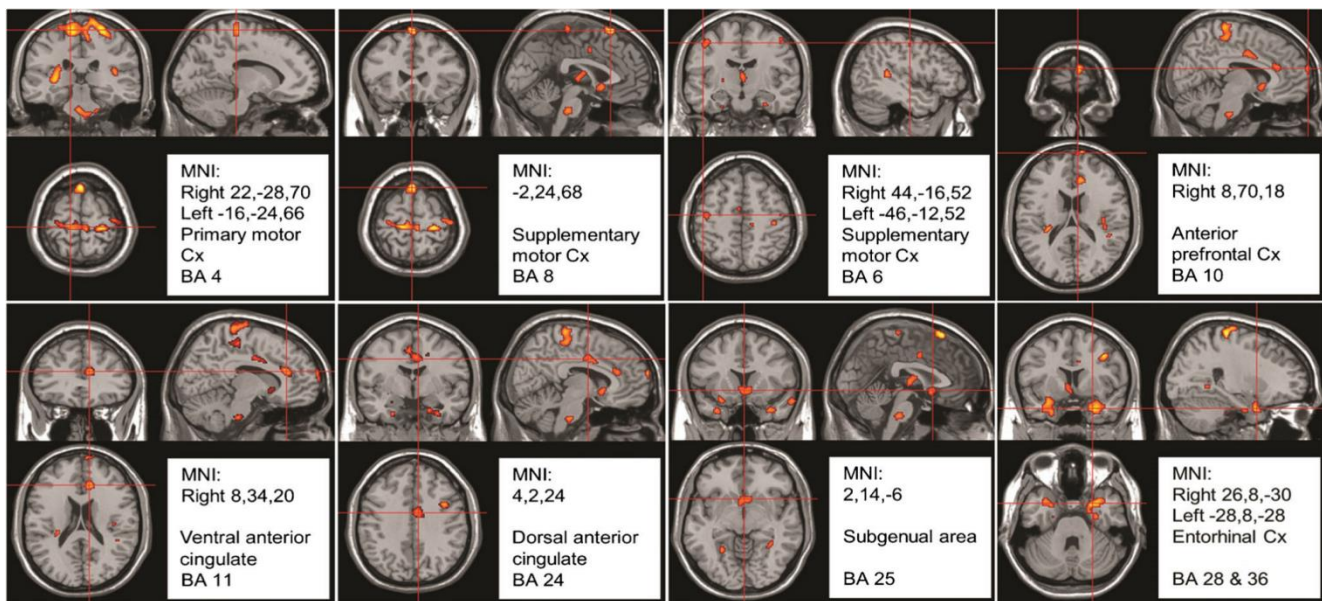


Fig. 1 DaT availability in the VS of PD-ICD patients was positively correlated ($p < 0.0001$ uncorrected) with FDG uptake in the bilateral primary motor cortex, bilateral supplementary motor area, right anterior prefrontal cortex, ventral and dorsal anterior cingulate cortex, bilateral entorhinal cortex and subgenual area. BA = Brodmann area

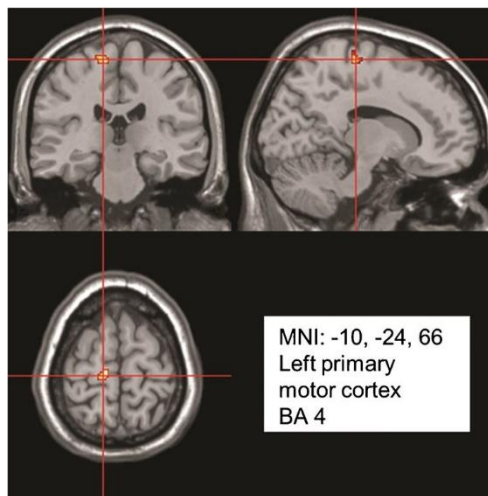


Fig. 2 DaT density in the caudate nucleus of PD-ICD patients was positively correlated with FDG uptake in the left motor cortex. BA = Brodmann area

Table 3 Correlation between striatal [¹²³I]-FP-CIT uptake ratios on SPECT and clinical scores in both groups of PD patients

	PD-ICD			PD-noICD		
	CN Coefficient/p	PN Coefficient/p	VS Coefficient/p	CN Coefficient/p	PN Coefficient/p	VS Coefficient/p
UPDRS-III	-0.1/0.562	-0.4/0.043	0.0/0.991	-0.3/0.802	-0.5/0.001*	-0.2/0.764
HADS total	-0.1/0.602	-0.0/0.887	0.2/0.442	0.1/0.769	0.0/0.852	0.0/0.943
- HADS anxiety	-0.5/0.013*	-0.2/0.322	0.1/0.636	0.1/0.677	0.1/0.520	0.1/0.507
- HADS depression	0.1/0.608	0.1/0.615	0.1/0.654	-0.0/0.898	-0.1/0.647	-0.2/0.367
TCI-R Novelty Seeking total	-0.1/0.686	-0.2/0.351	-0.4/0.099	-0.2/0.424	-0.1/0.502	-0.3/0.186
BIS total	0.2/0.554	-0.0/0.955	-0.1/0.554	-0.3/0.257	-0.3/0.274	-0.0/0.828
QUIP-RS	-0.5/0.080	-0.2/0.448	-0.8/0.000*	-	-	-
MoCA	-0.1/0.744	-0.1/0.795	-0.3/0.280	0.0/0.967	0.2/0.484	0.1/0.767
- Stroop words	0.6/0.012*	-0.5/0.055	0.5/0.085	-0.1/0.634	0.0/0.941	-0.0/0.939
- Stroop colors	-0.0/0.973	0.0/0.936	0.4/0.111	0.0/0.941	0.0/0.789	0.0/0.946
- Stroop words-colors	-0.0/0.973	0.0/0.936	0.5/0.011*	-0.2/0.265	-0.5/0.061	-0.4/0.141

Abbreviations: UPDRS Unified Parkinson’s Disease Rating Scale, HADS Hospital Anxiety and Depression Scale, TCI-R Revised Temperament and Character Inventory, BIS Barratt Impulsiveness Scale, QUIP-RS Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson’s Disease-Rating Scale, MoCA Montreal Cognitive Assessment, CN caudate nucleus, PN putamen nucleus, VS ventral striatum, Coefficient/p correlation coefficient ρ (rho) / p value

* Significant correlation after Bonferroni correction

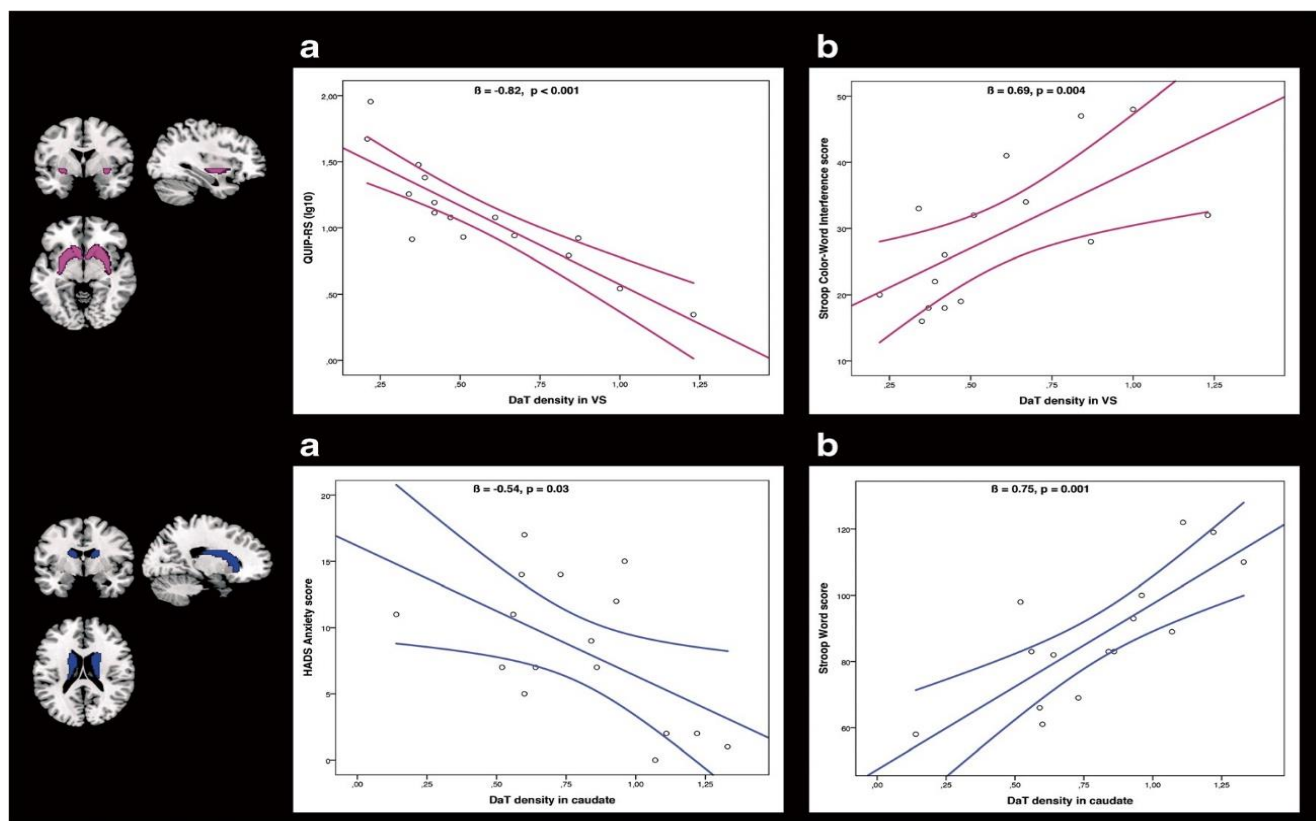


Fig. 3 DaT availability correlates with the clinical variables of PD-ICD patients. Upper panels: (A) DaT density in the VS was negatively correlated with ICD severity (measured by the QUIP-RS score) and (B) it was positively associated with the Stroop Color-Word score (measured as the total number of ink colours named in an interference task). Lower panels: (A) DaT availability in the caudate nucleus was inversely correlated with anxiety (measured with the HADS anxiety score), and (B) it is positively associated with the Stroop Word score (measured as the total number of named words when reading them).

Discussion

In the present study, reduced DAT availability in the VS in PD-ICD patients was showed when compared to PD-noICD, which in turn was associated with decreased cortical metabolism of mesolimbic and mesocortical areas as well as functionally related regions involved in salience attribution, reward processing and inhibitory control. Moreover, reduction of DaT binding in the VS showed a negative association with clinical severity of ICD. In addition, PD-ICD patients displayed more anxiety, thus performing worse in attentional and interference Stroop task execution that in turn was associated with reduced DaT density in the CN and VS, respectively. To the best of our knowledge, this is the first study showing an association between regional striatal DaT availability, brain metabolism and motor, behavioural and cognitive features of PD-ICD patients.

Reduced dopaminergic innervation in the VS of PD-ICD patients is consistent with previous cross-sectional studies [9, 34], as well as with a longitudinal study on newly diagnosed PD patients, in which the reduction in VS DaT density at baseline and over time was associated with the emergence of ICDs after the initiation of dopaminergic treatment [11].

However, other studies with F-Dopa PET and DaTSCAN did not replicate these results, indicating that the dorsal striatum may also play a role [10, 35, 36]. These discrepancies may be due to methodological issues, such as the use of different dopaminergic radiotracers, imaging techniques, heterogeneous PD-ICD cohorts or different regional striatal subdivisions. In this sense, the strong negative correlation between the DaT BR in the VS and the severity of the ICD showed in the present study reinforces the hypothesis that a reduced availability of DaT in VS is directly involved in the development of ICDs in PD patients.

Another compelling finding is the association between lower DaT availability in the VS and

reduced metabolism in several cortical areas pertaining to the limbic and associative circuits, or functionally related regions that are involved in reward processing and inhibitory control. In this sense, the pathophysiological mechanisms underlying ICDs were related to the so-called mesolimbic and mesocortical systems embedded within the mesocorticolimbic network. These involve the VTA, VS, ventral pallidum (VP), amygdala and hippocampus, the mediodorsal thalamus, PFC/orbitofrontal cortex (OFC) and the ACC [37]. The VS receives its main cortical input from the OFC and the ACC, and it is modulated by dopaminergic input from the VTA, projecting to the VP, VTA and the SNc, which in turn projects back to the PFC [25]. Thus, the PFC inhibits emotional responses to salient stimuli involved in aversion-related cognition, which enables actions that result in negative outcomes to be inhibited [38]. Moreover, the ACC and the subgenual area are implicated in discriminative learning, the monitoring of activity and cognitive control [2]. Furthermore, the entorhinal cortex provides contextual memories relevant to motivational stimuli, responses relevant to encoding and retrieval [39]. In addition, the SMA has consistently been recruited in the resolution of conflict, most commonly characterized as intrusion between competing motor plans, although it is also involved in decision conflict [40]. Our results indicate that in PD patients receiving dopaminergic treatment, stronger lack of DaT availability in the VS contributes to the development of impulsive behaviours through hypofunction in some regions of the mesolimbic and mesocortical pathways, which impairs reward-related behaviour and response inhibition [39].

Alternatively, cognitive assessment revealed that PD-ICD patients perform worse in all the conditions of the SCWT, with no significant differences in other tests, including the IGT. Previous neuropsychological assessments of PD-ICD patients revealed controversial results, indicating dysfunction in cognitive control and executive processes in some [41, 42] but not all

studies [43, 44]. Impaired conflict resolution and inhibitory control may be a cognitive process underlying poorer SCWT performance [45, 46]. Interestingly, in our PD-ICD patients, there was a positive association between DaT availability in the CN and performance in the Stroop Word test, denoting a loss of speed in 'automatic' processing when CN DaT BR is reduced [46]. Similarly, there was a relationship between DaT availability in the VS and the Stroop Interference sub-test, indicating the involvement of reduced DaT BR in the VS in conflict adaptation [47]. Along similar lines, impaired SCWT performance was associated with lower regional blood flow in the ACC and VS of PD patients treated with deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN) [48]. Thus, in PD-ICD patients, the interaction between dopaminergic treatment and reduced DaT BR in the CN and VS would lead to poor executive function involving automatic processing and conflict resolution, reflecting a dysfunction of attentional, inhibitory efficiency and interference control processes. Moreover, the lack of differences in the IGT task between patients with and without ICD reflects similar risk-taking behaviour, as shown previously in most [49, 50] but not all studies [51].

We also found increased anxiety in PD-ICD patients, in line with a recent meta-analysis [52]. Importantly, we showed that the anxiety scores from PD-ICD patients were negatively associated with DaT availability only in the CN, but not in VS. This finding is in keeping with some [53, 54] but not all [55, 56] previous DaTSCAN studies. Although the aetiology of anxiety in PD is likely to be multifactorial, and the role of other neurotransmitters cannot be overlooked, dysfunction of the dopaminergic system, especially in the CN, seems to be a main contributor, as supported by the fact that anxiety is among the most frequent non-motor fluctuations [57].

We have to acknowledge certain limitations in this study, such as the small sample size and the relatively poor spatial resolution of SPECT. Nevertheless, both groups of patients have been

matched by demographic and clinical characteristics in order to reduce variability (age, sex, education, premorbid IQ, disease duration and dopaminergic treatment), and their motor, behavioural and cognitive features were well characterized. In addition, SPECT images were co-registered with the MRIs from the same patient in order to improve anatomical accuracy. Another limitation of the study is that cerebral metabolism was only assessed in the PD-ICD group. The main objective in this work was to investigate the regional striatal differences in DaT BR between the two groups of patients, and afterwards, to ascertain the relationship between DaT BR in different striatal areas and metabolism in limbic and associative areas, which was found to be abnormal in PD-ICD in previous reports. Therefore, focussing on the PD-ICD group, correlations were obtained using a less conservative threshold (uncorrected $p < 0.0001$), as the present statistical approach is driven by an a priori hypothesis of specific striato-cortical associations. Although we also limited the cluster threshold to 50 voxels, we were not able to find any significant correlation with FDR corrected threshold, which may be due to our sample size, even though we recruited a homogenous cohort of patients, with the presence of ICD being almost the only difference [28]. Moreover, to date this is the first study to comprehensively assess striatal DaT BR, cortical metabolism and clinical parameters in the same cohort of PD patients with ICD, thus giving light to the present findings. Finally, we want to highlight the fact that, as motor severity (UPDRS-III) and age are strongly linked to reduced DaT BR in PD, we have used them as covariates to overcome this issue, since it may have impeded finding other differences between the two groups [58].

In summary, the results presented in this study emphasize the critical role played by the reduced availability of DaT in the VS in PD-ICD patients. Thus, dopaminergic reduction in VS may predispose PD patients to functional abnormalities in the mesocorticolimbic circuit when treated chronically with dopaminergic drugs, which in turn

could lead to the development of ICD. Moreover, reduced DaT density in the VS and CN is associated with an impairment in conflict resolution and inhibitory control in PD-ICD patients, which may reflect dysfunction of the ventral fronto-striatal loops. In these patients, reduced DaT binding in the CN also seems to be related to a higher predisposition to develop affective symptoms, such as anxiety. In conclusion, the present results indicate that reduced DaT availability in the VS is a potentially predictive marker of ICD development in PD patients.

Author contributions M.C.R.-O. and I.N.-G. designed and organized the study; I.N.-G, R.D.-A. and M.C.R.-O. collected the data; M.C.R.-O. supervised the study; A.B.-P., F.M.-D. and I.N.-G. performed the statistical analysis; I.N.-G and M.C.R.-O. interpreted the results of the analysis with substantial contribution from all the authors; I.N.-G. and F.M.-D. drafted the manuscript, to which all the authors contributed with revisions.

Funding sources This study was funded by the Carlos III Institute of Health (PI11/02109) and by the ERA-Neuron program (PIM2010ERN00733). In addition, Dr. Navalpotro-Gomez held a Rio Hortega 2016 grant (CM16/00033) from the Carlos III Institute of Health.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest I.N.-G. received honoraria for travel and accommodation to attend scientific meetings from Zambon. R.D.-A., F.M.-D., H.J.U, B.G. and A.Q.-V. have no disclosures to declare. A.M.-B received honoraria for travel and accommodation from Zambon and Bial. M.C.R.-O. received honoraria for lectures, travel and accommodation to attend scientific meetings from Abbvie, Zambon, Bial and Boston Scientific, and she received financial support for her research from national and local government funding agencies in Spain (Institute of Health Carlos III, Basque Country Local Government, and CIBERNED). M.D.A. received honoraria for travel and accommodation to attend scientific meetings from UCB and Zambon. None of these bodies influenced the content of the manuscript or the decision to publish in any way.

Ethical approval All the procedures carried out involving human participants were in accordance with the ethical standards of the Gipuzkoa Clinical Research Ethics Committee, and with the principles of the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments, or comparable ethical standards.

Informed consent Informed consent was obtained from all the participants prior to their inclusion in the study.

References

- Haber SN, Fudge JL, McFarland NR. Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *J Neurosci*. 2000;20:2369–82.
- Haber SN. The place of dopamine in the cortico-basal ganglia circuit. *Neuroscience*. 2014;282:248–57.
- Seibyl JP, Marek KL, Quinlan D, Sheff K, Zoghbi S, Zea-Ponce Y, et al. Decreased single-photon emission computed tomographic [¹²³I]beta-CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1995;38:589–98.
- Santangelo G, Vitale C, Picillo M, Cuoco S, Moccia M, Pezzella D, et al. Apathy and striatal dopamine transporter levels in de-novo, untreated Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21:489–93.
- Thobois S, Prange S, Sgambato-Faure V, Tremblay L, Broussolle E. Imaging the etiology of apathy, anxiety, and depression in Parkinson's disease: implication for treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17:76.
- Son HJ, Jeong YJ, Yoon HJ, Kim JW, Choi GE, Park JH, et al. Parkinson disease-related cortical and striatal cognitive patterns in dual time F-18 FP CIT: evidence for neural correlates between the caudate and the frontal lobe. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2017. <https://doi.org/10.23736/S1824-4785.17.02976-4>.
- Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol*. 2010;67:589–95.
- Ray NJ, Strafella AP. Imaging impulse control disorders in Parkinson's disease and their relationship to addiction. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013;120:659–64.
- Cilia R, Ko JH, Cho SS, van Eimeren T, Marotta G, Pellecchia G, et al. Reduced dopamine transporter density in the ventral striatum of patients with Parkinson's disease and pathological gambling. *Neurobiol Dis*. 2010;39:98–104.
- Joutsa J, Martikainen K, Niemelä S, Johansson J, Forsback S, Rinne JO, et al. Increased medial orbitofrontal [¹⁸F]fluorodopa uptake in parkinsonian impulse control disorders. *Mov Disord*. 2012;27:778–82.
- Vriend C, Nordbeck AH, Booij J, van der Werf YD, Pattij T, Voorn P, et al. Reduced dopamine transporter binding predates impulse control disorders in Parkinson's disease: reduced DaT BR predates ICD in PD. *Mov Disord*. 2014;29:904–11.
- Cilia R, Siri C, Marotta G, Isaias IU, De Gaspari D, Canesi M, et al. Functional abnormalities underlying pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2008;65:1604–11.
- van Eimeren T, Pellecchia G, Cilia R, Ballanger B, Steeves TDL, Houle S, et al. Drug-induced deactivation of inhibitory networks predicts pathological gambling in PD. *Neurology*. 2010;75:1711–6.
- Voon V, Gao J, Brezing C, Symmonds M, Ekanayake V, Fernandez H, et al. Dopamine agonists and risk: impulse control disorders in Parkinson's disease. *Brain*. 2011;134:1438–46.
- Djamshidian A, O'Sullivan SS, Lees A, Averbeck BB. Stroop test performance in impulsive and non impulsive patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17:212–4.
- Weintraub D, Hoops S, Shea JA, Lyons KE, Pahwa R, Driver-Dunckley ED, et al. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24:1461–7.

17. Weintraub D, Mamikonyan E, Papay K, Shea JA, Xie SX, Siderow J. Questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease-rating scale. *Mov Disord.* 2012;27:242–7.
18. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22:1689–707 quiz 1837.
19. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society task force guidelines. *Mov Disord.* 2012;27:349–56.
20. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25:2649–53.
21. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition.* 1994;50:7–15.
22. Comtat C, Kinahan PE, Fessler JA, Beyer T, Townsend DW, Defrise M, et al. Clinically feasible reconstruction of 3D wholebody PET/CT data using blurred anatomical labels. *Phys Med Biol.* 2002;47:1–20.
23. Thomas BA, Erlandsson K, Modat M, Thurfjell L, Vandenberghe R, Ourselin S, et al. The importance of appropriate partial volume correction for PET quantification in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:1104–19.
24. Tziortzi AC, Searle GE, Tzimopoulou S, Salinas C, Beaver JD, Jenkinson M, et al. Imaging dopamine receptors in humans with [11C]-(+)-PHNO: dissection of D3 signal and anatomy. *NeuroImage.* 2011;54:264–77.
25. Haber SN, Knutson B. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35:4–26.
26. Scherfler C, Nocker M. Dopamine transporter SPECT: how to remove subjectivity? *Mov Disord.* 2009;24(Suppl 2):S721–4.
27. Scherfler C, Seppi K, Donnemiller E, Goebel G, Brenneis C, Virgolini I, et al. Voxel-wise analysis of [123I]beta-CIT SPECT differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from idiopathic Parkinson's disease. *Brain J Neurol.* 2005;128:1605–12.
28. Garcia-Garcia D, Clavero P, Gasca Salas C, Lamet I, Arbizu J, Gonzalez-Redondo R, et al. Posterior parietooccipital hypometabolism may differentiate mild cognitive impairment from dementia in Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39:1767–77.
29. Bohnen NI, Koeppe RA, Minoshima S, Giordani B, Albin RL, Frey KA, et al. Cerebral glucose metabolic features of Parkinson disease and incident dementia: longitudinal study. *J Nucl Med.* 2011;52:848–55.
30. Minoshima S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Preserved pontine glucose metabolism in Alzheimer disease: a reference region for functional brain image (PET) analysis. *J Comput Assist Tomogr.* 1995;19:541–7.
31. Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, et al. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp.* 2000;10:120–31.
32. Pirker W. Correlation of dopamine transporter imaging with parkinsonian motor handicap: how close is it? *Mov Disord.* 2003;18(Suppl 7):S43–51.
33. Varrone A, Dickson JC, Tossici-Bolt L, Sera T, Asenbaum S, Booij J, et al. European multicentre database of healthy controls for [123I]FP-CIT SPECT (ENC-DAT): age-related effects, gender differences and evaluation of different methods of analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40:213–27.
34. Voon V, Rizo A, Chakravarty R, Mulholland N, Robinson S, Howell NA, et al. Impulse control disorders in Parkinson's disease: decreased striatal dopamine transporter levels. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85:148–52.
35. Smith KM, Xie SX, Weintraub D. Incident impulse control disorder symptoms and dopamine transporter imaging in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87:864–70.
36. Premi E, Pilotto A, Garibotto V, Bigni B, Turrone R, Alberici A, et al. Impulse control disorder in PD: a lateralized monoaminergic frontostriatal disconnection syndrome? *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;30:62–6.
37. Everitt BJ. Neural and psychological mechanisms underlying compulsive drug seeking habits and drug memories - indications for novel treatments of addiction. *Eur J Neurosci.* 2014;40:2163–82.
38. Reber J, Feinstein JS, O'Doherty JP, Liljeholm M, Adolphs R, Tranel D. Selective impairment of goal-directed decision-making following lesions to the human ventromedial prefrontal cortex. *Brain.* 2017;140:1743–56.
39. Verger A, Klesse E, Chawki MB, Witjas T, Azulay JP, Eusebio A, et al. Brain PET substrate of impulse control disorders in Parkinson's disease: a metabolic connectivity study. *Hum Brain Mapp.* 2018;39(8):3178–86. <https://doi.org/10.1002/hbm.24068>.
40. Criaud M, Boulinguez P. Have we been asking the right questions when assessing response inhibition in go/no-go tasks with fMRI? A meta-analysis and critical review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37:11–23.
41. Djamshidian A, Jha A, O'Sullivan SS, Silveira-Moriyama L, Jacobson C, Brown P, et al. Risk and learning in impulsive and nonimpulsive patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25:2203–10.
42. Voon V, Reynolds B, Brezing C, Gallea C, Skaljic M, Ekanayake V, et al. Impulsive choice and response in dopamine agonist-related impulse control behaviors. *Psychopharmacology.* 2010;207:645–59.
43. Santangelo G, Raimo S, Barone P. The relationship between impulse control disorders and cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;77:129–47.
44. Mack J, Okai D, Brown RG, Askey-Jones S, Chaudhuri KR, Martin A, et al. The role of self-awareness and cognitive dysfunction in Parkinson's disease with and without impulse-control disorder. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci.* 2013;25:141–9.
45. Vitale C, Santangelo G, Trojano L, Verde F, Rocco M, Grossi D, et al. Comparative neuropsychological profile of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive eating in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26:830–6.
46. Bentivoglio AR, Baldonero E, Ricciardi L, De Nigris F, Daniele A. Neuropsychological features of patients with Parkinson's disease and impulse control disorders. *Neurol Sci.* 2013;34:1207–13.
47. Sheth SA, Mian MK, Patel SR, Asaad WF, Williams ZM, Dougherty DD, et al. Human dorsal anterior cingulate cortex neurons mediate ongoing behavioural adaptation. *Nature.* 2012;488:218–21.
48. Schroeder U, Kuehler A, Haslinger B, Erhard P, Fogel W, Tronnier VM, et al. Subthalamic nucleus stimulation affects striato-anterior cingulate cortex circuit in a response conflict task: a PET study. *Brain J Neurol.* 2002;125:1995–2004.
49. Pineau F, Roze E, Lacomblez L, Bonnet A-M, Vidailhet M, Czernecki V, et al. Executive functioning and risk-taking behavior in Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *J Neural Transm (Vienna).* 2016;123:573–81.
50. Biars JW, Johnson NL, Nespeca M, Busch RM, Kubu CS, Floden DP. Iowa gambling task performance in Parkinson disease patients with impulse control disorders. *Arch Clin Neuropsychol.* 2019;34(3):310–8. <https://doi.org/10.1093/arclin/acy036>.
51. Rossi M, Gerschovich ER, De Achaval D, Perez-Lloret S, Cerquetti D, Cammarota A, et al. Decision-making in Parkinson's disease

- patients with and without pathological gambling: decision-making in PD with pathological gambling. *Eur J Neurol*. 2010;17:97–102.
52. Martini A, Dal Lago D, Edelstyn NMJ, Grange JA, Tamburin S. Impulse control disorder in Parkinson's disease: a meta-analysis of cognitive, affective, and motivational correlates. *Front Neurol*. 2018;9:654.
 53. Erro R, Pappatà S, Amboni M, Vicidomini C, Longo K, Santangelo G, et al. Anxiety is associated with striatal dopamine transporter availability in newly diagnosed untreated Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18:1034–8.
 54. Picillo M, Santangelo G, Erro R, Cozzolino A, Amboni M, Vitale C, et al. Association between dopaminergic dysfunction and anxiety in de novo Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;37:106–10.
 55. Weintraub D, Newberg AB, Cary MS, Siderowf AD, Moberg PJ, Kleiner-Fisman G, et al. Striatal dopamine transporter imaging correlates with anxiety and depression symptoms in Parkinson's disease. *J Nucl Med*. 2005;46:227–32.
 56. Moriyama TS, Felicio AC, Chagas MHN, Tardelli VS, Ferraz HB, Tumas V, et al. Increased dopamine transporter density in Parkinson's disease patients with social anxiety disorder. *J Neurol Sci*. 2011;310:53–7.
 57. Leentjens AFG, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE. Anxiety and motor fluctuations in Parkinson's disease: a cross-sectional observational study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18:1084–8.
 58. Morrish PK, Sawle GV, Brooks DJ. An [¹⁸F]dopa-PET and clinical study of the rate of progression in Parkinson's disease. *Brain J Neurol*. 1996;119(Pt 2):585–91.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Supplementary material

Supplementary Table 1. Characteristics of ICD patients in PD patients

SUBJECTS	SEX (M/F)	AGE (years)	MAIN ICD	Other ICDs	DA
ICD-1	M	64	BE	Hobbysm	Pramipexole
ICD-2	M	64	HS	-	Pramipexole
ICD-3	M	59	BE	-	Pramipexole
ICD-4	F	64	CS	Hobbysm	Pramipexole
ICD-5	F	53	CS	-	Pramipexole
ICD-6	M	61	CS	Hobbysm	Rotigotine
ICD-7	M	48	HS	-	-
ICD-8	M	69	BE	-	Pramipexole
ICD-9	M	57	PG	BE	Pramipexole
ICD-10	M	44	BE	Hobbysm	Rotigotine
ICD-11	M	63	HS	-	Pramipexole
ICD-12	M	58	BE	Hobbysm	Apomorphine sc infusion
ICD-13	M	71	HS	CS, BE	Rotigotine
ICD-14	M	75	HS	-	Rotigotine
ICD-15	M	68	HS, CS	Hobbysm, punding	Ropinirole
ICD-16	M	77	HS, BE	CS, hobbysm, punding	Rotigotine

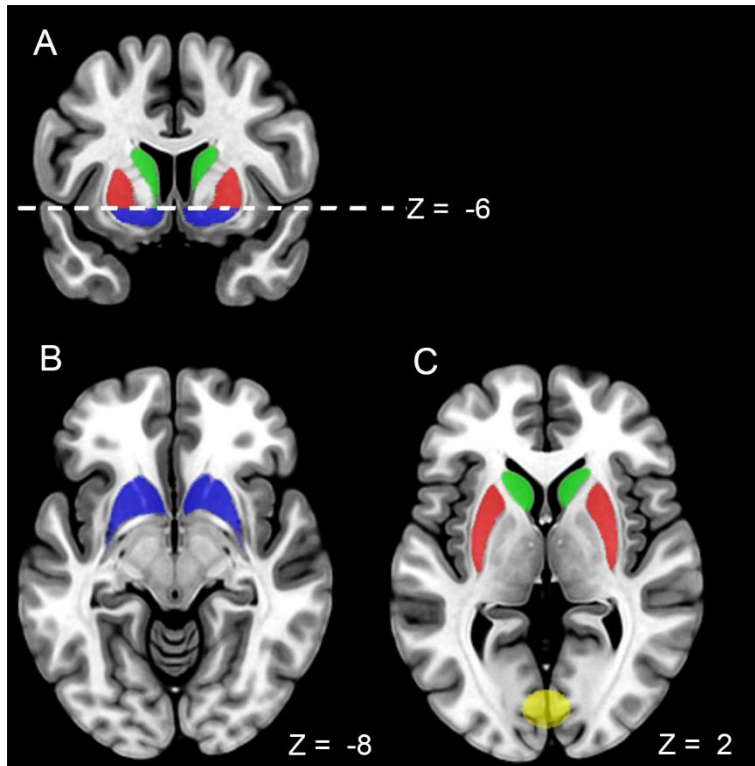
M = male; F = female; BE = binge eating; HS = hypersexuality; CS = compulsive shopping; PG = pathological gambling; DA = dopamine agonist.

Supplementary table 2 Correlation between DaT BR and FDG regional uptake in PD-ICD patients (anatomical locations, spatial extents of significant clusters, Talairach coordinates and maximal z-scores)

Area	BA	Cluster dimension	Peak coordinates			z-score of peak	p value
			X	Y	Z		
Bilateral primary motor cortex	4	1195	22 -16	-28 -24	70 66	4.79	<0.0001
R middle temporal gyrus	21	260	45	-38	12	4.38	<0.0001
L middle temporal gyrus		371	-48 -48	-40 -40	10 10		
R supplementary motor cortex	6	88	44	-16	52	3.92	<0.0001
L supplementary motor cortex		54	-46	-12	52		
L supplementary motor cortex	8	115	-2 68	24		4.79	<0.0001
R anterior prefrontal cortex	10	51	8	70	18	4.32	<0.0001
R ventral anterior cingulate cortex	11	98	8	34	20	4.26	<0.0001
R dorsal anterior cingulate cortex	24	173	4 24	2		3.99	<0.0001
Medial subgenual area	25	159	2	14	-6	3.96	<0.0001
Thalamus		76	0	-14	6	3.96	<0.0001
R entorhinal cortex	28-36	454	26	8	-	4.33	<0.0001
L entorhinal cortex		354	30 -28 28	8	-		
R fusiform gyrus	37	58	26	-52	-4	3.97	<0.0001
L fusiform gyrus			-25	-53	-4		

Abbreviations: BA, Brodmann area; ICD, impulse control disorders; R, right; L, left

Supplementary figure 1 Location of the custom-defined caudate (green), putamen (red) and VS (blue), and the posterior reference (yellow) VOIs drawn in the stereotaxic space on coronal (A) and axial (B) sections of a MRI scan.



Supplementary text

Neuropsychological assessment

The cognitive battery included five cognitive domains in similar way to previous studies [1–3]. Attention was measured using the Digit Span Forwards (WAIS-III-R) [4], the part A of Trail Making Test [5] and the Stroop Color-Word Interference Test (SCWT) using the Words and Colors conditions [6]. Executive Function was assessed with the part B of Trail Making Test [5], Phonemic fluency (letter P) [5], the Stroop Color-Word Interference Test (SCWT) [6], Letters and Number Sequencing (LNS) (WAIS-III-R) [4] and the Digit Span Backwards from WAIS-III-R [4]. We had special interest in measuring attention and executive functions, because previous studies have highlighted the importance of distinguishing between the impairment of these two domains and behavioural control aspects [7,8]. Memory was assessed with the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) [9]. Language was assessed with the short version (15-items) of the Boston Naming Test [10] and with semantic fluency test (animals) [5]. Visuospatial function was measured with two (object perception-silhouettes, and space perception-number location) of the eight tests included in the Visual Object and Space Perception Battery (VOSP) [5]. Neuropsychological examinations also included the MoCA [11], as a global cognitive test and a measure of Premorbid Intelligence was estimated using the vocabulary subtest of Wechsler Adults Intelligence Scale (WAIS-III-R) [4]. If the patient was fatigued, a pause was introduced.

Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is a global function screening instrument. The total possible score is 30 points considering a score of ≥ 26 as normal [12]. If the education of the patient who performs the test is ≤ 12 years, one point is added. The Digit Span Test is a measure of short-time memory that comprises two different tests: the digit span forward (attentional domain) and the digit span backwards (working memory, executive domain). The normal range-score for digit forward is 6 ± 1 and slightly more than one less for digit reversed [13]. Trail Making Test (TMT) is a test that mainly assesses shifting aptitude, also divided in two parts: TMT-A (set activation, attention domain) and TMT-B (set maintenance, executive domain) [14]. The total rating is the time in seconds. Stroop test measures the ability to shift a perceptual set to conform changing demands. It includes a key demand on selective attention of a given response characteristic (Stroop Word and Stroop Color, attention domain) to the exclusion of a more dominant one (Stroop Word-Color Interference, executive domain) [15]. The total score is the number of colours that are read as fast as possible in 45 seconds for every condition. In the phonemic verbal fluency test (executive domain) and the semantic verbal fluency test (language domain), we recorded the total number of words per letter and animals produced in 60 seconds [16]. Letter and number sequencing of WAIS-III-R test measures working memory, the ability to simultaneously recall and organize stimuli of different or similar types (executive domain) [17]. The maximum score is 21. The assessment of immediate

memory span, learning curve, learning strategies, long-term memory process and retrieval ability was measured using the Rey Auditory Verbal Learning Test [18]. The total score is the number of successive recalls. Boston Naming Test consists of naming drawings with different levels of familiarity, and is effective for identifying naming deficits and word-finding problems (language domain) [10]. The total score is the number of correct answers. Finally, the Visual Object and Space Perception Battery evaluates visuo-constructional impairments (visuospatial domain) and the total score is the number of correct identifications [19].

Specifically, decision-making was assessed by the computerized version of the Iowa Gambling Task (IGT) [20] which assesses patterns of decision-making under risk. The IGT measures the participant's ability to choose between high gains with a risk of extremely high losses, and low gains with a risk of smaller losses. Participants were instructed to win as much money as possible by picking one card at a time from each of the four decks (A, B, C, and D) in any order until the computer instructed them to stop (after the selection of the 100th card). While performing the task, participants were informed of the amount of money they had left after each card was selected. The subject must progressively discover that decks A and B are disadvantageous (big gains but bigger losses), while decks C and D are advantageous (small gains but even smaller losses). The measure of performance used for all subsequent analyses was the net global outcome score (net score). The scores consisted of the numbers of advantageous choices (C + D) minus disadvantageous choices (A+B) for each of the five blocks of 20 cards and for the total of the 100 cards [21].

REFERENCES OF SUPPLEMENTARY TEXT

1. Garcia-Garcia D, Clavero P, Gasca Salas C, Lamet I, Arbizu J, et al. Posterior parietooccipital hypometabolism may differentiate mild cognitive impairment from dementia in Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:1767–77.
2. Gasca-Salas C, Estanga A, Clavero P, Aguilar-Palacio I, González-Redondo R, et al. Longitudinal assessment of the pattern of cognitive decline in non-demented patients with advanced Parkinson's disease. *J Park Dis*. 2014;4:677–86.
3. González-Redondo R, García-García D, Clavero P, Gasca-Salas C, García-Eulate R, et al. Grey matter hypometabolism and atrophy in Parkinson's disease with cognitive impairment: a two-step process. *Brain J Neurol*. 2014;137:2356–67.
4. Wechsler. *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale-III*. The Psychological Corporation. San Antonio, TX; 1997.
5. Strauss E SE Spreen O. *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms and Commentary. A Review of`* (3rd ed.). New York: Oxford University Press; 2006.
6. Golden CJ and Freshwater SM. *The Stroop Color and Word Test: A Manual for Clinical and Experimental Uses*. Chicago, IL: Stoelting; 2002.
7. Poletti M, Frosini D, Lucetti C, Del Dotto P, Ceravolo R, Bonuccelli U. Decision making in de novo Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2010;25:1432–6.
8. Poletti M, Cavedini P, Bonuccelli U. Iowa Gambling Task in Parkinson's Disease. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2011;33:395–409.

9. Rey A. L'examen psychologique dans le cas d'encephalopathie traumatique. *Arch Psychol.* 1941;28, 21.
10. Kaplan, Goodglass H, Weintraub S. Boston Naming Test. Philadelphia: Lea & Febiger; 1983.
11. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:695–9.
12. van Steenoven I, Aarsland D, Hurtig H, Chen-Plotkin A, Duda JE, et al. Conversion between mini-mental state examination, montreal cognitive assessment, and dementia rating scale-2 scores in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2014;29:1809–15.
13. Woods SP, Tröster AI. Prodromal frontal/executive dysfunction predicts incident dementia in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc JINS.* 2003;9:17–24.
14. Hietanen M, Teräväinen H. Cognitive performance in early Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 1986;73:151–9.
15. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol.* 1935;18:643–662.
16. Pillon B, Dubois B, Ploska A, Agid Y. Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 1991;41:634–43.
17. Schneider JS, Elm JJ, Parashos SA, Ravina BM, Galpern WR, NET-PD Investigators. Predictors of cognitive outcomes in early Parkinson disease patients: The National Institutes of Health Exploratory Trials in Parkinson Disease (NET-PD) experience. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16:507–12.
18. Tierney MC, Nores A, Snow WG, Fisher RH, Zorzitto ML, Reid DW. Use of the Rey Auditory Verbal Learning Test in differentiating normal aging from Alzheimer's and Parkinson's dementia. *Psychol Assess.* 1994;6:129–34.
19. Calderon J, Perry RJ, Erzinclioglu SW, Berrios GE, Dening TR, Hodges JR. Perception, attention, and working memory are disproportionately impaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70:157–64.
20. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition.* 1994;50:7–15.
21. Wandschneider B, Centeno M, Vollmar C, Stretton J, O'Muircheartaigh J, Thompson PJ, et al. Risk-taking behavior in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia.* 2013;54:2158–65.

ARTÍCULO 2

Disrupted salience network dynamics in Parkinson's disease patients with impulse control disorders

I. Navalpotro-Gomez, J. Kim, Pedro M. Paz-Alonso, M. Delgado-Alvarado,
A. Quiroga-Varela, H. Jimenez-Urbieta, M. Carreiras,
Maria C. Rodriguez-Oroz

Under second review in Parkinsonism and Related Disorders Journal

**Disrupted salience network dynamics in Parkinson´s disease patients with
impulse control disorders**

Irene Navalpotro-Gomez^{a,1} , Jinhee Kim^b, Pedro M. Paz-Alonso^c, Delgado-Alvarado
M^{a,d,e,f} , Quiroga-Varela A^{a,g}, Jimenez-Urbieto H^a, Carreiras M^{c,h}, Antonio P
Strafella^{b,i,j}, Maria Cruz Rodriguez-Oroz^{a,c,g,k,*}

^a Neurodegenerative Disorders Area, Biodonostia Health Research Institute, San
Sebastian, Spain

^b Research Imaging Centre, Campbell Family Mental Health Research Institute, Centre
for Addiction and Mental Health, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

^c Basque Center on Cognition, Brain and Language (BCBL), San Sebastian, Spain

^d Neurology Department, Sierrallana Hospital, Torrelavega, Spain

^e IDIVAL, Valdecilla Biomedical Research Institute, Santander, Spain

^f Biomedical Research Networking Center for Mental Health (CIBERSAM), Madrid
Spain

^g Neuroscience Area, CIMA, University of Navarra, Navarra, Spain

^h Ikerbasque (Basque Foundation for Science), Bilbao, Spain

ⁱ Brain, Imaging and Behaviour– Systems Neuroscience Division, Krembil Research
Institute, UHN, University of Toronto, Ontario, Canada

^j Morton and Gloria Shulman Movement Disorder Unit & E.J. Safra Parkinson Disease
Program, Neurology Division, Department of Medicine, Toronto Western Hospital,
UHN, University of Toronto, Ontario, Canada

^k Department of Neurology, Clinica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra,
Pamplona, Spain

***Corresponding author:** Maria C Rodriguez-Oroz.

¹*Present address:* Servei de Neurologia, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar-IMIM,
Barcelona, Spain

Keywords Parkinson´s disease, impulse control disorders, dynamic functional
connectivity, graph theory, salience network.

ABSTRACT

- **Background:** Dynamic functional network analysis may add relevant information about the temporal nature of the neurocognitive alterations in PD patients with impulse control disorders (PD-ICD). Our aim was to investigate changes in dynamic functional network connectivity (dFNC) in PD-ICD patients, and topological properties of such networks.
- **Methods:** Resting state fMRI was performed on 16 PD PD-ICD patients, 20 PD patients without ICD and 17 healthy controls, whose demographic, clinical and behavioral scores were assessed. We conducted a group spatial independent component analysis, sliding window and graph-theory analyses.
- **Results:** PD-ICD patients, in contrast to PD-noICD and HC subjects, were engaged across time in a brain configuration pattern characterized by a lack of between-network connections at the expense of strong within-network connections (State III) in temporal, frontoinsular and cingulate cortices, all key nodes of the salience network. Moreover, this increased maintenance of State III in PD-ICD patients was positively correlated with the severity of impulsivity and novelty seeking as measured by specific scales. While in State III, these patients also exhibited increased local efficiency in all the aforementioned areas.
- **Conclusions:** Our findings show for the first time that PD-ICD patients have a dynamic functional engagement of local connectivity involving the limbic circuit, leading to the inefficient modulation in emotional processing and reward-related decision-making. These results provide new insights into the pathophysiology of ICD in PD patients and indicate that the dFC study of fMRI could be a useful biomarker to identify patients at risk to develop ICD.

1. INTRODUCTION

Impulse control disorders (ICDs), occur in at least 13.6% of patients with Parkinson's disease (PD) on dopaminergic medication. They have been conceptualized as 'behavioral addictions' and are the result of abnormal modulation of the mesocorticolimbic dopamine system [1].

Dopaminergic depletion in PD mainly involves the nigrostriatal 'motor' loop, but also the ventral tegmental area (VTA) projecting to the ventral striatum (VS), amygdala and hippocampus (mesolimbic dopaminergic pathway), and to the orbitofrontal (OFC), frontoinsular, cingulate and prefrontal (PFC) cortices (mesocortical dopaminergic pathway). These regions are critically involved in the modulation of emotional processing, hedonic evaluation and reward-related decision-making [2], all closely associated with ICDs. However, the pathophysiology of ICDs in PD patients is not well understood. Evidence from metabolic [3], functional magnetic resonance imaging (fMRI) [4,5] and morphometric neuroimaging studies [6] has demonstrated abnormalities within the mesocorticolimbic circuit in patients with PD and ICD (PD-ICD) although not always in the same direction and regions [7]. In particular, resting state fMRI (rs-fMRI) studies, have produced controversial results in PD-ICD patients, with both weaker [4] and stronger [8] functional connectivity (FC) detected in cortical areas of the limbic circuit, as well as disrupted functional coupling in brain-wide networks such as the salience, executive and default-mode networks [9,10]. In addition, there have been very few studies into the topological characteristics of brain networks in these patients using graph theory analysis [11,12].

Significantly, most rs-fMRI studies on PD patients have investigated FC patterns as a static phenomenon, while recent evidence shows that FC may vary over time [13]. Such temporal fluctuations can be captured by dynamic functional network connectivity (dFNC) studies [14], providing greater insight into the fundamental properties of brain networks. In PD patients, temporal fluctuations in FC have been described as closely related to the severity of motor [15] and cognitive impairment [16,17], but its relation with impulsivity has not been studied. Given that previous static FC studies have shown that dopaminergic firing is able to alter limbic cortical signals to the VS, impairing the ability to change behavioral focus in response to

change in stimulus salience [8,9,18], a dFNC approach may add relevant information as it represents the temporal changes of these connections [13]. For this reason, we hypothesized that PD-ICD patients would show specific dynamic functional connectivity (dFNC) changes in particular areas of the salience network/reward processing, possibly because these patients may continue to focus on those reward stimuli that have primarily induced the dopamine release, looping the cerebral areas implicated in hedonic evaluation of the stimulus and reward-based decision making. Therefore, the aim of this study was to evaluate differences in dFNC and topological metrics in PD patients with and without ICDs, utilizing a combination of dFNC analyses and graph-theory approaches (GTA) during rs-fMRI.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Subjects

The final study sample consisted of 62 participants took part from three groups: 20 PD-ICD patients, 22 PD patients without ICD symptoms (PD-noICD) and 20 healthy controls (HC). Participants in each group were matched on age, sex, education and premorbid Intelligence Quotient. All PD patients were diagnosed according to the UK Parkinson's Disease Society Brain Bank criteria and recruited from the Movement Disorders Unit at the Hospital Donostia. A neurologist and a psychiatrist detected and confirmed ICD diagnosis based on the DSM-V and on the Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease (QUIP) [19]. ICD severity was scored using the QUIP-Rating Scale (QUIP-RS) [20]. The score of each ICD subtype in every patient was above the established cut-off value (Supplementary Table 1). We excluded patients with dementia, cognitive impairment following the level II guidelines of the Movement Disorders Society (MDS) Criteria Task Force [21], dyskinesias, previous brain surgery, and patients with past ICD no longer symptomatic. HC were recruited from the Basque Center on Cognition, Brain and Language pool of participants. Participants were evaluated using a battery of tests for motor, behavior and cognition (Table 1 and Supplementary Table 2). PD patients were studied under the effect of their usual dopaminergic medication. The study was approved by the Local Ethics Committee and written informed consent was obtained from all subjects prior to their enrollment.

2.2. MRI data acquisition and preprocessing

The rs-fMRI and T1-weighted structural data were acquired on a 3T Siemens Magnetom TIM Trio MRI scanner (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) using a 32-channel head coil. Further information on the MRI data acquisition and preprocessing is included in Supplementary Text. Briefly, the Conn Functional Connectivity Toolbox v.17.f [22] running on Matlab™ 9.1 (release R2016b) was used to conduct standard preprocessing routines and analyses.

2.3. Motion correction

To minimize the potential effects of head movements on dFNC results, we applied stringent inclusion criteria [14] following previous articles published on dFCN in PD populations [15,16] (see details in Supplementary Text). Briefly, subjects with a mean framewise displacement (FD) > 0.5 mm or with a maximum displacement > 3 mm in translation indexes x, y, or z or > 3° in rotation indexes were excluded from the analysis. Thus, nine participants (4 PD-ICDs, 2 PD-noICDs, 3 HCs) were excluded. In addition, there were no statistical root mean square (RMS) movement differences between PD-ICD (0.1±0.09), PD-noICD (0.08±0.09) and HC (0.12±0.1) groups ($p = 0.47$).

2.4. Identification of intrinsic connectivity networks

The data were decomposed into functional networks by applying a spatial group independent component analysis (ICA) using the Group ICA of the fMRI Toolbox (GIFT v4.0a; <http://icatb.sourceforge.net>). We chose relatively high model order ICA, each individual's functional data was reduced to a total of 134 independent components (ICs) through a principal component reduction and subsequently, the concatenated subject-reduced data was reduced to 100 ICs at the group level using the expectation maximization algorithm [23] included in GIFT.

Of the 100 ICs, 40 were identified as meaningful by two independent reviewers (I.N. and J.K.), based on expectations that resting state networks should exhibit peak activations in gray matter, low spatial overlap with known vascular, ventricular, motion, and susceptibility artifacts, and time-courses dominated by low frequency

fluctuations and with a high dynamic range [24]. Also, we assured that there were no between-group differences in gray-matter.

Using spatial correlation values between ICs and the template [25], we classified the selected components into the following seven functional networks: basal ganglia [BG], auditory [AUD], sensorimotor [SMN], visual [VIS], cognitive-executive [ECN, including language and salience networks], default mode [DMN] and cerebellar networks (Figure 1A). The cognitive control network included IC components involved in directing and monitoring behavior and in mediating memory and language functions because of their overlap in several areas, as in previous works in the field [26]. Pairwise Pearson's correlations were computed and converted to z-scores using Fisher's z-transformation to create the statistical FNC matrix (Figure 1B and 1C). For further details in identification of intrinsic connectivity networks see Supplementary Text.

2.5. Dynamic functional network connectivity (dFNC) analysis

dFNC was examined using the GIFT toolbox for dynamic FNC applying two approaches: a sliding window approach (changes in FNC across time) and k-means clustering (extracting reoccurring FNC patterns) First, we used a sliding-window approach, in which a sliding time window of the 22-repetition time (TRs) method was applied to each subject, with a Gaussian window alpha value of 3 and a step between windows of 1 TR, resulting in 270 consecutive windows. To promote sparsity in the estimations, a penalty was imposed on the L1 norm of the precision matrix. We also applied a k-means clustering algorithm to the 270 FC window FNC matrices for all the subjects, which was iterated 150 times. To reduce redundancy between windows and computational demands, windows consisting of local maxima in functional connectivity variance were used. In addition, we used the L1 distance for k-means computing to combine similar FC matrices from the different windows. We used age, sex and depression scores as covariates, the latter due to the significant differences between the groups (Table 1). The covariates were included in the clustering algorithm using the GIFT toolbox (<http://icatb.sourceforge.net/groupica.htm>). Based on the elbow criterion of the cluster validity index, the optimal number of clusters was determined to be four ($k = 4$), the so-called states I, II, III and IV. Using the resultant four cluster centroids, all FNC matrices of each subject were then categorized as

belonging to one of the four clusters or states based on their similarity to the cluster centroids. From these data, we obtained a state transition vector and final cluster centroids were obtained as the median of all state-assigned FCN matrices across time. The subject-specific centroid of each state was computed by calculating the median value of each FCN matrix for that state.

We used three different indices to examine the temporal properties of the dFNC states: (1) Fractional window (FW), the proportion of time spent in each state; (2) mean dwell time (DT), represents how long the participant remained in a certain state; (3) the number of transitions, the total number of changes between states. The differences between groups were assessed using an ANOVA, applying a LSD post-hoc test. Moreover, the FC differences between the groups in each FC state were investigated with the network-based statistic (NBS) tool. A p value FDR corrected for multiple comparisons was calculated. The significance of FC differences were tested using an ANOVA test for the three group differences and post-hoc pairwise comparisons. Overall, the p values were false discovery rate (FDR) corrected for multiple comparisons (i.e.: q values). See Supplementary Text for more details about dFNC analysis.

2.6. Graph-theory parameter analysis

Graph characteristics of the networks were analyzed using GREYNA software v 2.0.0 (<http://www.nitrc.org/projects/gretna>) in the FNC configuration. We investigated the topological characterization of brain connectivity, studying local (clustering coefficient, betweenness centrality and the local efficiency) and global (global efficiency and assortativity) metrics. For further details see Supplementary Text.

2.7. Statistical analyses

Statistical methods for clinical variables are detailed in Supplementary Text. The threshold for statistical significance was $p < 0.05$. We used a Pearson's correlation analysis to explore the associations between the temporal properties and the clinical measures in PD-ICD patients, applying a post-hoc Bonferroni correction for multiple comparisons (IBM SPSS Statistics v16.0).

3. RESULTS

3.1. Sociodemographic and clinical data

This analysis was carried out in 16 PD-ICD, 20 PD-noICD patients and 17 HC (nine participants were excluded from the initial sample because of motion criteria). PD-ICD patients had significantly higher novelty seeking personality traits, impulsivity and depression scores than the other groups. There were no other clinical or cognitive differences between the groups (Table 1 and Supplementary Table 2).

Table 1. Sociodemographic, clinical and behavioral characteristics of the cohort.

	PD-ICD n=16	PD-noICD n=20	HC n=17	<i>p</i>	Post-hoc (Bonferroni or U Mann Whitney)
Age	61.25 (8.2)	63.45 (8.1)	63.5 (9.7)	0.833 [†]	
Sex, male (%)	14 (87.5%)	16 (84.2%)	14 (82%)	0.834 [‡]	
Education (years)	16 [9-18]	13 [9-13]	15 [8-20]	0.450 [§]	
Premorbid IQ (WAIS-III Vocabulary)	46.2 [36.7- 50.3]	49.8 [39.2- 53.1]	50.7 [43.2- 57]	0.309 [§]	
Disease duration (years)	7.437 [4-10]	6.68 [5-10]	-	0.581 [#]	
UPDRS-III	20.35 (9.4)	25.93 (7)	-	0.119 [¶]	
H&Y stage	2 [1.5-2.5]	2 [1.5-3]	-	0.498 [‡]	
LEDD _{DA}	295 (140.4)	251 (151.2)	-	0.906 [¶]	
LEDD _{TOTAL}	913.6 (186.5)	838.1 (213.2)	-	0.089 [¶]	
HADS total	8 [5-18.2]	4 [1.2-5.7]	5 [4-7]	0.015 ^{§*}	PD-ICD>PD-noICD (p=0.007 ^{**}) PD-ICD>HC (p=0.048 [*])
- HADS-anxiety	4.5 (3.2)	4.27 (2.4)	4.11 (2.2)	0.166 [†]	
- HADS-depression	3.5 [1-5.8]	1 [0-2.8]	1 [0-2.3]	0.003 ^{§**}	PD-ICD>PD-noICD (p=0.003 ^{**}) PD-ICD>HC (p=0.004 ^{**})
TCI-R Novelty Seeking total	100.25 (16.4)	82.7 (21.7)	81.7 (30.4)	0.005 ^{†**}	PD-ICD>PD-noICD (p=0.031 [*]) PD-ICD>HC (p=0.024 [*])
- NS1 Exploratory excitability	29.7 (7.2)	25.3 (7)	25.7 (4)	0.148 [†]	
- NS2 Impulsiveness	25.8 (6.8)	18.1 (6.2)	17.5 (5.3)	0.002 ^{†**}	PD-ICD>PD-noICD (p=0.002 ^{**}) PD-ICD>HC (p=0.001 ^{**})
- NS3 Extravagance	26.9 (4.6)	22.7 (6.3)	21.9 (5.3)	0.095 [†]	
- NS4 Disorderliness	18.4 (6.7)	14.5 (5.2)	14.2 (3.8)	0.032 ^{†*}	PD-ICD>PD-noICD (p=0.032 [*]) PD-ICD>HC (p=0.029 [*])
Barratt Impulsiveness total	42.7 (18.3)	28.1 (10.1)	26.5 (14.9)	0.012 ^{†*}	PD-ICD>PD-noICD (p=0.012 [*]) PD-ICD>HC (p=0.009 ^{**})
- Barratt Cognition	13.9 (6.7)	9.4 (4.4)	9.2 (4.5)	0.031 ^{†*}	PD-ICD>PD-noICD (p=0.040 [*]) PD-ICD>HC (p=0.035 [*])
- Barratt Motor Impulsivity	15.4 (7.6)	10.3 (5.2)	10 (5)	0.022 ^{†*}	PD-ICD>PD-noICD (p=0.027 [*]) PD-ICD>HC (p=0.022 [*])
- Barratt Non- planning	14.8 (8.5)	9.6 (3.9)	9.2 (5.7)	0.045 ^{†*}	PD-ICD>PD-noICD (p=0.042 [*])

Starkstein score	4.5 [1-13.6]	2.5 [1-6.4]	0 [0-3]	0.252 [§]
QUIP-RS score	19.4 (7.7)	0.3 (0.7)	-	<0.0001[¶] ***

Parametric variables are expressed as the mean (SD), and non-parametric variables as the median [interquartile range].

Statistical tests used: †ANOVA, ‡Chi-Squared, §Kruskall-Wallis, ¶Two-sample T-test, #U Mann Whitney; *p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001

Abbreviations: IQ, Intelligence Quotient; WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scale-III; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; H&Y, Hoehn and Yahr scale; LEDD_{TOTAL}, Total daily levodopa equivalent dose was calculated using the described by Tomlinson et al (Tomlinson et al., 2010).; LEDD_{DA}, daily levodopa equivalent dose of dopamine agonist according to the same formula; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; TCI-R NS, Revised Temperament and Character Inventory, Novelty Seeking Subscale; QUIP-RS, Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale.

3.2. Intrinsic connectivity networks

The spatial maps of the 40 ICs defined were established using the group ICA (see Figure 1 and Supplementary Table 3). Based on their anatomical and presumed functional properties, the ICs were grouped into the following networks: BG (IC 16, 22, 37); AUD (IC 34); SMN (IC 19, 4, 3, 54, 68, 24, 12); VIS (IC 25, 42, 90, 93, 59, 40, 26, 44, 45); ECN (IC 78, 49, 62, 92, 47, 18, 35), encompassing the language (IC 43, 79) and salience networks (IC 85, 39, 56); DMN (IC 15, 23, 88, 48, 66, 76); and the cerebellar network (IC 29, 31).

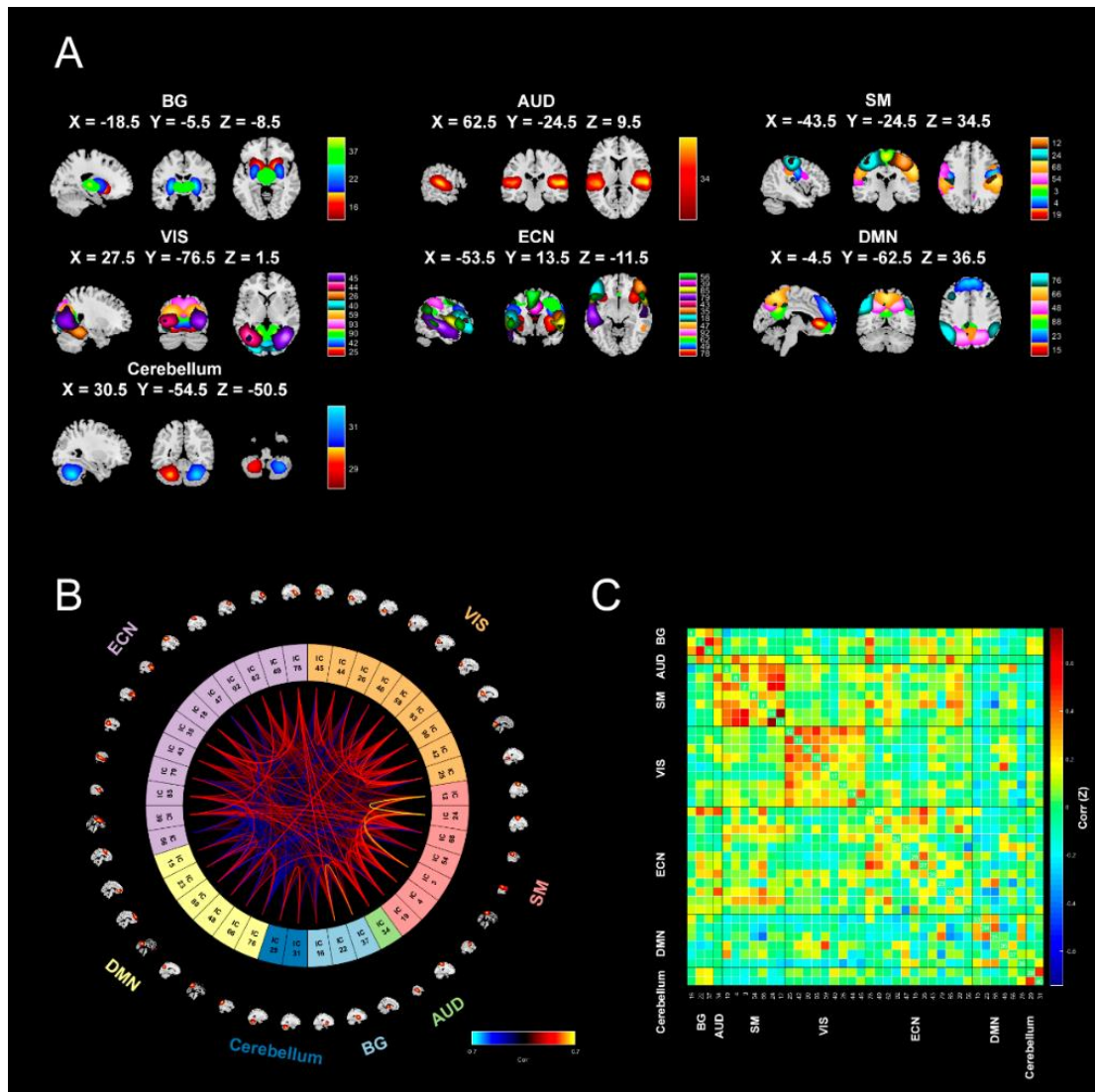


Figure 1. The 40 independent components (ICs) identified by a group ICA. (A) Spatial maps of the 40 ICs divided into seven networks. (B) Connectogram representing the connections between the ICs. Yellow lines represent positive functional connectivity, and blue lines represent negative functional connectivity (C) Group averaged static functional connectivity between IC pairs was computed using the entire resting state data. The value in the correlation matrix represents the Fisher's z-transformed Pearson correlation coefficient. Each of the 40 IC was rearranged by network group based on the seven functional networks. Index numbers of independent components are written on the left and bottom side of the matrix. Correlations between the ICs are represented in a scale from red (higher) to blue (lower).

3.3. Differences in dynamic FC

A k-means clustering algorithm identified four different dFNC matrix centroid configurations or states that were recurrent throughout the rs-fMRI acquisition and across subjects (Figure 2A and 2B). The most frequent state (State III, 45% of acquisition time) appeared as a within-network FC configuration, particularly associated with the SMN, VIS and ECN networks which almost completely lacks between-network connectivity. By contrast, the other three states were more infrequent

(State I 16%; State II 19%; State IV 19%), and they displayed between-network FC configurations that included positive correlations between the SMN and VIS networks, as well as anti-correlations between the SMN and DMN, and between the ECN and DMN networks. When the 5% of the FC network with the strongest connections was represented, State III had the most positive within-network coupling (Figure 2C).

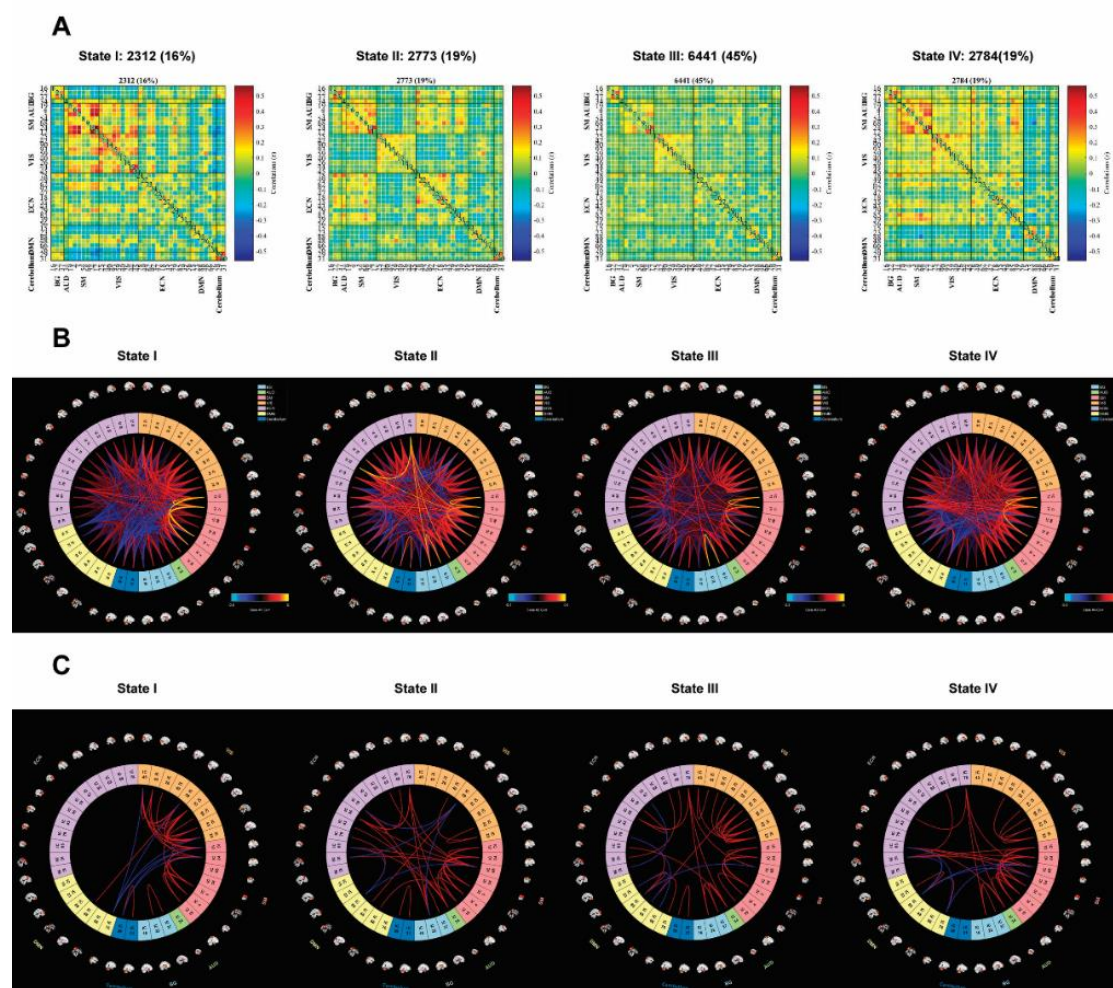


Figure 2. Dynamic FNC states resulting from the clustering analysis. A) Functional network connectivity matrices for each state, indicating the total occurrences and the percentages. Correlations between the ICs are represented in a scale from red (higher) to blue (lower). B) Connectogram representing the connections between the ICs (Yellow lines represent positive functional connectivity, and blue lines represent negative functional connectivity). C) Only that 5% of the functional connectivity matrix, representing the strongest connections (i.e. the largest absolute value correlation coefficients) is shown for each state. Red lines represent positive functional connectivity, and blue lines represent negative functional connectivity.

In terms of temporal properties, State III showed a trend to be more frequent (higher FW) in PD-ICD patients (57 ± 0.3) than in the PD-noICD subjects (40 ± 0.3) or the HCs (39 ± 0.2) ($F(2,50) = 2.41$; $p = 0.07$). In parallel, these patients showed a significantly larger mean DT in State III (41.5 ± 20.7) ($F(2,50) = 3.88$; $p = 0.027$), characterized by

stronger local connectivity than PD-noICD subjects (24.8 ± 18.9 ; $p = 0.028$) and HCs (21.6 ± 10.5 ; $p = 0.013$: Figure 3.1.; Supplementary Figure 1). There were no differences in transition number. When the FC differences were calculated between the PD-ICD, PD-noICD and HC groups for each dFNC state ($q < 0.05$ FDR corrected: Supplementary Figure 2), we found that the within-network FC of the salience network was enhanced in PD-ICD patients in State III, specifically in the superior temporal lobe, frontoinsular and cingulate cortices ($q < 0.05$ FDR corrected).

3.4. Relationship with clinical properties

In PD-ICD patients, only in State III, the mean DT was positively correlated with the TCI-R NS4 sub-score (disorderliness: $r(14) = 0.519$; $p = 0.039$) and with the non-planning sub-score of the BIS scale ($r(14) = 0.541$; $p = 0.030$), and the mean percentage FW was correlated with the non-planning sub-score of the BIS scale ($r(14) = 0.536$; $p = 0.032$) and with the total score of the BIS scale ($r(14) = 0.561$; $p = 0.024$: Figure 3.2). These effects were not observed either in PD-noICD patients, or in HCs ($p_s \geq 0.25$). In addition, dopaminergic medication ($LEDD_{TOTAL}$ and $LEDD_{DA}$) was not correlated with any temporal property of State III ($p_s \geq 0.34$).

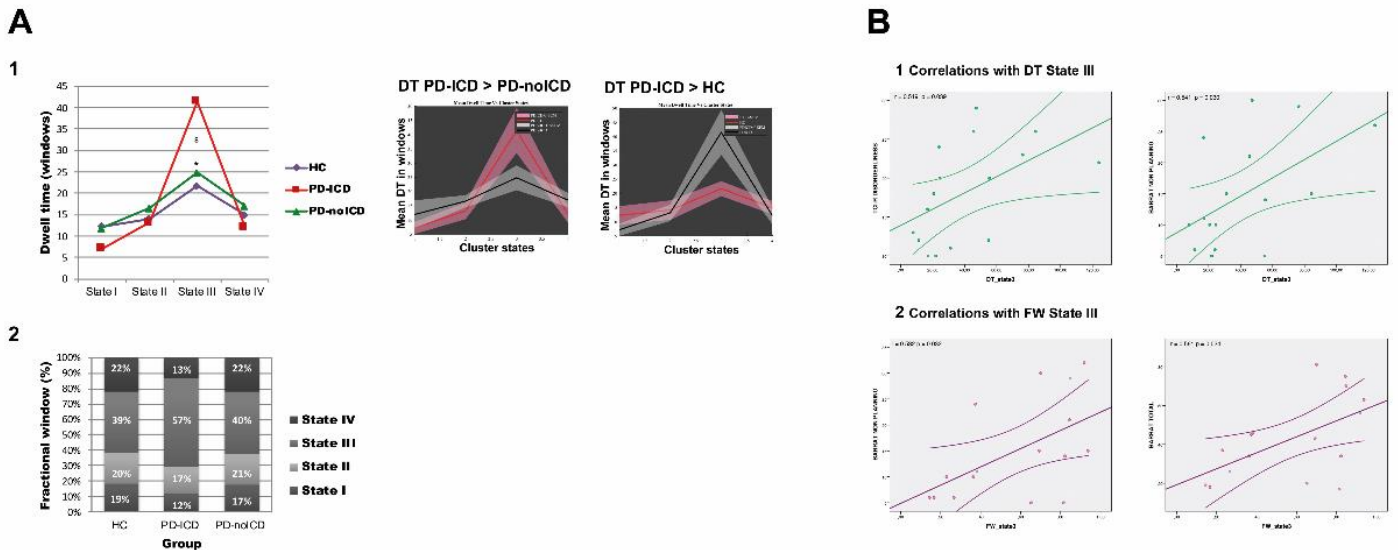


Figure 3. (A) Differences in the temporal properties of the dynamic functional network connectivity states between the groups. (1) Mean dwell time (DT) between the groups and the significant differences between the groups in State III (&= PD-ICD>HC; \$=PD-ICD>PD-noICD) (2) Mean fractional window (FW) spent by the subjects in each state. **(B) Correlation of the clinical features of the PD-ICD group with the temporal properties detected.** (1) The mean dwell time (DW) of State III was positively correlated with the NS sub-scale of the TCI-R scale (Novelty Seeking) and with the non-planning sub-scale of the BIS scale (Barratt Impulsiveness scale). (2) The fractional window (FW) of State III was positively correlated with the non-planning sub-scale and with the total BIS score.

3.5. Graph topological properties

We found no differences in global network metrics, yet when regional properties were considered. The PD-ICD patients had greater local efficiency than PD-noICD subjects (the average shortest path connecting all neighbors of a node) in the superior temporal lobe (BA 48; salience network, SAL; $p = 0.0440$), frontoinsula (BA 6; SAL; $p = 0.0384$) and cingulate cortices (BA32; SAL; $p = 0.0160$), all of which belong to the salience network.

4. DISCUSSION

This is the first study investigating dFNC and graph properties in PD-ICD patients during rs-fMRI. Our results reveal that in contrast to PD-noICD and HC subjects, PD-ICD patients were engaged across time in a brain configuration pattern characterized by a lack of between-network connections at the expense of strong within-network connections (State III) in temporal, frontoinsula and cingulate cortices, all key nodes in the salience network. Moreover, this increased maintenance of State III in PD-ICD patients, reflected by its temporal dFNC properties (FW and DT), was positively correlated with impulsivity (BIS scale) and novelty-seeking personality (TCI-R NS) ratings. Importantly, PD-ICD patients also exhibited increased local efficiency in all the aforementioned areas, suggesting brain reorganization in regions responsible for emotional processing and hedonic evaluation and associated with reward-related decision making.

FCs can be classified into long-range connections between different networks (between-network connectivity), allowing integration of long-distance information, and local connections within clusters of neurons (within-network connectivity) favoring local information processing. In our cohort, the dFNC analyses suggested four different connectivity patterns or states. State III was characterized by reduced expression of between-network coupling and a prominent within-network connectivity, mainly in the SMN, VIS and ECN networks. Accordingly, State III could be interpreted as involving a lower degree of connectedness between regions whereas the other (States I, II and IV) showed stronger between-networks couplings.

Few studies have investigated dFNC in PD patients showing higher between-network FNC in PD patients than in HCs, interpreted as a potential compensatory mechanism [15] and reduced links between networks connectivity in PD patients with mild cognitive impairment [16,17]. In our study, PD-ICD patients showed enhanced maintenance (DT) and a tendency towards remaining for higher proportion of time with functional connections (FW) in State III with respect to the other two groups. This confirms our hypothesis that altered temporal properties in dynamic connectivity is associated with ICD in PD patients. Thus, PD-ICD patients gravitate toward configurations with predominantly within-network FNC patterns, characterized by stronger connectivity between critical hubs that make up the salience network

responsible for anchoring awareness through integration of contextual, hedonic, homeostatic and interoceptive processes, and which partially overlaps with regions of the mesocorticolimbic circuit: the superior temporal lobe, and frontoinsula and cingulate cortices. The temporal predominance of this modular brain organization could reflect dopaminergic dysregulation of the emotional processing circuit in PD-ICD patients, in line with a proposed theory linking the relevance of a specific cognitive process to the length of time spent in the state that facilitates this cognitive aspect [27]. This may leave PD-ICD patients permanently focused on rewarded stimuli, an effect primarily due to dopamine overstimulation which leads to abnormal reward weighting. Importantly, our result is especially relevant considering that PD patients with and without ICD had no cognitive differences in any cognitive domain.

In addition, the FW and the DT in state III in PD-ICD patients were positively associated with the BIS scale, which measures different aspects of impulsivity, but also with the Novelty Seeking personality test evaluating exploratory activity in response to novel stimuli, highlighting the specificity of the findings. Accordingly, a recent static FC study demonstrated the presence of a specific pattern of intrinsic connectivity within and between the SAL, ECN and DMN at baseline in drug naïve PD patients who went on to develop ICD after treatment [10]. Our results emphasize the importance of dFNC studies, not only to analyze the pathophysiology of impulsivity in PD-ICD patients but also to assess its relevance in enhancing the drive to seek and explore novel stimuli. Such an effect deserves further study in drug-naïve PD patients, as it is a personality trait that could play a role in the development of ICDs.

Specifically, PD-ICD patients only appear to exhibit stronger local connections and increased local efficiency in areas that belong to the salience network. This is a large-scale limbic-paralimbic network that encompasses cortical areas which play an important role in orienting attention to integrate salient, hedonic and interoceptive stimuli which facilitate goal-directed behavior, [28] such as the anterior cingulate cortex, bilateral insula, frontoinsula cortex, amygdala, VS, and substantia nigra/VTA [28]. Abnormal connectivity within this network has been associated with substance-related disorders and addictive behaviors, and interestingly, a recent dFNC study on the general population suggested that susceptibility to tempting stimuli is governed by individual differences in salience network dynamics [29].

Graph theoretical methods provide a mathematical framework to study the topological properties of networks, indicating that while global network measures may exhibit greater temporal stationarity, regional network measures may be more susceptible to local cell dynamics [30]. To date, only two studies have reported disruptions in regional topology in PD-ICD patients: one revealed altered properties of connections to the mesocorticolimbic system [12], while the other, demonstrated stable topological properties irrespective of the state of medication [11], which is relevant to our study. dFNC alterations in PD-ICD patients were accompanied by greater local efficiency in the PD-ICD group in areas of the salience network associated with stable global efficiency. Since local efficiency reflects the capacity for regional specialization in a network, it is plausible that dopaminergic treatment in PD-ICD patients specifically drives the functional reorganization of integrated brain networks, enhancing the aberrant coupling and looping of the reward system.

The present study has some limitations. Similar to other studies in the field [9,10], the sample size can be considered relatively small. However, our groups were individually matched for age, sex, education and IQ in order to reduce variability. Although the fact that patients were studied on medication can be considered a limitation, we did it so because ICD is a complication associated with dopaminergic treatment. In addition, topological properties are not affected by medication [11] and dopaminergic medication did not differ between groups and did not show any association with temporal properties of dynamic FNC. Finally, even if the duration of the resting state session and the movement threshold might be considered somewhat liberal for studies in healthy populations, we have used the same methodology than studies of dFNC in special populations with neurodegenerative diseases (Alzheimer disease, frontotemporal dementia and PD patients) [15,16].

In conclusion, abnormal temporal patterns and stronger local topological properties in PD-ICD patients suggest a dynamic functional engagement of local connectivity involving the limbic circuit, leading to the inefficient modulation in emotional processing and reward-related decision-making. Moreover, these FNC alterations are not only coupled to impulsivity but also to a strong novelty seeking personality, suggesting that the above-mentioned functional abnormalities contribute to such traits. These findings suggests that a reorganization of the brain occurs in these patients such

that regions involved in affection, reward processing and goal-directed behavior acquire a more significant role relative to other neurocognitive processes. We believe this analysis of the temporal dynamics of functional connectivity provide new insights into the pathophysiology of ICD in PD patients and that could be a useful imaging biomarker to identify PD patients at risk to develop ICD.

REFERENCES.

- [1] V. Voon, T.C. Napier, M.J. Frank, V. Sgambato-Faure, A.A. Grace, M. Rodriguez-Oroz, J. Obeso, E. Bezard, P.-O. Fernagut, Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update, *Lancet Neurol.* 16 (2017) 238–250. doi:10.1016/S1474-4422(17)30004-2.
- [2] F. Javoy-Agid, Y. Agid, Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson disease?, *Neurology.* 30 (1980) 1326–1330.
- [3] R. Cilia, S.S. Cho, T. van Eimeren, G. Marotta, C. Siri, J.H. Ko, G. Pellecchia, G. Pezzoli, A. Antonini, A.P. Strafella, Pathological gambling in patients with Parkinson's disease is associated with fronto-striatal disconnection: A path modeling analysis, *Mov. Disord.* 26 (2011) 225–233. doi:10.1002/mds.23480.
- [4] N. Carriere, R. Lopes, L. Defebvre, C. Delmaire, K. Dujardin, Impaired corticostriatal connectivity in impulse control disorders in Parkinson disease, *Neurology.* 84 (2015) 2116–2123. doi:10.1212/WNL.0000000000001619.
- [5] M. Politis, C. Loane, K. Wu, S.S. O'Sullivan, Z. Woodhead, L. Kiferle, A.D. Lawrence, A.J. Lees, P. Piccini, Neural response to visual sexual cues in dopamine treatment-linked hypersexuality in Parkinson's disease, *Brain.* 136 (2013) 400–411. doi:10.1093/brain/aws326.
- [6] R. Biundo, L. Weis, S. Facchini, P. Formento-Dojot, A. Vallelunga, M. Pilleri, D. Weintraub, A. Antonini, Patterns of cortical thickness associated with impulse control disorders in Parkinson's disease: NEUROANATOMICAL CORRELATES OF ICDS IN PD, *Mov. Disord.* 30 (2015) 688–695. doi:10.1002/mds.26154.
- [7] H. Jiménez-Urbieto, B. Gago, P. de la Riva, M. Delgado-Alvarado, C. Marin, M.C. Rodriguez-Oroz, Dyskinesias and impulse control disorders in Parkinson's disease: From pathogenesis to potential therapeutic approaches, *Neurosci. Biobehav. Rev.* 56 (2015) 294–314. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.07.010.
- [8] K. Petersen, N. Van Wouwe, A. Stark, Y.-C. Lin, H. Kang, P. Trujillo-Diaz, R. Kessler, D. Zald, M.J. Donahue, D.O. Claassen, Ventral striatal network connectivity

reflects reward learning and behavior in patients with Parkinson's disease, *Hum. Brain Mapp.* (2017). doi:10.1002/hbm.23860.

[9] A. Tessitore, G. Santangelo, R. De Micco, A. Giordano, S. Raimo, M. Amboni, F. Esposito, P. Barone, G. Tedeschi, C. Vitale, Resting-state brain networks in patients with Parkinson's disease and impulse control disorders, *Cortex.* 94 (2017) 63–72. doi:10.1016/j.cortex.2017.06.008.

[10] A. Tessitore, R. De Micco, A. Giordano, F. di Nardo, G. Caiazzo, M. Siciliano, M. De Stefano, A. Russo, F. Esposito, G. Tedeschi, Intrinsic brain connectivity predicts impulse control disorders in patients with Parkinson's disease, *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 32 (2017) 1710–1719. doi:10.1002/mds.27139.

[11] Z. Ye, A. Hammer, T.F. Münte, Pramipexole Modulates Interregional Connectivity Within the Sensorimotor Network, *Brain Connect.* 7 (2017) 258–263. doi:10.1089/brain.2017.0484.

[12] A. Verger, E. Klesse, M.B. Chawki, T. Witjas, J.-P. Azulay, A. Eusebio, E. Guedj, Brain PET substrate of impulse control disorders in Parkinson's disease: A metabolic connectivity study, *Hum. Brain Mapp.* (2018). doi:10.1002/hbm.24068.

[13] V.D. Calhoun, R. Miller, G. Pearlson, T. Adalı, The chronnectome: time-varying connectivity networks as the next frontier in fMRI data discovery, *Neuron.* 84 (2014) 262–274. doi:10.1016/j.neuron.2014.10.015.

[14] R.M. Hutchison, T. Womelsdorf, E.A. Allen, P.A. Bandettini, V.D. Calhoun, M. Corbetta, S. Della Penna, J.H. Duyn, G.H. Glover, J. Gonzalez-Castillo, D.A. Handwerker, S. Keilholz, V. Kiviniemi, D.A. Leopold, F. de Pasquale, O. Sporns, M. Walter, C. Chang, Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations, *NeuroImage.* 80 (2013) 360–378. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.079.

[15] J. Kim, M. Criaud, S.S. Cho, M. Díez-Cirarda, A. Mihaescu, S. Coakeley, C. Ghadery, M. Valli, M.F. Jacobs, S. Houle, A.P. Strafella, Abnormal intrinsic brain functional network dynamics in Parkinson's disease, *Brain J. Neurol.* 140 (2017) 2955–2967. doi:10.1093/brain/awx233.

- [16] M. Díez-Cirarda, A.P. Strafella, J. Kim, J. Peña, N. Ojeda, A. Cabrera-Zubizarreta, N. Ibarretxe-Bilbao, Dynamic functional connectivity in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment and normal cognition, *NeuroImage Clin.* 17 (2018) 847–855. doi:10.1016/j.nicl.2017.12.013.
- [17] E. Fiorenzato, A.P. Strafella, J. Kim, R. Schifano, L. Weis, A. Antonini, R. Biundo, Dynamic functional connectivity changes associated with dementia in Parkinson's disease, *Brain J. Neurol.* (2019). doi:10.1093/brain/awz192.
- [18] R. Girard, I. Obeso, S. Thobois, S.A. Park, T. Vidal, E. Favre, M. Ulla, E. Broussolle, P. Krack, F. Durif, J.-C. Dreher, Wait and you shall see: sexual delay discounting in hypersexual Parkinson's disease, *Brain J. Neurol.* 142 (2019) 146–162. doi:10.1093/brain/awy298.
- [19] D. Weintraub, S. Hoops, J.A. Shea, K.E. Lyons, R. Pahwa, E.D. Driver-Dunckley, C.H. Adler, M.N. Potenza, J. Miyasaki, A.D. Siderowf, J.E. Duda, H.I. Hurtig, A. Colcher, S.S. Horn, M.B. Stern, V. Voon, Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease, *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 24 (2009) 1461–1467. doi:10.1002/mds.22571.
- [20] D. Weintraub, E. Mamikonyan, K. Papay, J.A. Shea, S.X. Xie, A. Siderowf, Questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale, *Mov. Disord.* 27 (2012) 242–247. doi:10.1002/mds.24023.
- [21] I. Litvan, J.G. Goldman, A.I. Tröster, B.A. Schmand, D. Weintraub, R.C. Petersen, B. Mollenhauer, C.H. Adler, K. Marder, C.H. Williams-Gray, D. Aarsland, J. Kulisevsky, M.C. Rodriguez-Oroz, D.J. Burn, R.A. Barker, M. Emre, Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines, *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 27 (2012) 349–356. doi:10.1002/mds.24893.
- [22] S. Whitfield-Gabrieli, A. Nieto-Castanon, Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks, *Brain Connect.* 2 (2012) 125–141. doi:10.1089/brain.2012.0073.
- [23] Roweis, ST, EM Algorithms for PCA and SPCA, (1998).

- [24] E.A. Allen, E.B. Erhardt, E. Damaraju, W. Gruner, J.M. Segall, R.F. Silva, M. Havlicek, S. Rachakonda, J. Fries, R. Kalyanam, A.M. Michael, A. Caprihan, J.A. Turner, T. Eichele, S. Adelsheim, A.D. Bryan, J. Bustillo, V.P. Clark, S.W. Feldstein Ewing, F. Filbey, C.C. Ford, K. Hutchison, R.E. Jung, K.A. Kiehl, P. Kodituwakku, Y.M. Komesu, A.R. Mayer, G.D. Pearlson, J.P. Phillips, J.R. Sadek, M. Stevens, U. Teuscher, R.J. Thoma, V.D. Calhoun, A baseline for the multivariate comparison of resting-state networks, *Front. Syst. Neurosci.* 5 (2011) 2. doi:10.3389/fnsys.2011.00002.
- [25] W.R. Shirer, S. Ryali, E. Rykhlevskaia, V. Menon, M.D. Greicius, Decoding subject-driven cognitive states with whole-brain connectivity patterns, *Cereb. Cortex N. Y. N 1991.* 22 (2012) 158–165. doi:10.1093/cercor/bhr099.
- [26] B. Rashid, E. Damaraju, G.D. Pearlson, V.D. Calhoun, Dynamic connectivity states estimated from resting fMRI Identify differences among Schizophrenia, bipolar disorder, and healthy control subjects, *Front. Hum. Neurosci.* 8 (2014) 897. doi:10.3389/fnhum.2014.00897.
- [27] J.S. Nomi, S.G. Vij, D.R. Dajani, R. Steimke, E. Damaraju, S. Rachakonda, V.D. Calhoun, L.Q. Uddin, Chronnectomic patterns and neural flexibility underlie executive function, *NeuroImage.* 147 (2017) 861–871. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.10.026.
- [28] W.W. Seeley, V. Menon, A.F. Schatzberg, J. Keller, G.H. Glover, H. Kenna, A.L. Reiss, M.D. Greicius, Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control, *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 27 (2007) 2349–2356. doi:10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007.
- [29] R. Steimke, J.S. Nomi, V.D. Calhoun, C. Stelzel, L.M. Paschke, R. Gaschler, T. Goschke, H. Walter, L.Q. Uddin, Salience network dynamics underlying successful resistance of temptation, *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 12 (2017) 1928–1939. doi:10.1093/scan/nsx123.
- [30] S. Chiang, A. Cassese, M. Guindani, M. Vannucci, H.J. Yeh, Z. Haneef, J.M. Stern, Time-dependence of graph theory metrics in functional connectivity analysis, *NeuroImage.* 125 (2016) 601–615. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.10.070.

Supplementary material

Supplementary Table 1. Characteristics of the PD-ICD patients.

SUBJECTS	SEX (M/F)	AGE (years)	MAIN ICD	Other ICD	DA
ICD-1	M	64	BE	Hobbyism	Pramipexole
ICD-2	M	64	HS	-	Pramipexole
ICD-3	M	59	BE	-	Pramipexole
ICD-4	F	64	CS	Hobbyism	Pramipexole
ICD-5	F	53	CS	-	Pramipexole
ICD-6	M	61	CS	Hobbyism	Rotigotine
ICD-7	M	48	HS	-	-
ICD-8	M	68	HS	BE	Pramipexole
ICD-9	M	57	PG	BE	Pramipexole
ICD-10	M	44	BE	Hobbyism	Rotigotine
ICD-11	M	61	BE	-	Pramipexole
ICD-12	M	58	BE	Hobbyism	Apomorphine
ICD-13	M	71	HS	CS, BE	Rotigotine
ICD-14	M	75	HS	-	Rotigotine
ICD-15	M	68	HS, CS	Hobbyism, punding	Ropinirole
ICD-16	M	65	HS	BE	Pramipexole

M = male; F = female; BE = binge eating; HS = hypersexuality; CS = compulsive shopping; PG = pathological gambling; DA = dopamine agonist.

Supplementary table 2 Cognitive/neuropsychological test scores of the sample.

	PD-ICD n=16	PD-noICD n=20	HC n=17	<i>p</i>
MoCA	27 (2.2)	27.3 (3)	28 (1.7)	0.444 [†]
Digit span <i>forward</i>	6 [5-6.7]	6 [4.6-7.2]	7 [6.2-7.1]	0.134 [‡]
Digit span <i>backwards</i>	4 [3.9-5.6]	4 [3.1-5.7]	5 [4.2-6.5]	0.117 [‡]
TMT-A (s)	46.35 [23.4-54.1]	39.8 [25.5-46.2]	34.5 [22.2-45.3]	0.418 [‡]
TMT-B (s)	88.5 [63.3-118.7]	82.2 [61.4-95.8]	71.2 [59-95.4]	0.493 [‡]
Stroop words	96.1 (18.2)	93 (26.3)	106.6 (21.5)	0.180 [†]
Stroop colors	60.9 (14.8)	59.2 (19.4)	69.2 (14.9)	0.174 [†]
Stroop words-colors	33.4 (11.8)	34 (13.1)	41 (12)	0.135 [†]
Phonemic fluency (initial letter)	16.1 (5.5)	14.4 (5.4)	18.2 (5.7)	0.112 [†]
LNS	11.1 [8.5-11.3]	10 [8.2-11.1]	11.6 [11-2-13.7]	0.333 [‡]
RAVLT total recall	46.3 (7.8)	47.7 (16.1)	50.7 (9.8)	0.228 [†]
RAVLT delayed recall	9.1 (2.9)	8.6 (4.7)	9.7 (3.6)	0.103 [†]
RAVLT recognition	14 [11.8-15.2]	12 [7-14.3]	14.2 [13.5-15.6]	0.378 [‡]
Semantic fluency (animals)	21.5 (5.6)	20 (7.6)	23.1 (4.8)	0.328 [†]
Boston naming test	12 [9.8-13.2]	13 [10.7-14.5]	13.5 [12.4-15.8]	0.416 [‡]
VOSP Object decision	16.8 (2.1)	16 (4.5)	17.5 (2.1)	0.517 [†]
VOSP Number location	9.7 (0.6)	8.4 (2.5)	9.8 (0.8)	0.125 [†]

The data are given as absolute values, mean (SD), median (IQR) or n (%): [†]ANOVA-one factor; [‡]Kruskal-Wallis test. **Abbreviations:** MoCA, Montreal Cognitive Assessment; TMTA, part A of Trail Making Test; TMTB, part B of Trail Making Test; LNS, Letters and Number Sequencing; RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test; VOSP, Visual Object and Space Perception Battery

Supplementary Table 3. Peak activation information of 40 independent components.

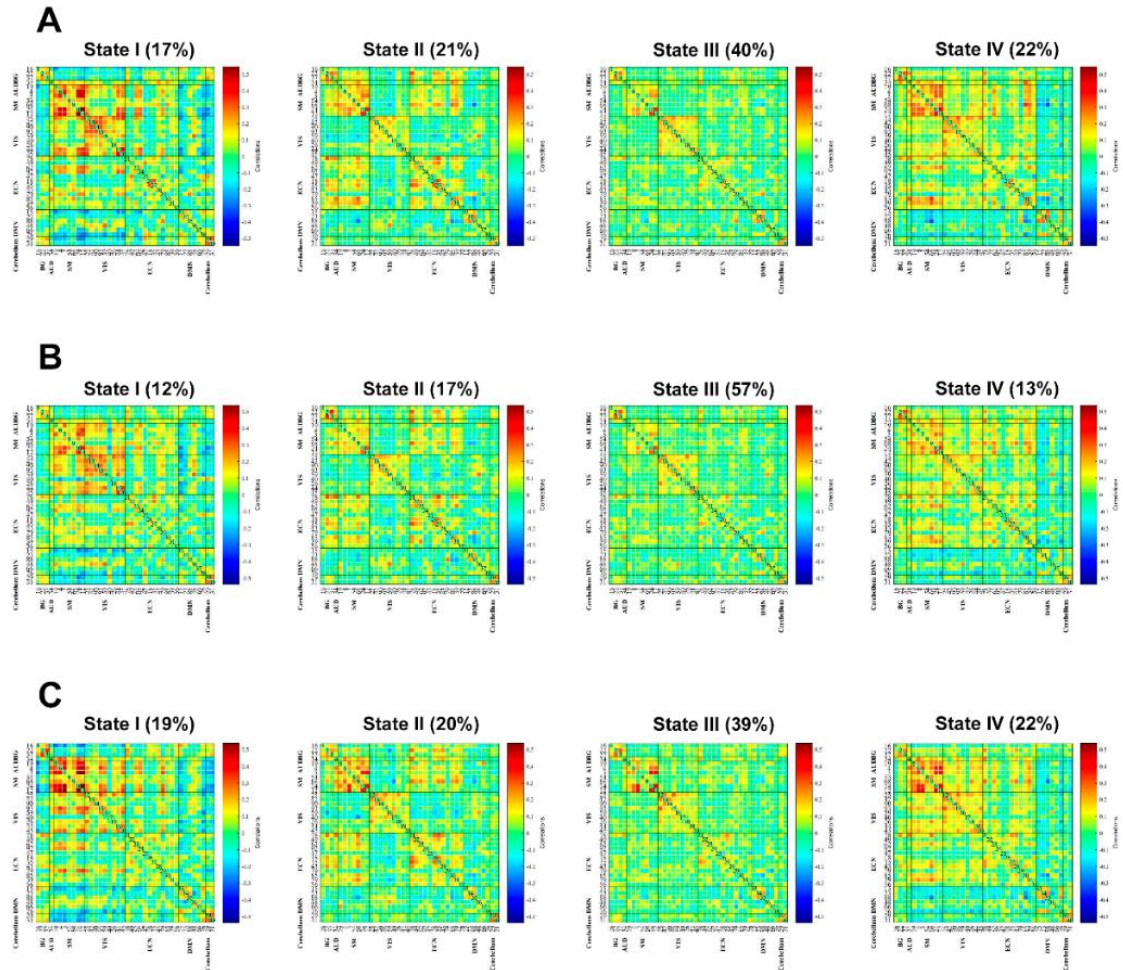
ICN Regions		BA	<i>k</i>	<i>t</i> _{max}	Peak coordinate (mm)		
					x	y	z
Basal Ganglia Network (BG)							
IC16	Anterior Putamen	-	1050	39.67	18	9	3
IC22	L posterior Putamen	-	503	44.06	-27	-9	3
	R posterior Putamen		595	43.58	27	0	0
IC37	Thalamus	-	974	50.9	12	-21	6
Auditory Network (AUD)							
IC34	R Superior Temporal	41	940	41.97			
	Gyrus		683	36.16			
	L Superior Temporal				48	-21	6
	Gyrus				-51	-30	15
Sensorimotor Network (SMN)							
IC19	Postcentral Gyrus	5	1580	40.03	-18	-51	66
IC4	R Precentral Gyrus	4	656	56.08	54	-6	30
	L Precentral Gyrus		609	49.61	-57	-6	30
IC3	Medial Frontal Gyrus	6	1248	50.1	3	-18	69
IC54	Supramarginal Gyrus	48	1263	41.09	-60	-27	30
IC68	R Supramarginal Gyrus	48	865	36.63	60	-21	30
	L Supramarginal Gyrus		308	23.94	-60	-24	27
IC24	Postcentral Gyrus	3	1180	41.40	-39	-27	57
IC12	Precentral Gyrus	4	1133	39.77	39	-18	54
Visual Network (VIS)							
IC25	Lingual Gyrus	19	1328	44.22	-21	-72	-9
IC42	Calcarine Cortex	17	1560	45.10	3	-84	6
IC90	Calcarine Cortex	17	1984	45.56	-12	-60	9
IC93	Cuneus	19	1699	43.12	-3	-81	36
IC59	R Superior Occipital	19	877	42.20			
	Gyrus		856	38.64			
	L Superior Occipital				30	-75	18
	Gyrus				-33	-78	24
IC40	R Middle Occipital Gyrus	18	457	35.67	30	-90	3
	L Middle Occipital Gyrus		548	31.26	-24	-93	3
IC26	R Fusiform Gyrus	37	597	33.58	33	-45	-15
	L Fusiform Gyrus		622	27.34	-24	-51	-15
IC44	Fusiform Gyrus	37	985	36.59	-36	-66	3
IC45	Fusiform Gyrus	37	1389	40.32	42	-66	3
Cognitive Executive Network (ECN)							

RESULTADOS Y DISCUSIÓN ESPECÍFICA

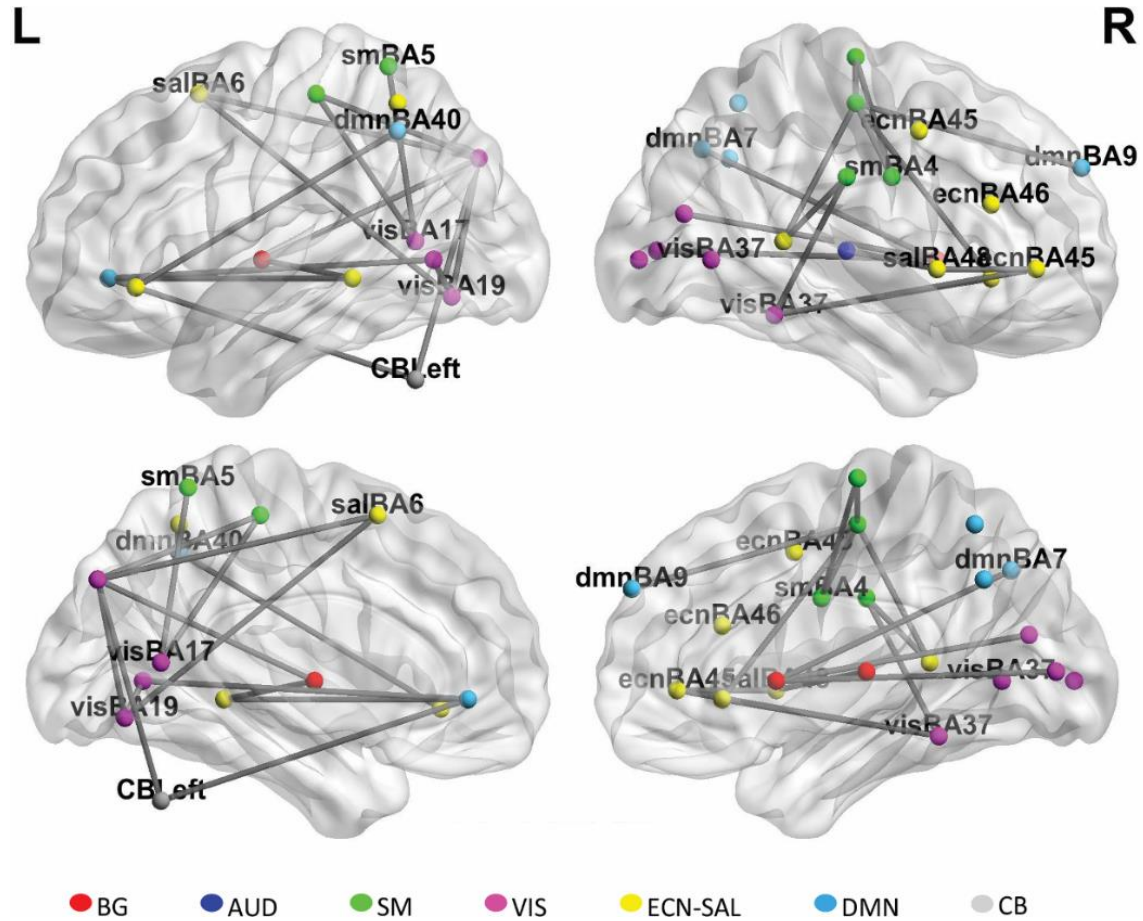
IC78	R Inferior Frontal Gyrus	47	821	37.55	36	27	-3
	L Inferior Frontal Gyrus		336	30.15	-39	21	0
IC49	R Middle Frontal Gyrus	46	804	37.50	48	27	21
	L Middle Frontal Gyrus		267	24.15	-45	18	24
IC 62	R Middle Frontal Gyrus	45	425	32.52	42	3	45
	L Middle Frontal Gyrus		255	22.35	-42	-9	45
IC92	L Inferior Parietal Lobe	40	963	35.05	-36	-54	54
	R Inferior Parietal Lobe		157	16.49	33	-48	54
IC47	Superior Parietal Lobule	7	1417	39.53	36	-60	54
IC18	Inferior Frontal Gyrus	47	1244	41.86	-48	33	-6
IC35	Middle Frontal Gyrus	45	1012	35.48	45	42	0
IC43	Middle Temporal Gyrus	21	1211	39.39	48	-42	9
IC79	L Middle Temporal Gyrus	21	1132	38.81	-57	-39	-3
	R Middle Temporal Gyrus		117	19.12	60	-24	-3
IC85	R Superior Temporal	48	345	27.95			
Lobe			255	26.29			
	L Superior Temporal	6	199	23.18			
Lobe					54	9	0
	Medial Superior Frontal				-57	-6	3
Gyrus					3	0	57
IC39	Anterior Cingulate Gyrus	32	1159	36.14	-3	21	30
IC56	Superior Frontal Gyrus	6	423	30.44	-6	12	57
Default Mode Network (DMN)							
IC15	Anterior Cingulate Cortex	10	1243	40.71	-6	42	-3
IC23	Superior Frontal Gyrus	9	1486	47.14	6	57	33
IC88	Medial Precuneus	7	856	45.35	3	-60	36
	L Precuneus		124	17.83	-39	-66	36
IC48	Precuneus	7	1771	39.41	18	-69	39
IC66	Precuneus	7	1243	47.59	3	-57	54
IC76	L Inferior Parietal Lobe	40	970	45.41	-48	-54	45
	R Inferior Parietal Lobe		391	27.16	54	-51	48
Cerebellum Network							
IC29	L Cerebellum	-	1019	41.18	-30	-60	-36
IC31	R Cerebellum	-	990	43.12	33	-57	-39

Abbreviations: IC, independent component; BA, Brodmann Area; k, the cluster size; L, left; R, right

Supplementary Figure 1. FC differences in State III comparing PD-ICD subjects to the PD-noICD and HC groups. FC matrices showing the correlations between the different networks for each state in the PD-noICD (A) and PD-ICD (B) patients, and in the HCs (C). Correlations between the ICs are represented in a scale from red (higher) to blue (lower).



Supplementary figure 2. Group specific FC differences in State III. ANOVA results for the three groups at $p < 0.05$ where the FDR is corrected by the network-based statistic (NBS) approach and represented with BrainViewer: BA = Brodmann area, R = right, L = left.



Supplementary text

2. MATERIALS AND METHODS

2.2. MRI data acquisition and preprocessing

As said, the rs-fMRI and T1 weighted structural data were acquired on a 3T Siemens Magnetom TIM Trio MRI scanner using a 32 channel head coil. During the scans, earplugs were used to dampen the background scanner noise and foam padding was used to minimize head movement. Structural T1-weighted images were acquired using a MPRAGE sequence, with: TR = 2530 ms, TE = 2.97 ms, inversion time = 1100 ms, flip angle = 7°, FOV = 256x256 mm², 176 slices, and voxel size = 1x1x1 mm³.

For the rs-fMRI data, 300 EPI functional volumes were acquired with: TR = 2140 ms, TE = 25 ms, flip angle = 78°, FOV = 192x192 mm², 38 axial slices, in-plane resolution = 64x64, voxel size = 3x3x3.5 mm³, descending acquisition order. During the rs-fMRI data acquisition, participants were instructed to look at a white cross on a black background that was back-projected onto a screen using a mirror, without thinking about anything in particular, remaining motionless and awake. Participants' alertness during data acquisition was monitored by means of a camera mounted in the scanner bore.

The preprocessing of the rs-fMRI images was performed using the Conn Functional Connectivity Toolbox v.17.f [1] running on Matlab™ 9.1 (release R2016b). Initially, the first eight volumes of each scan were removed to ensure the signal was at steady-state, leaving 292 frames. Subsequently, these functional images were realigned to the first volume to correct for head movement and were then corrected for differences in slice-acquisition, co-registered with structural data and spatially normalized into the standard MNI (Montreal Neurological Institute) stereotaxic space. During normalization, the volumes were sampled to 3 mm cubic voxels and then all the functional images were smoothed using a Gaussian kernel (FWHM = 8 mm).

2.3. Motion correction

To minimize the potential effects of head movements on dynamic functional connectivity results, we applied stringent inclusion criteria [2] following previous articles published on dFCN in PD populations [3,4]. First, mean framewise displacement (FD) values across translational and rotational directions of scan-to-scan deviations between two successive images were calculated from the three translations and three rotation parameters obtained during realignment steps for individual subjects, as per a previous study [5]. Subjects with a mean FD > 0.5 mm were excluded from the analysis [3,5]. Second, maximum displacement was measured as the maximum absolute displacement of each volume compared to the reference volume. Subjects were excluded if the maximum displacement (absolute value) was higher than 3 mm in translation indexes x, y, or z or was higher than 3° in rotation indexes [4,6,7]. As a result, nine participants were excluded. Afterwards, we examined potential

differences in FD between groups by means of a one-way Analysis of Variance (ANOVA). This revealed no statistical differences between PD-ICD (0.06 ± 0.18), PD-noICD (0.05 ± 0.20) and HC (0.06 ± 0.18) groups ($p = 0.256$).

The mean and maximum displacements in 3D space for each brain volume were computed as the root-mean-square (RMS) of the translation parameters (displacement = square root ($x^2 + y^2 + z^2$)) and expressed in mm [8]. As said, there were no statistical root mean square (RMS) movement differences between groups ($p = 0.47$).

2.4. Identification of intrinsic connectivity networks

As said, the data were decomposed into functional networks by applying a spatial group independent component analysis (ICA) using the Group ICA of the fMRI Toolbox (GIFT v4.0a; <http://icatb.sourceforge.net>). We chose relatively high model order ICA as previous studies have demonstrated that such models yield refined components that correspond to known anatomical and functional segmentations [9–13]. Each individual's functional data was first reduced to a total of 134 independent components (ICs) through a principal component reduction [14]. A relatively large number of subject-specific PCs has been shown to stabilize subsequent back-reconstruction [15]. Subsequently, the concatenated subject-reduced data was reduced to 100 ICs at the group level using the expectation maximization algorithm [16] included in GIFT, to avoid otherwise prohibitive memory requirements. The Infomax ICA algorithm [17] was repeated 20 times in *Icasso*, implemented in GIFT [18], and aggregated spatial maps were estimated. We used the *gICA1* back-reconstruction method [19] to reconstruct the individual's spatial maps and time courses for further analysis [20].

Of the 100 independent components, 40 were identified as meaningful based on the criteria by Allen et al. [14]: (i) peak coordinates of spatial maps located primarily in grey matter; (ii) no spatial overlap with vascular, ventricular, or susceptibility artefacts; (iii) time courses dominated by low frequency signals (ratio of powers below 0.1 Hz to 0.15–0.25 Hz in spectrum); and (iv) time courses characterized by a high dynamic range (a range difference between the minimum and maximum power frequencies). During this step, components related to white matter, cerebrospinal fluid and other artifacts were identified and excluded from further dynamic FC analysis. Also, to examine potential between-group differences in gray-matter (i.e., gray-matter volume, cortical thickness, and surface area) we used participants' T1-weighted images to run *Freesurfer's mri_glmfit* [21]. This analysis revealed no significant differences in any of the group comparisons (PD-ICDs vs. PD-noICDs, PD-ICDs vs. HCs, PD-noICD vs. HCs).

Using spatial correlation values between ICs and the template [22], we classified the selected components into the following seven functional networks: basal ganglia [BG], auditory [AUD], sensorimotor [SMN], visual [VIS], cognitive-executive [ECN, including language and salience networks], default mode [DMN] and cerebellar networks. This template [22] could be either used to identify artefactual components

and to classify each IC as corresponding to a neurological or artefactual component. The ECN included IC components involved in directing and monitoring behavior and in mediating memory and language functions because of their overlap in several areas, as in previous works in the field [23,24]. Subject-specific time courses of 40 ICs were post-processed to remove physiological and scanner noise: detrended, despiked and low-pass filtered using a filter with a high frequency cut-off of 0.15 Hz. In addition, head movement related artifacts were also regressed out using GIFT toolbox. Finally, pairwise Pearson's correlations were computed and converted to z-scores using Fisher's z-transformation to create the statistical FNC matrix.

2.5. Dynamic functional network connectivity (dFNC) analysis

dFNC was examined using the GIFT toolbox for dynamic FNC applying two approaches: a sliding window approach and k-means clustering. First, for the sliding-window approach, a sliding time window of the 22-repetition time (TRs) method was applied to each subject, with a Gaussian window alpha value of 3 and a step between windows of 1 TR, resulting in 270 consecutive windows. The length of the window (22 TRs = 44s) was based on previous studies in the field which choose this window length because it provides a good trade-off between the ability to capture dynamic changes and the accuracy of correlation estimation [3,6,14]. As the short time segments might have insufficient information to characterize the full covariance matrix, a regularized inverse covariance matrix was used [25]. To promote sparsity in the estimations, a penalty was imposed on the L1 norm of the precision matrix following the graphical LASSO method [26]. Afterwards, we applied a k-means clustering algorithm [27] to the 270 FC window FNC matrices for all the subjects to estimate the re-occurring FC patterns across subjects, characterized by both frequency (measured by temporal occurrence) and structure (measured by representing strength and directionality based on methods suggested by Allen et al.,) [6]. The k-mean algorithm was iterated 150 times on subsampling windows to reduce any bias to initial random selection of cluster centroids. To reduce redundancy between windows and computational demands, windows consisting of local maxima in functional connectivity variance were used as subsamples for every subject. In addition, we used the L1 distance (Manhattan distance, an effective method for analysing high-dimensional data) for k-means computing to combine similar FC matrices from the different windows. We used age, sex and depression scores as covariates, the latter due to the significant differences between the groups. The covariates were included in the clustering algorithm using the GIFT toolbox (<http://icatb.sourceforge.net/groupica.htm>). The Mancovan toolbox is integrated in GIFT. The Mancovan toolbox performs multivariate tests on ICA timecourse spectral power, spatial map intensity and functional network connectivity to determine the significant covariates which will be used later in the univariate tests [14,28]. To estimate the optimal number of clusters, we performed a cluster number validity analysis on the subsampling windows of all subjects varying k from 2 to 10. Based on the elbow criterion of the cluster validity index (defined as the ratio of within

clustering distance to between clusters distance), the optimal number of clusters was determined to be four ($k = 4$) [6,29], the so-called states I, II, III and IV. The number of clusters was determined to be $k = 4$, which was within a reasonable range (4–7) consistent with previous dFNC studies on different brain disorders [3,30,31]. We also used the Bayesian information criterion to estimate the optimal number of clusters and got consistent results ($k = 4$). Using the resultant four cluster centroids, all FNC matrices of each subject were then categorized as belonging to one of the four clusters or states based on their similarity to the cluster centroids. From these data, we obtained a state transition vector representing their state status across time. Final cluster centroids were obtained as the median of all state-assigned FCN matrices across time. The subject-specific centroid of each state was computed by calculating the median value of each FCN matrix for that state.

As briefly explained in the main text, we used three different indices to examine the temporal properties of the dFNC states: (1) Fractional window (FW), or proportion of time spent in each state as measured by percentage. (2) The mean dwell time (DT) represents how long the participant stayed in a certain state, which was calculated by averaging the number of consecutive windows belonging to one state before changing to the other state. (3) The number of transitions represents how many times either state changed from one to the other, counting the number of times a switch occurred, with more transitions representing less stability over time. The differences between groups were assessed using an ANOVA, applying a LSD post-hoc test. Moreover, the FC differences between the groups in each FC state were investigated with the network-based statistic (NBS) tool [32]. The nodes were specified using the peak coordinates of each IC and the edges were represented by the correlation values (Z-scores). A permutation approach was applied (10,000 permutations). In each permutation, the group to which each subject belonged was randomly exchanged, and the statistical test was recalculated in each permutation in order to test the null-hypothesis. Then, a p value FDR corrected for multiple comparisons was calculated. The significance of FC differences were tested using an ANOVA test for the three group differences and post-hoc pairwise comparisons. Overall, the p values were false discovery rate (FDR) corrected for multiple comparisons (i.e.: q values) as in previous studies in the field [3,30,31].

2.6. Graph-theory parameter analysis

Graph characteristics of the networks were analyzed using GRETNA software v 2.0.0 (<http://www.nitrc.org/projects/gretna>) in the FNC configuration, with stronger differences in the dFNC analyses (State III). First, a subject-specific cluster centroid was binarized with respect to a fixed sparsity threshold (the number of actual edges divided by the maximum possible number of edges), defined as 0.1 to 0.34 in 0.01 increments to maximize the global and local efficiency [3,4]. Only positive relationships were considered. Afterwards, we investigated the topological characterization of brain connectivity, studying local (the relationship of specific nodes

to the network structure) and global (the properties of the whole network) metrics. Specifically, local parameters involved the clustering coefficient, betweenness centrality and the local efficiency, while the global parameters included the global efficiency and assortativity.

2.7. Statistical analyses

The normality of the distributions was assessed using a Shapiro-Wilk test and the demographic differences between the groups were studied with an ANOVA or Kruskal-Wallis test (3-group comparisons), or a 2-tailed T-test or U-Mann Whitney (2-group comparisons). A chi-squared test was used for qualitative variables. The threshold for statistical significance was $p < 0.05$.

REFERENCES OF SUPPLEMENTARY TEXT

- [1] S. Whitfield-Gabrieli, A. Nieto-Castanon, Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks, *Brain Connect.* 2 (2012) 125–141. doi:10.1089/brain.2012.0073.
- [2] R.M. Hutchison, T. Womelsdorf, E.A. Allen, P.A. Bandettini, V.D. Calhoun, M. Corbetta, S. Della Penna, J.H. Duyn, G.H. Glover, J. Gonzalez-Castillo, D.A. Handwerker, S. Keilholz, V. Kiviniemi, D.A. Leopold, F. de Pasquale, O. Sporns, M. Walter, C. Chang, Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations, *NeuroImage.* 80 (2013) 360–378. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.079.
- [3] J. Kim, M. Criaud, S.S. Cho, M. Díez-Cirarda, A. Mihaescu, S. Coakeley, C. Ghadery, M. Valli, M.F. Jacobs, S. Houle, A.P. Strafella, Abnormal intrinsic brain functional network dynamics in Parkinson's disease, *Brain J. Neurol.* 140 (2017) 2955–2967. doi:10.1093/brain/awx233.
- [4] M. Díez-Cirarda, A.P. Strafella, J. Kim, J. Peña, N. Ojeda, A. Cabrera-Zubizarreta, N. Ibarretxe-Bilbao, Dynamic functional connectivity in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment and normal cognition, *NeuroImage Clin.* 17 (2018) 847–855. doi:10.1016/j.nicl.2017.12.013.
- [5] J.D. Power, K.A. Barnes, A.Z. Snyder, B.L. Schlaggar, S.E. Petersen, Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion, *NeuroImage.* 59 (2012) 2142–2154. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.10.018.
- [6] E.A. Allen, E. Damaraju, S.M. Plis, E.B. Erhardt, T. Eichele, V.D. Calhoun, Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state, *Cereb. Cortex N. Y. N 1991.* 24 (2014) 663–676. doi:10.1093/cercor/bhs352.
- [7] H.-J. Chen, Q.-F. Chen, J. Liu, H.-B. Shi, Aberrant salience network and its functional coupling with default and executive networks in minimal hepatic encephalopathy: a resting-state fMRI study, *Sci. Rep.* 6 (2016) 27092. doi:10.1038/srep27092.
- [8] K.R.A. Van Dijk, M.R. Sabuncu, R.L. Buckner, The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI, *NeuroImage.* 59 (2012) 431–438. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.07.044.

- [9] V. Kiviniemi, T. Starck, J. Remes, X. Long, J. Nikkinen, M. Haapea, J. Veijola, I. Moilanen, M. Isohanni, Y.-F. Zang, O. Tervonen, Functional segmentation of the brain cortex using high model order group PICA, *Hum. Brain Mapp.* 30 (2009) 3865–3886. doi:10.1002/hbm.20813.
- [10] S.M. Smith, P.T. Fox, K.L. Miller, D.C. Glahn, P.M. Fox, C.E. Mackay, N. Filippini, K.E. Watkins, R. Toro, A.R. Laird, C.F. Beckmann, Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106 (2009) 13040–13045. doi:10.1073/pnas.0905267106.
- [11] A. Abou-Elseoud, T. Starck, J. Remes, J. Nikkinen, O. Tervonen, V. Kiviniemi, The effect of model order selection in group PICA, *Hum. Brain Mapp.* 31 (2010) 1207–1216. doi:10.1002/hbm.20929.
- [12] M. Ystad, T. Eichele, A.J. Lundervold, A. Lundervold, Subcortical functional connectivity and verbal episodic memory in healthy elderly--a resting state fMRI study, *NeuroImage.* 52 (2010) 379–388. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.03.062.
- [13] S. Rachakonda, R.F. Silva, J. Liu, V.D. Calhoun, Memory Efficient PCA Methods for Large Group ICA, *Front. Neurosci.* 10 (2016) 17. doi:10.3389/fnins.2016.00017.
- [14] E.A. Allen, E.B. Erhardt, E. Damaraju, W. Gruner, J.M. Segall, R.F. Silva, M. Havlicek, S. Rachakonda, J. Fries, R. Kalyanam, A.M. Michael, A. Caprihan, J.A. Turner, T. Eichele, S. Adelsheim, A.D. Bryan, J. Bustillo, V.P. Clark, S.W. Feldstein Ewing, F. Filbey, C.C. Ford, K. Hutchison, R.E. Jung, K.A. Kiehl, P. Kodituwakku, Y.M. Komesu, A.R. Mayer, G.D. Pearlson, J.P. Phillips, J.R. Sadek, M. Stevens, U. Teuscher, R.J. Thoma, V.D. Calhoun, A baseline for the multivariate comparison of resting-state networks, *Front. Syst. Neurosci.* 5 (2011) 2. doi:10.3389/fnsys.2011.00002.
- [15] E.B. Erhardt, S. Rachakonda, E.J. Bedrick, E.A. Allen, T. Adali, V.D. Calhoun, Comparison of multi-subject ICA methods for analysis of fMRI data, *Hum. Brain Mapp.* 32 (2011) 2075–2095. doi:10.1002/hbm.21170.
- [16] Roweis, ST, EM Algorithms for PCA and SPCA, (1998).
- [17] A.J. Bell, T.J. Sejnowski, An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution, *Neural Comput.* 7 (1995) 1129–1159.
- [18] J. Himberg, A. Hyvärinen, F. Esposito, Validating the independent components of neuroimaging time series via clustering and visualization, *NeuroImage.* 22 (2004) 1214–1222. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.03.027.
- [19] E.B. Erhardt, S. Rachakonda, E.J. Bedrick, E.A. Allen, T. Adali, V.D. Calhoun, Comparison of multi-subject ICA methods for analysis of fMRI data, *Hum. Brain Mapp.* 32 (2011) 2075–2095. doi:10.1002/hbm.21170.
- [20] V.D. Calhoun, T. Adali, G.D. Pearlson, J.J. Pekar, A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis, *Hum. Brain Mapp.* 14 (2001) 140–151.
- [21] B. Fischl, A. van der Kouwe, C. Destrieux, E. Halgren, F. Ségonne, D.H. Salat, E. Busa, L.J. Seidman, J. Goldstein, D. Kennedy, V. Caviness, N. Makris, B. Rosen, A.M. Dale, Automatically parcellating the human cerebral cortex, *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991. 14 (2004) 11–22.

- [22] W.R. Shirer, S. Ryali, E. Rykhlevskaia, V. Menon, M.D. Greicius, Decoding subject-driven cognitive states with whole-brain connectivity patterns, *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991. 22 (2012) 158–165. doi:10.1093/cercor/bhr099.
- [23] B. Rashid, M.R. Arbabshirani, E. Damaraju, M.S. Cetin, R. Miller, G.D. Pearlson, V.D. Calhoun, Classification of schizophrenia and bipolar patients using static and dynamic resting-state fMRI brain connectivity, *NeuroImage*. 134 (2016) 645–657. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.04.051.
- [24] B. Rashid, E. Damaraju, G.D. Pearlson, V.D. Calhoun, Dynamic connectivity states estimated from resting fMRI Identify differences among Schizophrenia, bipolar disorder, and healthy control subjects, *Front. Hum. Neurosci.* 8 (2014) 897. doi:10.3389/fnhum.2014.00897.
- [25] G. Varoquaux, A. Gramfort, J.B. Poline, B. Thirion, Brain covariance selection: better individual functional connectivity models using population prior, *ArXiv10085071 Q-Bio Stat.* (2010). <http://arxiv.org/abs/1008.5071> (accessed June 14, 2018).
- [26] J. Friedman, T. Hastie, R. Tibshirani, Sparse inverse covariance estimation with the graphical lasso, *Biostat. Oxf. Engl.* 9 (2008) 432–441. doi:10.1093/biostatistics/kxm045.
- [27] S. Lloyd, Least squares quantization in PCM, *IEEE Trans. Inf. Theory.* 28 (1982) 129–137. doi:10.1109/TIT.1982.1056489.
- [28] Y. Du, Y. Fan, Group information guided ICA for fMRI data analysis, *NeuroImage*. 69 (2013) 157–197. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.11.008.
- [29] E. Damaraju, E.A. Allen, A. Belger, J.M. Ford, S. McEwen, D.H. Mathalon, B.A. Mueller, G.D. Pearlson, S.G. Potkin, A. Preda, J.A. Turner, J.G. Vaidya, T.G. van Erp, V.D. Calhoun, Dynamic functional connectivity analysis reveals transient states of dysconnectivity in schizophrenia, *NeuroImage Clin.* 5 (2014) 298–308. doi:10.1016/j.nicl.2014.07.003.
- [30] Z. Fu, A. Caprihan, J. Chen, Y. Du, J.C. Adair, J. Sui, G.A. Rosenberg, V.D. Calhoun, Altered static and dynamic functional network connectivity in Alzheimer’s disease and subcortical ischemic vascular disease: shared and specific brain connectivity abnormalities, *Hum. Brain Mapp.* (2019). doi:10.1002/hbm.24591.
- [31] E. Premi, V.D. Calhoun, M. Diano, S. Gazzina, M. Cosseddu, A. Alberici, S. Archetti, D. Paternicò, R. Gasparotti, J. van Swieten, D. Galimberti, R. Sanchez-Valle, R. Laforce, F. Moreno, M. Synofzik, C. Graff, M. Masellis, M.C. Tartaglia, J. Rowe, R. Vandenberghe, E. Finger, F. Tagliavini, A. de Mendonça, I. Santana, C. Butler, S. Ducharme, A. Gerhard, A. Danek, J. Levin, M. Otto, G. Frisoni, S. Cappa, S. Sorbi, A. Padovani, J.D. Rohrer, B. Borroni, Genetic FTD Initiative, GENFI, The inner fluctuations of the brain in presymptomatic Frontotemporal Dementia: The chronnectome fingerprint, *NeuroImage*. 189 (2019) 645–654. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.01.080.
- [32] A. Zalesky, A. Fornito, E.T. Bullmore, Network-based statistic: identifying differences in brain networks, *NeuroImage*. 53 (2010) 1197–1207. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.06.041.

ARTÍCULO 3

Functional inhibitory control dynamics in impulse control disorders in Parkinson's disease

Pedro M. Paz-Alonso*, I. Navalpotro-Gomez*, Boddy P, Dacosta R , M. Delgado-Alvarado, A. Quiroga-Varela, H. Jimenez-Urbieta, M. Carreiras, Maria C. Rodriguez-Oroz

*P.M.P-A and I.N-G contributed equally to this work as joint first authors.

Accepted in Movement Disorders Journal

**Functional inhibitory control dynamics in impulse control disorders in
Parkinson's disease**

Paz-Alonso PM^{1*}, Navalpotro-Gomez I^{2,3,4*}, Boddy P¹, Dacosta R^{2,3}, Delgado-Alvarado M^{2,3,5,6,7}, Quiroga-Varela A^{2,3,8}, Jimenez-Urbieto H^{2,3}, Carreiras M^{1,9} and
Rodriguez-Oroz MC^{1,3,8,9,10}

¹BCBL. Basque Center on Cognition, Brain and Language, San Sebastian, Spain
Sebastian, Spain

²Neurodegenerative Disorders Area, Biodonostia Health Research Institute, San
Sebastian, Spain

³CIBERNED. Network Center for Biomedical Research in Neurodegenerative
Diseases, Madrid, Spain

⁴Servei de Neurologia, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar-IMIM, Barcelona, Spain

⁵Neurology Department, Sierrallana Hospital, Torrelavega, Spain

⁶IDIVAL, Valdecilla Biomedical Research Institute, Santander, Spain

⁷Biomedical Research Networking Center for Mental Health (CIBERSAM), Madrid
Spain

⁸Neuroscience Area, Center for Applied Medical Research (CIMA), Universidad de
Navarra, Pamplona, Spain

⁹Ikerbasque (Basque Foundation for Science), Bilbao, Spain

¹⁰Department of Neurology, Clínica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra,
Pamplona, Spain

***P.M.P-A and I.N-G contributed equally to this work as joint first authors.**

Corresponding author: Maria C Rodriguez-Oroz

Keywords: Parkinson's disease, impulse control disorders, reward processing,
inhibitory control, ventral striatum

ABSTRACT

- **Background:** Impulse control disorders (ICD) related to alterations in the mesocorticolimbic dopamine network occur in Parkinson's disease (PD). Our objective is to investigate the functional neural substrates of reward processing and inhibitory control in these patients.
- **Methods:** Eighteen PD patients with ICD, 17 without this complication, and 18 healthy controls, performed a version of the Iowa Gambling Task during functional magnetic resonance scanning under three conditions: positive, negative and mixed feedback. Whole-brain contrasts, regions-of-interest, time courses, functional connectivity analyses and brain-behavior associations were examined.
- **Results:** PD patients with ICD exhibited hyperactivation in subcortical and cortical regions typically associated with reward processing and inhibitory control compared to their PD and healthy control counterparts. Time course analyses revealed that only PD patients with ICD exhibited stronger signal intensity during the initial versus final periods of the negative feedback condition in bilateral insula, and right ventral striatum. Interestingly, hyperactivation of all the examined right-lateralized fronto-striatal areas during negative feedback was positively associated with ICD severity. Importantly, positive associations between ICD severity and regional activations in right insula and right inferior frontal gyrus, but not right subthalamic nucleus, were mediated by functional connectivity with right ventral striatum.
- **Conclusions:** During a reward-based task, PD patients with ICD showed hyperactivation in a right-lateralized network of regions, including the subthalamic nucleus that was strongly associated with ICD severity. In these patients, the right ventral striatum in particular, play a critical role in modulating the functional dynamics of right-lateralized inhibitory-control frontal regions when facing penalties.

1. INTRODUCTION

Impulse control disorders (ICD), including pathological gambling, binge eating, compulsive shopping, hypersexuality and other impulsive-compulsive behaviors (ICBs) are reported to occur at least in 13.6% of patients with Parkinson disease (PD) on dopaminergic medication^{1,2}. Importantly, ICD can result in devastating financial, legal, or psychosocial problems³.

Although the neuropathophysiological basis of ICD in PD patients is not well understood, it has been hypothesized to occur as a result of chronic administration of dopaminergic drugs, which modulate the reward network in PD patients⁴. Confirming the role of dopamine as a reinforcement signal shaping future motivated behaviors, positron emission tomography studies focused on the dopaminergic system indicate that ICDs in PD are associated with a higher release of dopamine in the ventral striatum (VS) during reward-related tasks^{5,6}. However, functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies using reward-related tasks in PD patients with ICD (PD-ICD) show discrepant results: while two studies pointed towards diminished activation in right VS, orbitofrontal (OFC) and anterior cingulate cortices (ACC)^{7,8}, three other studies showed higher activation in VS, anterior prefrontal cortex (PFC), ACC, and OFC⁹⁻¹¹. These discrepancies could be due to methodological factors, such as clinical differences in the PD populations studied (e.g., PD severity, ICD subtype, with or without treatment), the use of different reward-related tasks (e.g., related or not to a specific ICD subtype), MRI imaging protocols and analytical approaches. Moreover, while few studies have investigated functional connectivity (FC) during incentive-based tasks in PD-ICD patients^{12,13}, the limited evidence available indicates mesolimbic pathway alterations and suggests ICD in PD patients reflect disruptions beyond this pathway.

In addition, studies of PD-ICD patients highlight a critical imbalance between learning from rewards and penalties¹⁴, suggesting that chronic dopaminergic treatment might cause tonic stimulation of dopamine receptors, desensitizing the dopaminergic reward system by preventing the decreases in dopaminergic transmission that normally occur with penalties¹⁵. Furthermore, previous evidence has revealed that, in PD patients with or without ICD, dopaminergic drugs respectively decrease or increase activity in brain areas implicated in inhibitory control¹⁶, classically strongly lateralized to the right

hemisphere¹⁷. In this sense, the Iowa Gambling Task (IGT) is a useful experimental paradigm extensively used in clinical research to examine reward-related and inhibitory control processes in a decision-making context simulating real-life situations that has not been previously used with fMRI to examine the functional dynamics of reward and inhibitory control processes in PD-ICD.

Previous fMRI studies with normal adults using the IGT provide evidence that areas related to reward processing and inhibitory control such as the middle frontal gyrus (MFG), insula, OFC, ventromedial PFC, VS, ACC and supplementary motor area (SMA) are involved in the execution of this task^{18,19}. On the other hand, clinical studies evaluating the performance of the IGT have reported that PD patients may show higher losses²⁰ or, conversely, intact or even more cautious performance of the task^{21,22}, reflecting opposite motivational expressions along a continuous behavioral spectrum involving hypo- and hyper-dopaminergic symptoms²³. Neuroanatomical correlates of studies using the IGT task with PD patients point towards an association with the volumetry of limbic cortical areas^{24,25} or with the function of the limbic fronto-striatal circuit of the basal-ganglia²⁶. Interestingly, behavioral studies that have assessed the IGT task in PD-ICD patients have also shown mixed findings^{27,28}, further underscoring the need to investigate the neural dynamics of PD-ICD patients during reward-related and inhibitory control processes in a decision-making task such as the IGT.

Our aim is to investigate the neural mechanisms underlying decision-making and inhibitory control processes in PD-ICD patients while performing the IGT task using fMRI. Specifically, in this study we sought to examine whether the type of feedback and ICD severity affects regional activation and FC between regions along the mesocorticolimbic circuit in PD-ICD patients. We hypothesized that these patients, would exhibit differential functional activation and connectivity patterns involving regions belonging to the mesocorticolimbic circuit, specifically the VS, during their execution of decision making and inhibitory control processes required by the IGT.

2. MATERIAL AND METHODS.

2.1. Participants

The final study sample included 53 participants comprised of three groups: 18 PD-ICD patients, 17 PD patients without ICD symptoms (PD-noICD), and 18 healthy controls (HC). Participants in each group were matched on age, sex, education and premorbid Intelligence Quotient. All PD patients were diagnosed according to the UK Parkinson's Disease Society Brain Bank criteria and recruited from the Movement Disorders Unit of the Hospital Donostia (Spain). Inclusion criteria for the PD-ICD group included at least one current ICD that had emerged after PD diagnosis and the initiation of dopamine replacement therapy. Each patient was routinely asked about any abnormal behavior and both a neurologist and a psychiatrist assessed and confirmed the presence of ICD based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders research criteria and on the Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in PD²⁹. ICD symptom severity was then evaluated via the Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale (QUIP-RS)³⁰. In addition, we also confirmed that every PD-ICD patient had a QUIP-RS score above the published cut-off for each ICD subtype. Exclusion criteria were dementia³¹ or mild cognitive impairment according to the Movement Disorders Society Task Force criteria (Level II)³², dyskinesias, brain surgery; and those ICD patients who were no longer symptomatic when examined were also excluded. HC were recruited from the Basque Center on Cognition, Brain and Language (BCBL) pool of participants. This study was approved by the Gipuzkoa Clinical Research Ethics Committee and written informed consent was obtained from all the subjects.

2.2. Demographic and clinical assessment

All assessments were performed using a comprehensive battery of motor, behavior and cognitive tests as described in Table 1 (Demographic and clinical characteristics) and in Supplementary Table 1 (Neuropsychological test scores). Details of each patient's ICD characteristics are provided in Supplementary Table 2. Decision-making was assessed using the computerized version of the classical IGT, in which patients have to choose between four decks of cards in an attempt to win as much money as possible, across five blocks of task trials³³. They have to take into account that some decks

(advantageous) will tend to reward the player more often than other decks (disadvantageous; see Supplementary Data for a full description of the classical IGT). Afterwards, this classical IGT was compared with participants' in-scanner performance on the modified version of the IGT used in the present fMRI study. Details on the statistical analyses conducted on the demographic and clinical data are described in Supplementary Data. All assessments as well as MRI scanning of PD patients was done in the morning while they were still under the effect of their first regular dose of dopaminergic medication.

2.3. MRI data acquisition

Functional and structural images were obtained at the BCBL using a 3T Siemens Magnetom TIM Trio MRI scanner using a 32-channel head coil. See Supplemental data for further information on MRI data acquisition.

2.4. Functional magnetic resonance imaging paradigm

At the scanner participants performed a modified version of the IGT task. Before starting the IGT, participants were instructed that their aim was to gain as much money as possible. However, they were not informed about the IGT contingencies and had to learn them from feedback on their card choices, that is, their monetary gains and losses. The fMRI design conformed to a slow event-related design with gambling-related visual cues alternating with neutral stimuli.

We used a simplified version of the IGT to minimize motor difficulties experienced by PD patients during scanning and to assure that they could understand the IGT contingencies. Instead of the original version (with decks A, B, C and D), we used a version with only two decks (A and B). One of the decks was disadvantageous, providing larger gains but larger losses resulting in a net loss over time. The other deck was advantageous, providing smaller gains but smaller losses resulting in a net gain over time. These deck contingencies were kept consistent across conditions (i.e., positive, negative and mixed), regardless of the feedback specifically provided in each of these conditions. The subject chose a card from either of the two decks, then a message was displayed on the screen indicating the amount of money the subject had won or lost. The task was divided into 3 conditions always presented in the same sequential order: (1) only positive feedback was presented, so the participants could

get familiarized with the decks providing lower and higher gains (positive); (2) negative feedback was presented, so participants could get familiarized with the decks providing higher and lower losses (negative); and, (3) positive and negative rewards were provided, so participants could either win or lose money based on the contingencies learned in sections 1 and 2 (see Supplementary Data for a further description of the modified IGT used here). Participants performed this modified version of the IGT across three functional runs. Within each of these functional runs, participants performed two blocks, each including the three sequential sections (6 in total). Blocks presented within the same functional run differed from each other in regard to advantageous and disadvantageous rules applied, and participants were instructed to ignore previous contingencies when moving from one block to the next one. Between blocks participants performed a control task where they encountered two decks (A and B) with different amounts written on each deck and they just needed to choose the deck with the highest number.

2.5. MRI data analyses

To examine potential group differences in gray-matter surface we used participants' T1-weighted images to run Freesurfer's `mri_glmfit`. This analysis revealed no significant differences for any of the possible group comparisons.

Further details on the MRI data preprocessing and analyses are reported in Supplementary Data. In brief, SPM8 was used to conduct standard preprocessing routines and analyses. Statistical analyses were performed on individual participants' data using the general linear model (GLM). The fMRI time series data were modeled by a series of events convolved with a canonical hemodynamic response function. Four fMRI task experimental conditions were analyzed separately as epochs from the onset of the presentation of the first stimulus within each section (positive feedback, negative feedback, mixed feedback) and control task. The resulting functions were used as covariates in a GLM, along with the motion parameters for translation and rotation as covariates of non-interest. The model was created to examine the neural changes restricted to the three task sections and the control task periods and was used in whole-brain contrast, regions-of-interest (ROIs), time course and FC analyses. Additionally, brain-behavior associations with ICD severity in PD-ICD patients were examined for ROI and FC analyses. Finally, mediation analyses were conducted to

examine whether in PD-ICD patients FC mediates the relation between ICD severity and regional activation (see Supplementary Data for details).

3. RESULTS

3.1. Demographic and clinical data

No differences were seen in demographic data, dopaminergic medication or clinical features with the exception of impulsivity scores that were significantly higher in PD-ICD patients than in PD-noICD patients and HC (Table 1 and Supplementary Table 1). There were 6 patients who reported a single ‘isolated’ ICD and 12 patients with ‘combined’ ICD/ICB (Supplementary Table 2).

Table 1 Demographic and clinical characteristics of the sample.

	PD-ICD n=18	PD- noICD n=17	HC n=18	<i>p</i>	Post-hoc (Bonferroni or U-Mann Whitney)
Age	62.3 (7.6)	61(8.7)	63 (9.7)	0.809 ^a	
Sex, male (%)	16 (88.9%)	15 (88.2%)	15 (83.3%)	0.866 ^b	
Education (years)	14.5 [9.8- 18.5]	12 [10-17]	15 [9.5-20]	0.570 ^c	
Premorbid IQ (WAIS-III Vocabulary)	46 [38.8- 51.8]	49 [39- 57.3]	50 [44.8- 57.3]	0.193 ^c	
Disease duration (years)	8 [5.1-10]	7 [4-10]	-	0.960 ^e	
UPDRS-III	22.31 (6.6)	25.90 (8.2)	-	0.122 ^d	
H&Y stage	2 [1.5-2.5]	2 [1.5-3]	-	0.492 ^b	
LEDD_{DA}	261.7 (69.5)	211.8 (44.9)	-	0.390 ^d	
LEDD_{TOTAL}	940.6 (94.9)	841.4 (62.4)	-	0.455 ^d	
HADS total	8.1 (7.3)	6.3 (2.8)	5.2 (3.2)	0.092 ^a	
HADS-anxiety	4.9 (3.1)	3.5 (2.1)	4.3 (2.8)	0.412 ^a	
HADS-depression	3.1 (2.4)	2.2(2.6)	1.9 (1.3)	0.145 ^a	
QUIP-RS score	17 (7.5)	0.4 (0.7)	-	<0.0001 ^d	
TCI-R Novelty Seeking total	100.5 (14.6)	84.8 (9.8)	84.4 (20.9)	0.005^a	PD-ICD>PD-noICD (p=0.016) PD-ICD>HC (p=0.011)

NS1 Exploratory excitability	29.9 (7.2)	26.5 (3.8)	25.3 (5.3)	0.045^a	PD-ICD>HC (p=0.049)
NS2 Impulsiveness	25.5 (6.7)	18.9 (3.4)	18.7 (5.5)	0.002^a	PD-ICD>PD-noICD (p=0.003) PD-ICD>HC (p=0.003)
NS3 Extravagance	27.1 (4.3)	23.9 (3.5)	24.1 (5)	0.058 ^a	
NS4 Disorderliness	17.8 (6.1)	14.5 (4)	15.3 (2.8)	0.248 ^a	
Barratt Impulsiveness total	48.3 (11.7)	30.9 (8.4)	25.4 (8.2)	<0.001^a	PD-ICD>PD-noICD (p=0.004) PD-ICD>HC (p=0.003)
Barratt Cognition	15.1 (4.6)	10.3 (3.8)	8.7 (3.3)	0.004^a	PD-ICD>PD-noICD (p=0.012) PD-ICD>HC (p=0.004)
Barratt Motor Impulsivity	17.6 (6.4)	10.6 (4.5)	8.8 (4.4)	0.001^a	PD-ICD>PD-noICD (p=0.013) PD-ICD>HC (p=0.001)
Barratt Non-planning	16.1 (9)	9.9 (3.2)	8 (4.8)	0.001^a	PD-ICD>PD-noICD (p=0.016)
Starkstein score	6.6 (2.3)	3.5 (2.9)	1.9 (1.2)	0.013^a	PD-ICD>HC (p=0.01)
Iowa Gambling Task outside scanner (CD minus AB, %)	39.2 (12.4)	41.3 (23.4)	43.7 (27.7)	0.113 ^f	
Modified Iowa Gambling-Task in-scanner (% No-risk minus % risk)	26.8 (18.1)	35.4 (12.5)	38.9 (29.9)	0.548 ^f	

3.2. In- and out-scanner IGT results

The ANOVA on the net scores of the classical IGT that participants performed outside of the scanner revealed no significant main effects of Group ($F(2, 50)=2.28$; $p=0.11$, $\eta_p^2=0.08$) and Condition ($F(2, 50)=1.61$; $p=0.18$, $\eta_p^2=0.08$), nor Group by Condition interaction ($F(2, 50) = 1.51$; $p=0.20$, $\eta_p^2=0.05$). The results on the modified in-scanner IGT task resembled the results obtained with the classical IGT (Supplementary Fig.1). We also compared classical IGT task results with modified in-scanner IGT task results revealing no differences between both task performance ($F(2, 50)=1.02$; $p=0.366$, $\eta_p^2=0.04$).

3.3.MRI results

3.3.1. Whole-brain analysis

To identify brain regions involved in the in-scanner functional IGT task across all participants, we computed a whole-brain contrast for all the activation conditions versus the control condition (All Conditions > Control). This contrast revealed activation in fronto-parietal networks, including bilateral inferior and superior parietal cortex and bilateral inferior, middle and superior PFC¹⁸. Also, significant engagement of bilateral insula, OFC, VS and right STN were shown in this contrast.

3.3.2. ROI analysis

ROI analysis showed stronger regional activation in PD-ICD patients compared with HC across the 3 conditions of the IGT in the following regions (areas in red in Fig.1): left MFG ($F(2, 49)=5.84$; $p=0.005$, $\eta_p^2=0.19$), left medial OFC ($F(2, 50) =3.81$; $p=0.03$, $\eta_p^2=0.13$), right MFG ($F(2, 49)=2.69$; $p=0.03$, $\eta_p^2=0.14$) and right SMA ($F(2, 50) =4.43$; $p=0.017$, $\eta_p^2=0.15$). Group effects in these regions were not observed for PD-ICD versus PD-noICD.

ROI analysis also showed hyperactivation in PD-ICD patients compared to PD-noICD patients across the 3 conditions of the IGT in the following regions (areas in green in Fig.1): right STN ($F(2, 49)=3.36$; $p=0.04$, $\eta_p^2=0.12$), right IFG ($F(2, 50)=3.38$; $p=0.04$, $\eta_p^2=0.12$), and right VS ($F(2, 50)=3.58$; $p=0.03$, $\eta_p^2=0.13$). Moreover, PD-noICD patients showed hypoactivation compared to HC only in bilateral dorsal striatum ($F_s(2, 50) = 3.19$; $p_s \leq 0.04$, $\eta_p^2 \geq 0.12$).

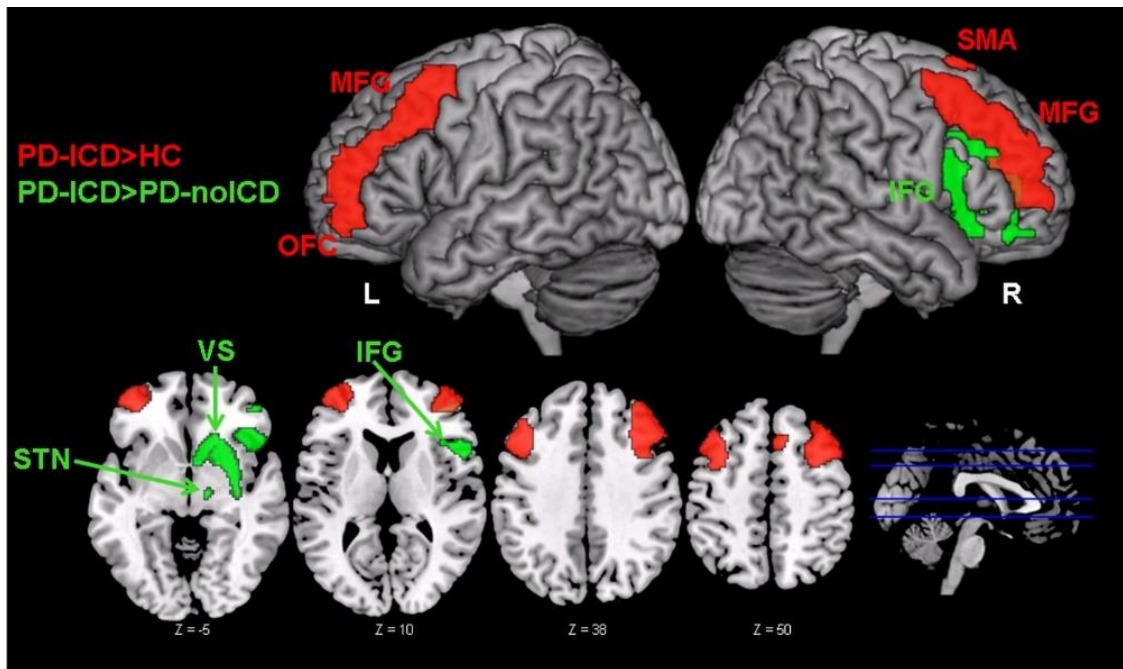


Figure 1 Brain rendering and axial sections showing ROI analyses that revealed main group effects in % signal change. In red are shown regions with stronger activation for the PD-ICD group compared to the HC group. Regions in green showed higher activation for the PD-ICD group compared to the PD-noICD group. MFG = Middle frontal gyrus; OFC = orbitofrontal cortex; SMA = supplementary motor area; IFG = inferior frontal gyrus; STN = subthalamic nucleus; VS = ventral striatum.

3.3.3. Time-course analysis

The ANOVA conducted on the BOLD signal intensity extracted from time-course analyses in each ROI revealed a Group X Condition X Time interaction in the left insula ($F(2,50)=1.7$; $p=0.01$, $\eta_p^2=0.264$), right insula ($F(2, 50)=1.72$; $p=0.01$, $\eta_p^2=0.25$) and right VS ($F(2, 50)=1.48$; $p=0.04$, $\eta_p^2=0.16$). Post-hoc analyses in all three regions revealed that only PD-ICD patients exhibited significantly higher signal intensity during the negative feedback condition in the initial bin of the period (0-8 secs) compared to the second bin of the period (8-16 secs) in the left insula ($F(2, 18)=6.7$; $p=0.003$, $\eta_p^2=0.45$), right insula ($F(2, 18)=7.2$; $p=0.002$, $\eta_p^2=0.30$) and right VS ($F(2, 18)=5.3$; $p=0.01$, $\eta_p^2=0.24$) (Fig.2). These effects were not observed in PD-noICD patients, or in HC ($p_s \geq 0.09$).

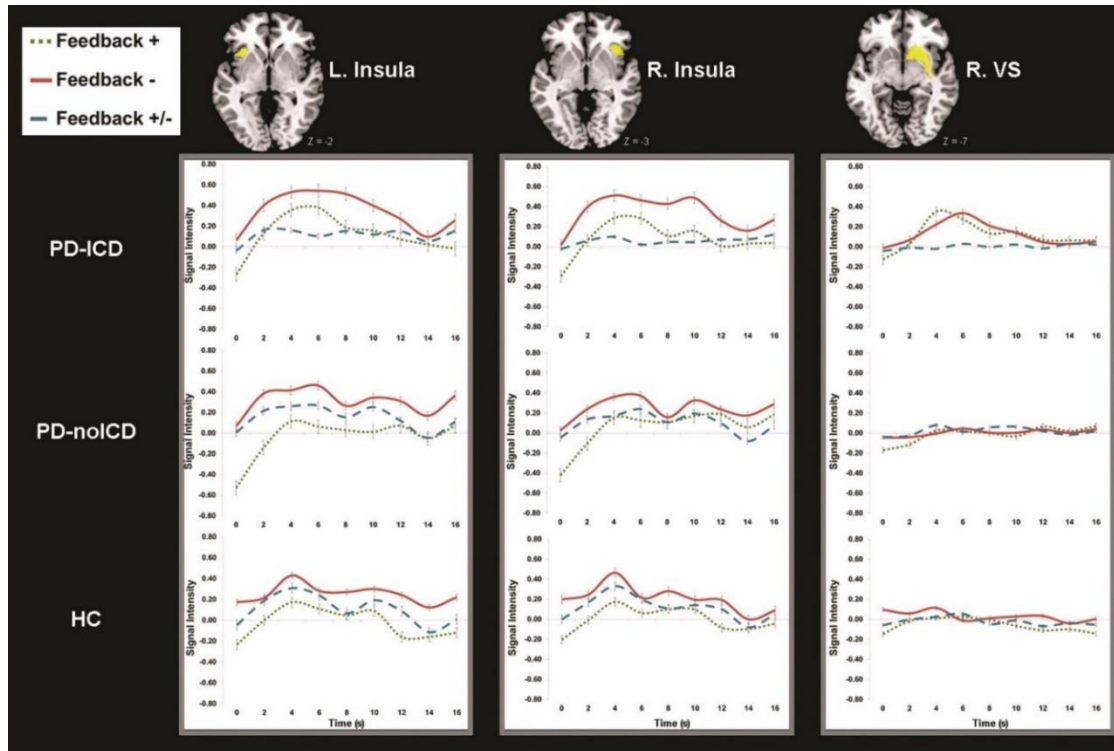


Figure 2 Time-course analysis of ROIs (in axial sections) showing a Group X Condition X Time interaction: bilateral insula and right VS. All these regions demonstrated larger BOLD signal intensity in the negative feedback condition for the PD-ICD group during the initial period relative to the PD-noICD and HC groups. This effect was not present in the final period. L. = Left; R. = Right; VS = ventral striatum.

3.3.4. QUIP correlates, functional connectivity, and mediation analysis

In PD-ICD patients, positive associations were found between regional activation during negative feedback and QUIP-RS scores for some of the right-lateralized ROIs: STN ($r(16)=0.75$; $q=0.001$), MFG ($r(16)=0.50$; $q=0.02$), IFG ($r(16)=0.53$; $q=0.02$), SMA ($r(16)=0.50$; $q=0.02$), insula ($r(16)=0.52$; $q=0.02$) and VS ($r(16)=0.62$; $q=0.01$).

To examine if the association between regional activation during the negative feedback condition and ICD severity was mediated by specific patterns of FC among these areas, we first examined whether pairwise FC among the above mentioned six right-lateralized ROIs was associated with ICD severity (Fig.3A). FC during the negative feedback condition among 4 of these six areas (i.e., STN, VS, IFG and insula) was associated with ICD severity: VS-STN ($r(16)=0.77$; $q=0.001$), VS-insula ($r(16)=0.75$; $q=0.001$), and VS-IFG ($r(16)=0.50$; $q=0.048$).

Mediation analyses (Fig.3B) revealed that 1) the FC strength between VS-Insula mediated the association between ICD severity and right insula regional activation ($F(2, 17)=10.28, p=0.002$); and, 2) connectivity between VS-IFG mediated the association between ICD severity and right IFG regional activation ($F(2, 17)=9.52, p=0.002$).

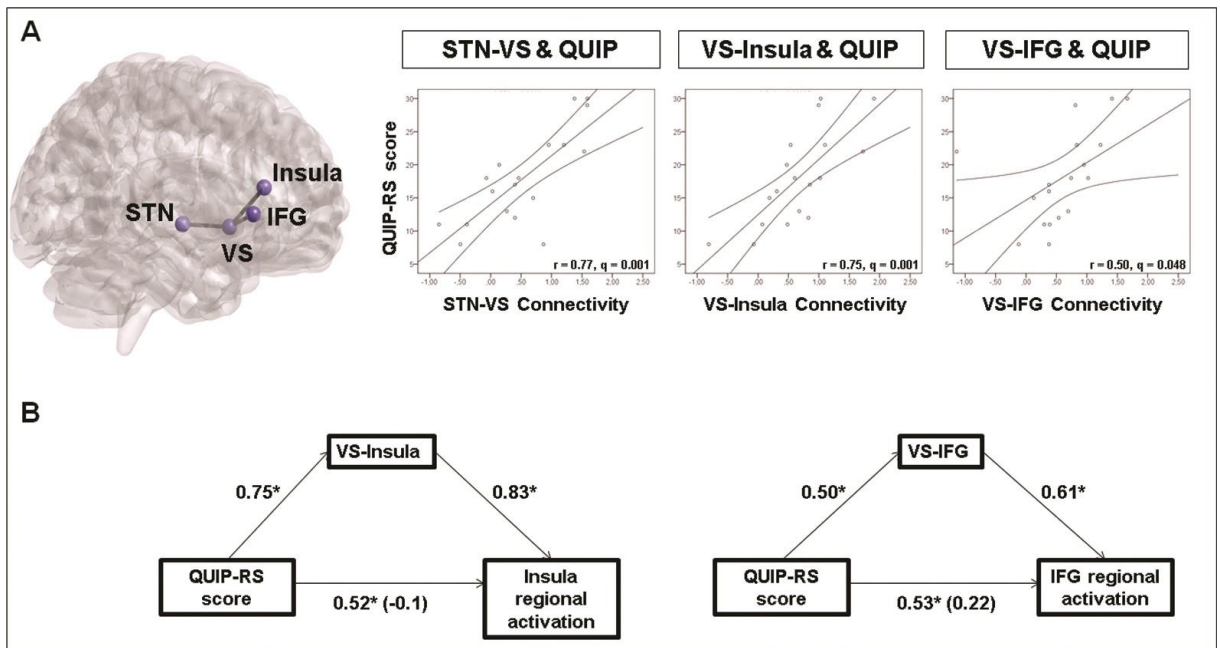


Figure 3 (A) Right brain rendering including pairs of nodes (STN-VS, VS-IFG, VS-Insula) that showed significant positive associations between the functional connectivity among them during the negative feedback condition and ICD severity (QUIP-RS). (B) Mediation analyses revealing that positive associations between ICD severity and regional activation of right insula and right IFG during negative feedback were mediated by the functional connectivity of these respective regions with the right VS. STN = subthalamic nucleus; VS = ventral striatum; IFG = inferior frontal gyrus.

4. DISCUSSION

Based on previous evidence, we postulated that PD-ICD patients would exhibit differential neural dynamics involving the mesocorticolimbic dopaminergic circuit during the execution of a reward-related task. This was in fact the case, and even where behavioral performance was equivalent, PD-ICD patients exhibited differential patterns of activation and FC compared to PD-noICD patients and HC. Compared to PD-noICD patients, PD-ICD patients showed hyperactivation that was restricted to the right-hemisphere cortical and subcortical regions associated with reward processing and inhibitory control. In fact, the higher the severity of ICD, the higher the regional activation of these areas, especially when patients were faced with penalties. Moreover, PD-ICD patients exhibited higher peaks in signal intensity during early processing of negative rewards in conflict detection areas, such as the insula; and reward processing regions, such as the right VS. A compelling finding was that functional coupling with right VS mediated the relation between ICD severity and the engagement of right-lateralized inhibitory control regions (insula, IFG) during negative rewards in PD-ICD patients. These observations demonstrate that inhibitory control regions in PD-ICD patients are modulated by the right VS, which appears to orchestrate reward-processing dynamics when patients face penalties requiring inhibitory control. A novel finding of this study was the involvement of the right STN in this process. However, unlike insula and IFG, STN activity was not mediated by functional coupling with VS. Importantly, although previous works investigated motor inhibition in PD patients with and without ICD, this was the first study to investigate the neural correlates of reward and inhibitory control processes during a decision-making IGT in PD-ICD patients and the first to show the involvement of the STN in cognitive inhibitory control.

ICD in PD is a multidimensional concept engaging alterations in certain cognitive functions, such as reward processing, learning from reward and loss, inhibitory control, risk-taking and conflict processing⁴. In this regard, the IGT assesses patterns of decision-making under risk³⁴, which requires the integration of processes conducted by different neural systems related to inhibitory control, memory and to the limbic system¹⁸. Accordingly, it has been previously reported that a disruption of ventral fronto-striatal circuits in PD-ICD patients might result in a reduced ability to resist an

immediate reward, despite long-term consequences, termed ‘myopia for the future’³⁵. Clinical studies examining IGT performance in PD patients with or without ICD have either reported impaired decision-making,^{20,24,27} absence of differences^{28,36} or even a conservative attitude in PD patients compared to HC³⁷. Due to the aforementioned discrepancies, here we used an in-scanner modified IGT task and out-scanner classical IGT task, with both tasks showing lack of behavioral differences among the groups here examined in line with previous evidence^{28,36,38}. Of interest, despite this equivalence in behavioral performance, important differences in functional regional activation were observed between groups and in terms of FC in the PD-ICD group.

PD-ICD patients exhibited hyperactivation of bilateral MFG, left OFC and right SMA when compared to HC. These results complement previous fMRI studies in PD-ICD patients, which have underscored the critical role of the mesocorticolimbic cortical system, encompassing insular cortex, PFC and OFC^{7,10}. In addition, lateral PFC, MFG and SMA are part of the same fronto-striatal pathway that exhibits an activation pattern associated with interference inhibition, inhibitory control and action cancellation^{39,40}. In this sense, ICD in PD patients is a multifaceted construct, including choice impulsivity and impairments in goal-directed behavior⁴¹, which have been shown to rely on different neural networks^{42,43}. Compared to PD-noICD patients, PD-ICD patients showed stronger activation in right hemisphere subcortical areas (STN and VS) and in a cortical region strongly associated with inhibitory control: the IFG⁴⁴. The involvement of the STN in impulsive behavior in PD has been widely investigated. Oscillatory activity recorded in the STN of PD patients treated with deep brain stimulation is modified during the execution of motor inhibition tasks⁴⁵⁻⁴⁷ and during inhibition of inappropriate or habitual prepotent responses^{48,49}. fMRI studies have also revealed that during motor inhibition tasks there is hyperactivation of the right STN in control subjects, which is functionally connected to the right IFG and right pre-SMA through the hyperdirect pathway⁵⁰. The IFG and STN are considered key nodes in the motor inhibition network; their activity is interrelated and also correlates with the extent of inhibition exercised⁵¹. Moreover, PD-ICD patients exhibit higher power in low frequency oscillations that is coherent with the oscillatory activity recorded in the prefrontal cortex⁵². On the other hand, the VS plays a central role in the mesocorticolimbic incentive network enabling the behavior-reinforcing effects of rewarding activities. Indeed, it has been extensively found that the VS, mostly in the

right hemisphere, is implicated in the physiopathology of ICD in PD patients, and in keeping with these results, increased activation in the right VS could be related to increased dopamine release consistent with previous neuroimaging data⁵. Finally, right IFG has been classically involved in inhibitory control along with lateral PFC and SMA⁴⁴. The stronger engagement of all these regions in PD-ICD patients could be determined by the dopaminergic overstimulation of the mesolimbic areas that occurs in these patients, leading them toward aberrant reward evaluation. Our results also open the door for further research and therapeutic interventions, especially in the right STN and right VS, both areas where activation can be modulated by deep brain stimulation.

Time-course analysis pointed towards higher early BOLD signal intensity during the processing of negative rewards in PD-ICD patients in bilateral insula and right VS. It is known that dopaminergic medications can influence cognitive processes in PD patients, and supporting evidence points towards impaired learning from negative feedback that in PD-ICD patients has been characterised by a VS critic model^{4,53,54}. In the present study, PD-ICD group differences in processing negative rewards occurred at the neural level without showing a differential group effect on behavioural performance. By contrast, PD patients without this complication have been characterised by a dorsal actor model with higher learning rates from positive feedback⁵⁴. Murine models have also endorsed this theory as nucleus accumbens D2 stimulation with dopamine agonists reduced ability to learn from negative feedback¹⁵. Our results showing earlier peaks when facing penalties in regions involved in conflict monitoring, such as the right insula⁵⁵, and in reward processing, such as the right VS¹², might underlie a differential processing of negative rewards in PD-ICD patients during initial prediction errors and evaluation of rewards that precedes the normal posterior course of activation. So, this initial activation peak may be necessary to adjust PD-ICD neural responses to process subsequent penalties in a reward-processing context. Future neuroimaging studies using tasks requiring more transient functional processing of negative rewards in PD-ICD patients may lead to the identification of concomitant group differences at the neural and behavioral levels.

Regarding FC, we observed that right VS functional coupling mediates the relation between ICD severity and the engagement of regions involved in conflict evaluation processes (insula) and inhibitory control (IFG) during negative rewards in PD-ICD patients⁵⁶. Thus, in this context the right VS appears to be a critical hub. Previous

evidence has revealed altered striato-cortical connectivity in PD-ICD patients, showing controversial results such as, on the one hand, reduced connectivity between dorsal striatum and temporal and cingulate cortices⁵⁷, and, on the other hand, stronger connectivity between right VS and fronto-temporal cortical areas¹². Our results suggest that the coupling of the right VS with these two regions may serve as a bridge for communication between the reward system and cognitive control areas resulting in higher activation of those inhibitory control regions.

It is remarkable that although the connectivity between STN and VS was positively correlated with ICD severity, the VS did not mediate the association between STN recruitment and ICD severity. Although it is hard to make further sense of a null effect, the STN seems to be specifically engaged in late response inhibitory processes as reflected by studies showing a correlation between STN activation and longer stop signal delays⁵⁸. As our time-course analysis revealed that only PD-ICD patients showed different signal intensity in the initial periods after being presented with negative feedback, it could be that STN and IFG involvement would be greater in later phases. In fact, the STN-IFG pathway is more activated in the global inhibition⁵⁹ and late inhibition phases as has been observed after right STN lesions in PD patients⁶⁰. Future neuroimaging research including both response and cognitive inhibitory tasks with PD-ICD patients could further disentangle these possibilities.

These findings should be considered in the context of several limitations. First, all patients in this study were on their regular medication; this was intentional as ICD is a complication to which dopaminergic medication is the main contributor. However, we ensured that both groups of patients were receiving similar daily doses of antiparkinsonian medication to avoid any pharmacological confound. Second, as our sample was heterogeneous because of mixed ICD types, we decided to choose a global reward (an economic reward) and interpreted the results on this basis. Also for this reason, we tried not to choose PD-ICD patients with problems in only one ICD modality to avoid introducing a bias and because based on previous evidence it is reasonable to assume that the neural substrates in PD-ICD patients are similar for all modalities.

The theoretical and neurological framework presented here suggests that PD-ICD patients have enhanced activation in regions involved in the encoding of rewards and

inhibitory control during disadvantageous outcomes, compared with PD-noICD and healthy controls. PD-ICD patients show hyperactivation during stimuli evaluation, conflict detection and monitoring areas during the early processing of negative rewards. In addition, in these patients, right VS appears to be a critical region that orchestrates hyperactivation in right-lateralized inhibitory-control frontal regions when facing penalties. Interestingly, the right STN is also a relevant area for cognitive inhibitory control although its activation is not modulated by the right VS. Importantly, although we found no group differences in behavioral performance, the neural dynamics in PD-ICD patients were different to those in PD-noICD patients and HCs, providing new insights into the investigation of neural functional alterations in these patients.

REFERENCES

1. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol.* 2010;67:589–595.
2. Weintraub D, Claassen DO. Impulse Control and Related Disorders in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;133:679–717.
3. Phu AL, Xu Z, Brakoulias V, et al. Effect of impulse control disorders on disability and quality of life in Parkinson's disease patients. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* 2014;21:63–66.
4. Voon V, Napier TC, Frank MJ, et al. Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update. *Lancet Neurol.* 2017;16:238–250.
5. O'Sullivan SS, Wu K, Politis M, et al. Cue-induced striatal dopamine release in Parkinson's disease-associated impulsive-compulsive behaviours. *Brain.* 2011;134:969–978.
6. Steeves TDL, Miyasaki J, Zurowski M, et al. Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [11C] raclopride PET study. *Brain.* 2009;132:1376–1385.
7. Voon V, Gao J, Brezing C, et al. Dopamine agonists and risk: impulse control disorders in Parkinson's; disease. *Brain.* 2011;134:1438–1446.
8. Rao H, Mamikonyan E, Detre JA, et al. Decreased ventral striatal activity with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25:1660–1669.
9. Frosini D, Pesaresi I, Cosottini M, et al. Parkinson's disease and pathological gambling: results from a functional MRI study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2010;25:2449–2453.
10. Politis M, Loane C, Wu K, et al. Neural response to visual sexual cues in dopamine treatment-linked hypersexuality in Parkinson's disease. *Brain.* 2013;136:400–411.

11. Girard R, Obeso I, Thobois S, et al. Wait and you shall see: sexual delay discounting in hypersexual Parkinson's disease. *Brain J Neurol.* 2019;142:146–162.
12. Petersen K, Van Wouwe N, Stark A, et al. Ventral striatal network connectivity reflects reward learning and behavior in patients with Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp.* Epub 2017 Oct 31.
13. Filip P, Linhartová P, Hlavatá P, et al. Disruption of Multiple Distinctive Neural Networks Associated With Impulse Control Disorder in Parkinson's Disease. *Front Hum Neurosci.* 2018;12:462.
14. Cilia R. How neurodegeneration, dopamine and maladaptive behavioral learning interact to produce impulse control disorders in Parkinson's disease. *Basal Ganglia.* 2012;2:195–199.
15. Goto Y, Grace AA. Dopaminergic modulation of limbic and cortical drive of nucleus accumbens in goal-directed behavior. *Nat Neurosci.* 2005;8:805–812.
16. Jahanshahi M, Obeso I, Rothwell JC, Obeso JA. A fronto–striato–subthalamic–pallidal network for goal-directed and habitual inhibition. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16:719–732.
17. Garavan H, Ross TJ, Stein EA. Right hemispheric dominance of inhibitory control: an event-related functional MRI study. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96:8301–8306.
18. Li X, Lu Z-L, D'Argembeau A, Ng M, Bechara A. The Iowa Gambling Task in fMRI images. *Hum Brain Mapp.* Epub 2009.:NA-NA.
19. Eckert MA, Menon V, Walczak A, et al. At the heart of the ventral attention system: the right anterior insula. *Hum Brain Mapp.* 2009;30:2530–2541.
20. Pagonabarraga J, García-Sánchez C, Llebaria G, Pascual-Sedano B, Gironell A, Kulisevsky J. Controlled study of decision-making and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2007;22:1430–1435.
21. Poletti M, Cavedini P, Bonuccelli U. Iowa gambling task in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2011;33:395–409.

22. Poewe W, Karamat E, Kemmler GW, Gerstenbrand F. The premorbid personality of patients with Parkinson's disease: a comparative study with healthy controls and patients with essential tremor. *Adv Neurol.* 1990;53:339–342.
23. Sierra M, Carnicella S, Strafella AP, et al. Apathy and Impulse Control Disorders: Yin & Yang of Dopamine Dependent Behaviors. Korczyn AD, Reichmann H, Chaudhuri KR, editors. *J Park Dis.* 2015;5:625–636.
24. Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Tolosa E, et al. Neuroanatomical correlates of impaired decision-making and facial emotion recognition in early Parkinson's disease. *Eur J Neurosci.* 2009;30:1162–1171.
25. Kobayakawa M, Tsuruya N, Kawamura M. Decision-making performance in Parkinson's disease correlates with lateral orbitofrontal volume. *J Neurol Sci.* 2017;372:232–238.
26. Gescheidt T, Czekóová K, Urbánek T, et al. Iowa Gambling Task in patients with early-onset Parkinson's disease: strategy analysis. *Neurol Sci.* 2012;33:1329–1335.
27. Rossi M, Gerschovich ER, De Achaval D, et al. Decision-making in Parkinson's disease patients with and without pathological gambling: Decision-making in PD with pathological gambling. *Eur J Neurol.* 2010;17:97–102.
28. Biars JW, Johnson NL, Nespeca M, Busch RM, Kubu CS, Floden DP. Iowa Gambling Task Performance in Parkinson Disease Patients with Impulse Control Disorders. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol.* Epub 2018 Apr 27.
29. Weintraub D, Hoops S, Shea JA, et al. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2009;24:1461–1467.
30. Weintraub D, Mamikonyan E, Papay K, Shea JA, Xie SX, Siderowf A. Questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale. *Mov Disord.* 2012;27:242–247.

31. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2007;22:1689–1707; quiz 1837.
32. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2012;27:349–356.
33. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition.* 1994;50:7–15.
34. Fellows LK, Farah MJ. Different underlying impairments in decision-making following ventromedial and dorsolateral frontal lobe damage in humans. *Cereb Cortex N Y N 1991.* 2005;15:58–63.
35. Castrioto A, Funkiewiez A, Debû B, et al. Iowa gambling task impairment in Parkinson's disease can be normalised by reduction of dopaminergic medication after subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:186–190.
36. Pineau F, Roze E, Lacomblez L, et al. Executive functioning and risk-taking behavior in Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *J Neural Transm Vienna Austria 1996.* 2016;123:573–581.
37. Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, Pochon JB, Levy R, Dubois B. Motivation, reward, and Parkinson's disease: influence of dopatherapy. *Neuropsychologia.* 2002;40:2257–2267.
38. Santangelo G, Raimo S, Barone P. The relationship between Impulse Control Disorders and cognitive dysfunctions in Parkinson's Disease: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;77:129–147.
39. Sebastian A, Pohl MF, Klöppel S, et al. Disentangling common and specific neural subprocesses of response inhibition. *NeuroImage.* 2013;64:601–615.
40. Jahfari S, Waldorp L, van den Wildenberg WPM, Scholte HS, Ridderinkhof KR, Forstmann BU. Effective connectivity reveals important roles for both the hyperdirect (fronto-subthalamic) and the indirect (fronto-striatal-pallidal) fronto-basal

ganglia pathways during response inhibition. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2011;31:6891–6899.

41. Jahanshahi M, Obeso I, Baunez C, Alegre M, Krack P. Parkinson's Disease, the Subthalamic Nucleus, Inhibition, and Impulsivity: PD, The STN, Inhibition, and Impulsivity. *Mov Disord*. 2015;30:128–140.

42. Antonelli F, Ko JH, Miyasaki J, et al. Dopamine-agonists and impulsivity in Parkinson's disease: Impulsive choices vs. impulsive actions: Dopamine-Agonists and Impulsivity in PD. *Hum Brain Mapp*. 2014;35:2499–2506.

43. Verger A, Klesse E, Chawki MB, et al. Brain PET substrate of impulse control disorders in Parkinson's disease: A metabolic connectivity study. *Hum Brain Mapp*. Epub 2018 Apr 10.

44. Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends Cogn Sci*. 2004;8:170–177.

45. Ray NJ, Brittain J-S, Holland P, et al. The role of the subthalamic nucleus in response inhibition: Evidence from local field potential recordings in the human subthalamic nucleus. *NeuroImage*. 2012;60:271–278.

46. Alegre M, Lopez-Azcarate J, Obeso I, et al. The subthalamic nucleus is involved in successful inhibition in the stop-signal task: A local field potential study in Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2013;239:1–12.

47. Benis D, David O, Lachaux J-P, et al. Subthalamic nucleus activity dissociates proactive and reactive inhibition in patients with Parkinson's disease. *NeuroImage*. 2014;91:273–281.

48. Anzak A, Gaynor L, Beigi M, et al. Subthalamic nucleus gamma oscillations mediate a switch from automatic to controlled processing: a study of random number generation in Parkinson's disease. *NeuroImage*. 2013;64:284–289.

49. Anzak A, Gaynor L, Beigi M, et al. A gamma band specific role of the subthalamic nucleus in switching during verbal fluency tasks in Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2011;232:136–142.

50. Aron AR. Cortical and Subcortical Contributions to Stop Signal Response Inhibition: Role of the Subthalamic Nucleus. *J Neurosci*. 2006;26:2424–2433.
51. Aron AR, Behrens TE, Smith S, Frank MJ, Poldrack RA. Triangulating a Cognitive Control Network Using Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Functional MRI. *J Neurosci*. 2007;27:3743–3752.
52. Rodríguez-Oroz MC, López-Azcárate J, García-García D, et al. Involvement of the subthalamic nucleus in impulse control disorders associated with Parkinson's disease. *Brain*. 2011;134:36–49.
53. Voon V, Pessiglione M, Brezing C, et al. Mechanisms underlying dopamine-mediated reward bias in compulsive behaviors. *Neuron*. 2010;65:135–142.
54. Piray P, Zeighami Y, Bahrami F, Eissa AM, Hewedi DH, Moustafa AA. Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease Are Associated with Dysfunction in Stimulus Valuation But Not Action Valuation. *J Neurosci*. 2014;34:7814–7824.
55. Naqvi NH, Gaznick N, Tranel D, Bechara A. The insula: a critical neural substrate for craving and drug seeking under conflict and risk. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1316:53–70.
56. Xue G, Lu Z, Levin IP, Bechara A. The impact of prior risk experiences on subsequent risky decision-making: the role of the insula. *NeuroImage*. 2010;50:709–716.
57. Carriere N, Lopes R, Defebvre L, Delmaire C, Dujardin K. Impaired corticostriatal connectivity in impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology*. 2015;84:2116–2123.
58. Aron AR, Fletcher PC, Bullmore ET, Sahakian BJ, Robbins TW. Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nat Neurosci*. 2003;6:115–116.
59. Sano H, Chiken S, Hikida T, Kobayashi K, Nambu A. Signals through the striatopallidal indirect pathway stop movements by phasic excitation in the substantia nigra. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2013;33:7583–7594.

60. Obeso I, Wilkinson L, Casabona E, et al. The subthalamic nucleus and inhibitory control: impact of subthalamotomy in Parkinson's disease. *Brain*. 2014;137:1470–1480.

Supplementary material

Supplementary table 1 Characteristics of ICD in PD patients.

SUBJECTS	SEX (M/F)	AGE (years)	MAIN ICD	Other ICDs	DA
PD-ICD 1	M	64	BE	Hobbysm	Pramipexole
PD-ICD 2	M	64	HS	-	Pramipexole
PD-ICD 3	M	59	BE	-	Pramipexole
PD-ICD 4	F	64	CS	Hobbysm	Pramipexole
PD-ICD 5	M	65	BE	CS, hobbysm	Ropinirole
PD-ICD 6	M	61	CS	Hobbysm	Rotigotine
PD-ICD 7	M	48	HS	-	-
PD-ICD 8	M	68	HS	BE	Pramipexole
PD-ICD 9	M	57	PG	BE	Pramipexole
PD-ICD 10	M	44	BE	Hobbysm	Rotigotine
PD-ICD 11	M	61	BE	-	Pramipexole
PD-ICD 12	M	58	BE	Hobbysm	Apomorphine sc
PD-ICD 13	M	71	HS	CS, BE	Rotigotine
PD-ICD 14	M	75	HS	-	Rotigotine
PD-ICD 15	M	68	HS, CS	Hobbysm, Punding	Ropinirole
PD-ICD 16	M	65	HS	BE	Pramipexole
PD-ICD 17	M	60	CS	HS, BE, Punding	Rotigotine
PD-ICD 18	F	69	BE	-	Rotigotine

M = male; F = female; BE = binge eating; HS = hypersexuality; CS = compulsive shopping; PG = pathological gambling; DA = dopamine agonist.

Supplementary table 2 Neuropsychological test scores of the sample.

	PD-ICD n=16	PD-noICD n=20	HC n=17	<i>p</i>
MoCA	27 (2.2)	27.3 (3)	28 (1.7)	0.444 ^a
Digit span <i>forward</i>	6 [5-6.7]	6 [4.6-7.2]	7 [6.2-7.1]	0.134 ^b
Digit span <i>backwards</i>	4 [3.9-5.6]	4 [3.1-5.7]	5 [4.2-6.5]	0.117 ^b
TMT-A (s)	46.35 [23.4-54.1]	39.8 [25.5-46.2]	34.5 [22.2-45.3]	0.418 ^b
TMT-B (s)	88.5 [63.3-118.7]	82.2 [61.4-95.8]	71.2 [59-95.4]	0.493 ^b
Stroop words	96.1 (18.2)	93 (26.3)	106.6 (21.5)	0.180 ^a
Stroop colors	60.9 (14.8)	59.2 (19.4)	69.2 (14.9)	0.174 ^a
Stroop words-colors	33.4 (11.8)	34 (13.1)	41 (12)	0.135 ^a
Phonemic fluency (initial letter)	16.1 (5.5)	14.4 (5.4)	18.2 (5.7)	0.112 ^a
LNS	11.1 [8.5-11.3]	10 [8.2-11.1]	11.6 [11-13.7]	0.333 ^b
RAVLT total recall	46.3 (7.8)	47.7 (16.1)	50.7 (9.8)	0.228 ^a
RAVLT delayed recall	9.1 (2.9)	8.6 (4.7)	9.7 (3.6)	0.103 ^a
RAVLT recognition	14 [11.8-15.2]	12 [7-14.3]	14.2 [13.5-15.6]	0.378 ^b
Semantic fluency (animals)	21.5 (5.6)	20 (7.6)	23.1 (4.8)	0.328 ^a
Boston naming test	12 [9.8-13.2]	13 [10.7-14.5]	13.5 [12.4-15.8]	0.416 ^b
VOSP Object decision	16.8 (2.1)	16 (4.5)	17.5 (2.1)	0.517 ^a
VOSP Number location	9.7 (0.6)	8.4 (2.5)	9.8 (0.8)	0.125 ^a

The data are given as absolute values, mean (SD), median (IQR) or n (%): ^aANOVA-one factor; ^bKruskal-Wallis test. Abbreviations: MoCA, Montreal Cognitive Assessment; TMTA, part A of Trail Making Test; TMTB, part B of Trail Making Test; LNS, Letters and Number Sequencing; RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test; VOSP, Visual Object and Space Perception Battery

Supplementary text

Classical and Modified Iowa Gambling Talks (IGT)

Supplementary text

Classical and Modified Iowa Gambling Talks (IGT)

The classical IGT is a computerized measure that was originally developed to evaluate defective decision-making observed in patients with damage to the ventromedial prefrontal cortex (vmPFC)¹. These patients often engaged in risky or impulsive behavior in their daily lives and seemed unable to learn from the consequences of their poor judgment, but performed normally on neuropsychological measures of executive function^{1,2}. The IGT simulates a card game in which the player tries to win ‘money’ by choosing cards from four decks. Each deck contains cards that award money (positive rewards/feedback) but may also take money away (negative rewards/feedback). Two decks (A&B) are disadvantageous decks that provide large rewards but even larger punishments resulting in a net loss over time. Two other decks (C&D) are advantageous decks that provide small rewards but even smaller punishments resulting in a net gain over time. Examinees are told in advance that they must accrue as much ‘money’ as possible. The primary dependent variable is the number of advantageous minus disadvantageous selections in each block of 20 trials $[(C + D) - (A + B)]$. Successful performance in the IGT requires intact decision-making, reversal learning, impulse control, mental flexibility, and reward/punishment sensitivity³⁻⁵. Over time, the players ideally learn that choosing from the two advantageous decks will maximize their winnings. However, players with damage to the vmPFC typically persist in choosing from the disadvantageous decks which yield higher rewards even as their losses mount^{1,2}. Bechara and colleagues referred to this neglect of future consequences and single-minded focus on desirable present outcomes as ‘myopia for the future’^{3,6}. In addition to the original clinical population of vmPFC patients, the IGT has also demonstrated sensitivity to poor decision-making skills in other patient groups with impulsive behaviors, including substance abuse patients and pathological gamblers. These non-lesion groups are typically not as severely impaired and eventually develop some preference for the advantageous decks^{7,8}.

The modified IGT used in the scanner was a simplified version of the classical IGT designed to minimize motor difficulties experienced by PD patients during scanning and to assure that they could understand the IGT contingencies. Instead of the original version (with decks A, B, C and D), we used a version with only two decks (A and B). One of the decks was disadvantageous, providing larger gains but larger losses resulting in a net loss over time. The other deck was advantageous, providing smaller gains but smaller losses resulting in a net gain over time. These deck contingencies were kept consistent across conditions (i.e., positive, negative and mixed), regardless of the feedback specifically provided in each of these conditions. Similar to the classical IGT, participants were told in advance that they must accrue as much ‘money’ as possible. The primary dependent variable was the number of advantageous selections minus disadvantageous selections. The subject chose a card from either of the two decks, then a message was displayed on the screen indicating the amount of money the subject had won or lost. The task was divided into 3 conditions, always presented in the same sequential order: (1) only positive feedback was presented, so the participants could

get familiarized with the decks providing lower and higher gains (positive); (2) negative feedback was presented, so participants could get familiarized with the decks providing higher and lower losses (negative); and, (3) positive and negative feedback was provided, so participants could either win or lose money based on the contingencies learned in sections 1 and 2. Participants performed this modified version of the IGT across three functional runs. Within each of these functional runs, participants performed two blocks, each including the three sequential sections (6 in total). Blocks presented within the same functional run differed from each other in regard to the advantageous/disadvantageous rules applied, and participants were instructed to ignore previous contingencies when moving from one block to the next. Between blocks participants performed a control task where they encountered two decks (A and B) with amounts displayed on top of the decks and just needed to choose the deck displaying the higher number. During this control task the amounts that appeared in decks A and B were fully randomized and participants only needed to choose either deck based on the currently displayed amounts rather than on contingencies associated with the decks.

Statistical analyses of clinical data

SPSS v16.0 was used to perform statistical analyses on the demographic variables and the IGT performance. The distributions of demographic variables were tested for normality using the Shapiro-Wilk test. Sociodemographic differences between groups were tested with the Analysis of Variance (ANOVA) or Kruskal-Wallis test for 3-group comparisons and 2-tailed t-test or U-Mann Whitney for 2-group comparisons, respectively. IGT performance was analyzed in the conventional way by dividing the task into five blocks of 20 consecutive card selections. An ANOVA with repeated measures was performed using Group as between factor, Block as within factor and the Net score [(advantageous decks)-(disadvantageous decks)] as the dependent measure. For each statistic test, a two-tailed probability value of <0.05 was regarded as significant.

MRI data acquisition

Data were obtained at the Basque Center on Cognition, Brain and Language (BCBL) 3T Siemens Magnetom TIM Trio MRI scanner (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) using a 32-channel head coil. PD patients were under the effects of their usual dopaminergic medication during MRI scanning. Ear plugs and snugly-fitting headphones (MR Confon, Magdeburg, Germany) were used to dampen background scanner noise and to enable communication with experimenters while in the scanner. To limit head movement, the area between participants' heads and the coil was padded with foam and participants were asked to remain as still as possible.

Functional images were acquired in three separate runs using a gradient-echo echo-planar pulse sequence with the following acquisition parameters: TR = 2000 ms, time echo (TE) = 28 ms, 33 contiguous 3 mm³ axial slices, 10% inter-slice gap, flip angle (FA) = 90°, field of view (FoV) = 192 x 192 mm. 320 volumes were collected per functional run. Prior to each scan, four volumes were discarded to allow for T1-Equilibration effects. Structural T1-weighted images were acquired with a MPRAGE

sequence with TR = 2530 ms, TE = 2.97 ms, inversion time = 1100 ms, FA = 7°, FoV = 256x256 mm, 176 slices and voxel size = 1 mm³.

MRI data analyses

SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London) was used to conduct standard preprocessing routines and analyses. Images were corrected for differences in timing of slice acquisition and were realigned to the first volume by means of rigid-body transformation. Then, functional images were spatially smoothed using a 4-mm full width at half-maximum (FWHM) isotropic Gaussian kernel. Next, motion parameters obtained from realignment were used to inform a volume repair procedure (ArtRepair; Stanford Psychiatric Neuroimaging Laboratory) that identified bad volumes on the basis of within-scan movement and signal fluctuations, and then corrected bad signal values via interpolation. A volume-by-volume correction with a 0.5 mm threshold was applied, which did not correct more than 20% of the total volumes in any participant. Six additional subjects not included in the final sample described in the *participants* section above were excluded due to excessive motion with either more than 20% to-be-repaired functional volumes or drifts over 3 mm in any of the functional runs. After volume repair, structural and functional volumes were coregistered and spatially normalized to T1 and echo-planar imaging templates, respectively. The normalization algorithm used a 12-parameter affine transformation together with a non-linear transformation involving cosine basis functions. During normalization, the volumes were sampled to 3-mm cubic voxels. Templates were based on the MNI305 stereotaxic space. Then, functional volumes were spatially smoothed with a 7-mm FWHM isotropic Gaussian kernel. Finally, a 128 sec high-pass filter was used to eliminate contamination from slow drift of signals.

Statistical analyses were performed on individual participants' data using the general linear model (GLM). The fMRI time series data were modeled by a series of events convolved with a canonical hemodynamic response function. Four fMRI task experimental conditions were analyzed separately as epochs from the onset of the presentation of the first stimulus within each section (positive feedback, negative feedback, mixed feedback) and control task. The resulting functions were used as covariates in a GLM, along with the motion parameters for translation (i.e., x, y, z) and rotation (i.e., yaw, pitch, roll) as covariates of non-interest. The model was created to examine the neural changes restricted to the three task sections and the control task periods and was used in whole-brain contrast, regions-of-interest (ROIs), time course and functional connectivity (FC) analyses.

The least-squares parameter estimates of the height of the best-fitting canonical HRF for each condition were used in pairwise contrasts. Contrast images, computed on a participant-by-participant basis were submitted to group analysis. At the group level, the whole-brain contrasts between the three main conditions and the control condition were computed by performing one-sample t-tests on these images, treating participants as a random effect. The standard statistical threshold for whole-brain map involving all participants and contrasting all the experimental conditions versus the control task (i.e., All Conditions > Control) was a voxel-wise corrected false discovery rate (FDR) set at $q < 0.01$. Brain coordinates in this manuscript are reported in Montreal Neurological Institute (MNI) atlas space⁹.

ROI analyses were performed with the MARSBAR toolbox for use with SPM8¹⁰. ROIs consisted of significantly active voxels identified from the All Conditions > Control whole-brain contrast ($q < 0.01$, voxel-wise FDR corrected) across all participants within specific MARSBAR anatomical ROIs. A set of ROIs (the center of mass and the volume in cubic mm are indicated between parentheses) were built, including: left middle frontal gyrus (MFG) (-39, -33, 32; 17760 mm³), left orbitofrontal (OFC) (-38, 52, -7; 3024 mm³), left insula (-35, 19, -2; 1256 mm³), right MFG (38, 34, 32; 30208 mm³), right supplementary motor area (SMA) (9, 20, 59; 2360 mm³), right inferior frontal gyrus (IFG) (46, 25, 9; 11864 mm³), right insula (38, 20, -3; 2824 mm³), right subthalamic nucleus (STN) (15, -13, -4; 162 mm³) and right ventral striatum (VS) (21, 10, -7; 3944 mm³). One-way analysis of variance (ANOVA) followed by Scheffé post-hoc analyses were used to compare results among groups in each ROI.

We also performed time-course analyses for the fMRI trials. Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) activity time series, averaged across all voxels in each ROI, were extracted for each functional run. Mean time courses for each trial were then constructed by averaging together appropriate trial time courses per condition, which were defined as 16 sec windows of activity after trial onset. In detail, these 16 seconds were divided into two periods: an initial period from 0 to 8 seconds and a final period from 8 to 16 seconds. These condition-averaged time courses were then averaged across functional sessions and across participants. For each ROI, we performed a mixed-model ANOVA on the BOLD signal intensity with the factors Group (PD-ICD, PD-noICD, HC), Condition (positive feedback, negative feedback, mixed feedback), and Time (initial period, final period).

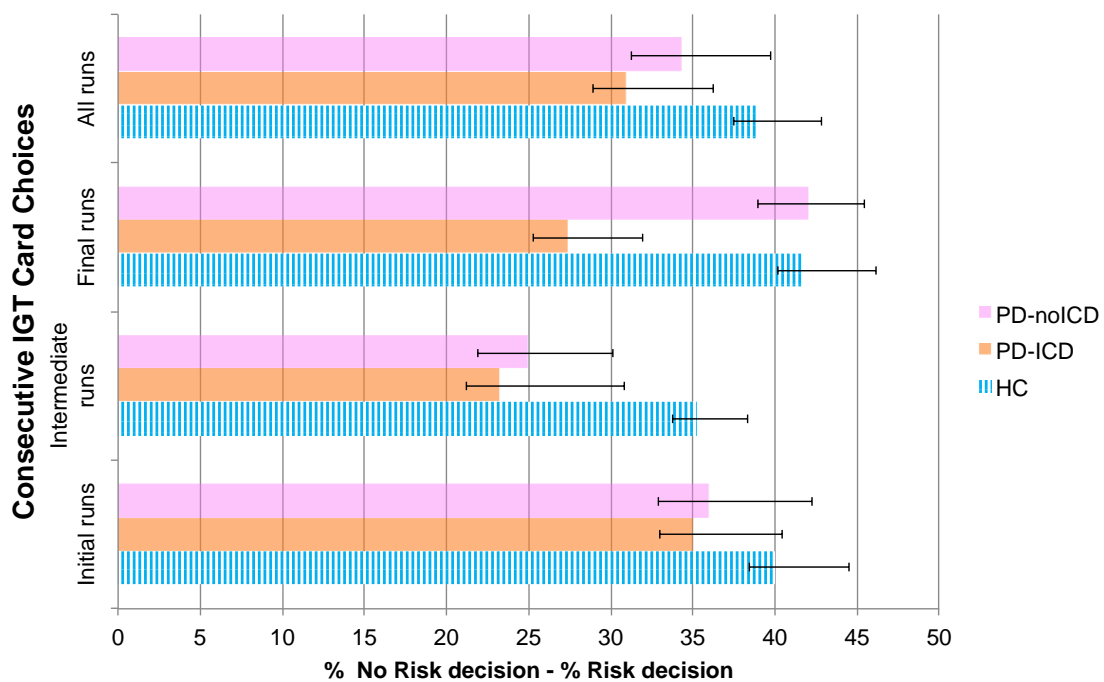
To examine associations between regional hyperactivation and ICD severity in PD-ICD patients, we conducted one-tailed Pearson correlation analyses between the percentage signal change observed in the previously mentioned regions of interest and the QUIP-RS scores, correcting for multiple comparisons ($q < 0.05$, FDR).

We assessed FC via the beta series correlation method¹¹ implemented in SPM8 with custom Matlab scripts. The canonical HRF in SPM was fit to each occurrence of each condition and the resulting parameter estimates (beta values) were sorted according to the study conditions of interest to produce a condition-specific beta series for each voxel. Pairwise FC analyses were conducted for the negative feedback condition calculating the beta-series correlation values for each pair of right-lateralized ROIs that showed significant positive associations with ICD severity in the PD-ICD group (i.e., STN, VS, insula, IFG, SMA, and MFG). Since the correlation coefficient is inherently restricted to range from -1 to +1, an arc-hyperbolic tangent transform¹² was applied to these beta-series correlation values (r values) to make its null hypothesis sampling distribution approach that of the normal distribution. To examine associations between FC among these six ROIs and ICD severity, we conducted two-tailed Pearson correlation analyses between Fisher z-score transformed beta-series correlation values and the QUIP-RS scores, correcting for multiple comparisons ($q < 0.05$, FDR).

Finally, mediation analyses were conducted to examine whether in PD-ICD patients pairwise FC between nodes (i.e., right-lateralized STN-VS, VS-IFG and VS-Insula) during the negative feedback condition mediates the relation between ICD severity and regional functional activation of areas critically involved in conflict detection and inhibitory control processes. To this end, we followed the four steps described by Baron and Kenny to establish mediation¹³. A

significant mediator was indicated when the relationship between the ICD severity (QUIP-RS) and local signal intensity is no longer significant after controlling for the mediator.

Supplementary Figure 1. IGT performance over time in PD-ICD, PD-noICD and HC groups. The result is the difference between the percentage of advantageous choices minus the percentage of disadvantageous choices.



As in the IGT task performed during the neuropsychological investigations, no significant differences were found between groups. The ANOVA on the net scores revealed no significant main effects of Group ($F(2, 50) = 0.19$; $p = 0.82$, $\eta_p^2 = 0.08$) nor Group by Condition by Run interaction ($F(4, 50) = 0.78$; $p = 0.54$, $\eta_p^2 = 0.03$) or other interaction between factors.

REFERENCES OF SUPPLEMENTARY TEXT

1. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*. 1994;50:7–15.
2. Bechara A, Tranel D, Damasio H, Damasio AR. Failure to respond autonomically to anticipated future outcomes following damage to prefrontal cortex. *Cereb Cortex*. 1996;6:215–225.
3. Fellows LK, Farah MJ. Different underlying impairments in decision-making following ventromedial and dorsolateral frontal lobe damage in humans. *Cereb Cortex*. 2005;15:58–63.
4. Mimura M, Oeda R, Kawamura M. Impaired decision-making in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006;12:169–175.
5. Thiel A, Hilker R, Kessler J, Habedank B, Herholz K, Heiss W-D. Activation of basal ganglia loops in idiopathic Parkinson's disease: a PET study. *J Neural Transm (Vienna)*. 2003;110:1289–1301.
6. Bechara A, Tranel D, Damasio H. Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*. 2000;123 (Pt 11):2189–2202.
7. Goudriaan AE, Oosterlaan J, de Beurs E, van den Brink W. Decision making in pathological gambling: a comparison between pathological gamblers, alcohol dependents, persons with Tourette syndrome, and normal controls. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2005;23:137–151.
8. Rossi M, Gerschovich ER, Gerschovich ER, et al. Decision-making in Parkinson's disease patients with and without pathological gambling. *Eur J Neurol*. 2010;17:97–102.
9. Cocosco CA, Kollokian V, Kwan RKS, Evans AC. Brainweb: online interface to a 3D MRI simulated brain database. *Neuroimage Proc HBM'97*. 1997;5 (4):S425.
10. Brett, M., Anton, J.-L., Valabregue, R. and Poline, J.-B. Region of Interest Analysis Using the MarsBar Toolbox for SPM 99. *NeuroImage*. 16:497.
11. Rissman J, Gazzaley A, D'Esposito M. Measuring functional connectivity during distinct stages of a cognitive task. *Neuroimage*. 2004;23:752–763.
12. Fisher RA. On the "probable error" of a coefficient of correlation deduced from a small sample. *Metron*. 1921;1:3–32.
13. Baron RM, Kenny DA. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol*. 1986;51:1173–1182.

VI. Discusión general

La presente tesis se ha centrado en el estudio de los mecanismos fisiopatológicos del trastorno de control de impulsos (TCI) en pacientes con EP. El TCI es una complicación relevante ya que es frecuente, grave en muchas ocasiones y comporta una elevada disrupción de la vida del paciente y su entorno (Voon et al., 2017b; Weintraub et al., 2015a) que puede llevar incluso al suicidio . A pesar de las importantes repercusiones, sus mecanismos fisiopatológicos son desconocidos, habiéndose descrito resultados contradictorios a múltiples niveles de estudio, pero especialmente en los estudios de neuroimagen (Ghadery et al., 2018), tal como se ha explicado en la introducción .

Esta tesis se ha realizado no sólo con el ánimo de comprender los mecanismos por los que ocurre, sino también con el objetivo de ampliar las herramientas de detección de los sujetos que serán más sensibles al desarrollo de esta complicación tras el inicio de la terapia de reposición dopaminérgica. Por este motivo, se ha realizado en estos pacientes una aproximación multimodal de neuroimagen desde diversas técnicas, con el objetivo de entender la interacción entre el impacto de la degeneración dopaminérgica y el reemplazo terapéutico en aspectos críticos del comportamiento humano, contribuyendo a delinear los posibles correlatos neurales relacionados con esta complicación en los pacientes con EP. El hecho de investigar y profundizar en los circuitos cerebrales que se encuentran alterados en este tipo de pacientes, podría abrir una puerta a la hora de tratar esta complicación una vez establecida, quizá fundamentando las bases de la terapia con ECP con electrodos direccionales y otros tratamientos focalizados en áreas pertenecientes al circuito límbico. Este trabajo también contribuiría al descubrimiento de biomarcadores de neuroimagen que pudiesen identificar pacientes con EP susceptibles de desarrollar un TCI, con el objetivo de su prevención evitando terapias con AgD en dichos casos.

En nuestro primer trabajo, centrado en investigar la relación entre la innervación dopaminérgica regional estriatal, el metabolismo cerebral y las características motoras, conductuales y cognitivas en el TCI en la EP, estudiamos una muestra de pacientes con EP con y sin TCI y observamos que los pacientes EP con TCI, presentaban una menor densidad de DaT topográficamente específica en el VS que los pacientes sin TCI, lo que a su vez se asociaba a una disminución del metabolismo cerebral en reposo en varias áreas corticales del sistema mesocorticolímbico, todas

ellas implicadas en la atribución de saliencia, el procesamiento de la recompensa y el control inhibitorio. Además, se encontró que a menor densidad de DaT en el VS, mayor gravedad del TCI. En el contexto de la controversia sobre este hecho que existe en la literatura previa, estos resultados enfatizan el papel crítico de la denervación dopaminérgica en el VS en el desarrollo del TCI en la EP, demostrando por vez primera un correlato de este déficit dopaminérgico no solo con la gravedad clínica del TCI, sino también con la función cerebral en el circuito que media los aspectos de recompensa, asignación de relevancia, control inhibitorio...etc. Así, una denervación dopaminérgica mayor en el VS podría predisponer a los pacientes con EP tratados de manera crónica con fármacos dopaminérgicos a anomalías funcionales en el circuito mesocorticolímbico, que a su vez podría llevar al desarrollo del TCI. Además, de profundizar en el conocimiento de la fisiopatología del TCI en la EP, estos resultados apoyan que el estudio de la denervación dopaminérgica en el VS podría implementarse como un marcador predictivo de desarrollo de TCI en la EP. Otro aspecto relevante y controvertido en estos pacientes es su estudio cognitivo y su asociación con la denervación dopaminérgica estriatal. En nuestro estudio, los sujetos con EP-TCI mostraron una peor ejecución de los subtests Stroop-Palabras y Stroop Interferencia únicamente en el primer trabajo que no pudo ser corroborado en los otros trabajos, posiblemente por el tamaño muestral (ya que los pacientes en los que se realizó el estudio metabólico son únicamente un subgrupo del total de pacientes) con lo que es necesario ser muy prudente a la hora de establecer conclusiones. De todas maneras, es interesante que la ejecución de estos tests cognitivos se asociasen positivamente con la captación de DaT en el VS y en el caudado, respectivamente- A este respecto se puede hipotetizar que la denervación dopaminérgica en el VS y en el caudado podría estar asociada a un déficit, por un lado en las funciones de resolución de conflicto y control inhibitorio en los pacientes con EP lo cual podría reflejar la disfunción de los circuitos mesolímbicos, así como a una disfunción en procesos automáticos y atencionales. Es de destacar que en estos pacientes, la denervación del caudado también parece relacionada a una mayor predisposición a desarrollar sintomatología afectiva como la ansiedad. Estos datos traducen la necesidad de un estudio integral e individualizado en cada sujeto con EP y TCI para dar cobertura completa a la complejidad de este trastorno, abriendo la puerta a

modulaciones de la actividad en los distintos territorios para tratamientos específicos de síntomas.

Al enfrentar a los pacientes con EP y TCI (durante el tercer trabajo) a la ejecución de una tarea relacionada con la recompensa (IGT), estos pacientes mostraron una hiperactivación de regiones cortico-subcorticales funcionalmente asociadas con el procesamiento de recompensa (VS) y el control inhibitorio (IFG derecho) comparados con pacientes EP sin TCI y con CS. De hecho, a mayor gravedad del TCI, mayor fue la activación diferencial cuando los pacientes se enfrentaban a diferentes cuantías de pérdidas. Esta diferencia con el estudio metabólico de PET puede deberse a que el de PET es en reposo y puede ser la situación basal en la que están los pacientes, y sin embargo, este último estudio muestra el correlato neural durante la ejecución de una tarea. Puede hipotetizarse que en la áreas cerebrales implicadas en la toma de decisiones exista una disfunción traducida como hipometabolismo en situación basal, que en cambio durante la ejecución de las acciones de riesgo y en particular durante las pérdidas, esta disfunción provocará que la activación de esta área sea mucho mayor, no permitiendo aprender al sujeto, deteriorando así su capacidad para utilizar herramientas cognitivas que le permitan adecuar sus respuestas a la tarea planteada. En este sentido, resulta interesante destacar que el notable aumento de la activación regional cerebral en pacientes con EP y TCI se produjo a pesar del hecho de que no se obtuvieron diferencias significativas en los resultados conductuales (la realización de IGT entre EP con y sin TCI), lo cual podría traducir un mecanismo cerebral compensatorio de estos pacientes con el objetivo de contener las tendencia de toma de riesgo. Es de destacar, además que el aumento precoz de los picos de activación en áreas de monitorización de conflicto (tales como la ínsula o el VS) en pacientes con EP y TCI al hacer frente a pérdidas, podría traducir un procesamiento aberrante de estos sujetos en la predicción inicial de errores y la asignación de relevancia que precede a la toma de decisiones (descrito en los análisis de curso temporal). Sin embargo, el hecho de que estos hallazgos hayan sido consecuencia de un contexto planteado a los pacientes para maximizar sus ganancias, y no minimizar sus pérdidas, podrían haber determinado que el aumento de activación objetivado en los pacientes con EP y TCI durante esta tarea, igual que se describe en otros estudios con ganancias

como estímulo (Frosini et al., 2010; Girard et al., 2019; Petersen et al., 2018; Voon et al., 2010a). Además, en este estudio también se pone de manifiesto que la conectividad funcional (CF) con el VS media la relación entre la gravedad del TCI y la activación de varias regiones de control inhibitorio lateralizadas a la derecha, como la ínsula y el IFG durante las penalizaciones en pacientes con EP-TCI. Estas observaciones muestran que en estos pacientes, las regiones de control inhibitorio son moduladas por el VS -área con una mayor denervación dopaminérgica regional en pacientes con EP-TCI en el estudio inicial-, orquestando las dinámicas de procesamiento de recompensa al enfrentarse a castigos, siendo requisito indispensable del control inhibitorio en este supuesto. La constatación de que la activación regional de la ínsula e IFG derecho, aunque no la activación del NST derecho, están mediadas por la CF con el VS, identifican el VS como una estructura clave que lleva a la disfunción de otras áreas pertenecientes al circuito mesocorticolímbico en paralelo a un aumento del desarrollo y gravedad del TCI en pacientes con EP. Es de destacar que en este estudios de RMf previos han mostrado una hiperactivación del NST derecho durante tareas de inhibición motora en sujetos control, el cual está funcionalmente conectado con el IFG derecho y el SMA a través de la vía hiperdirecta (Aron and Poldrack, 2006). Por lo tanto el IFG y el STN se consideran nodos clave en la red de inhibición motora; su activación está interrelacionada y a su vez, también se correlaciona con la inhibición ejercida (Aron et al., 2007). En esta tesis se describe por primera vez la implicación del NST derecho en la impulsividad de elección/no-motora y la exclusividad de esta implicación en pacientes con EP y TCI. Además, el hecho de que la activación del NST derecho no esté mediado por el VS derecho en pacientes con EP y TCI sugiere que pudiese estar funcionalmente conectado con áreas corticales disfuncionales mediante la vía hiperdirecta. Esta implicación directa del NST derecho en estos pacientes es un hallazgo con una importante relevancia clínica, dada la controversia actual (mencionada en la introducción) sobre si la ECP de NST pudiese ser una opción terapéutica válida en estos pacientes, o por el contrario desencadenar dicha complicación en pacientes predispuestos a su desarrollo. Este hallazgo por tanto, requiere de más estudios para investigar si la estimulación de NST derecho o izquierdo tiene distinto efecto en la impulsividad de pacientes con EP con y sin TCI

durante la cirugía y abre una puerta a diferentes configuraciones de estimulación en el NST de cara al tratamiento de estos pacientes.

Al estudiar (en el segundo trabajo) la dinámica de la CF en reposo en pacientes con EP-TCI, mediante una metodología novedosa que nos permite capturar los cambios temporales de la CF, vemos que estos pacientes, en comparación con pacientes EP sin TCI y con los CS, permanecen anclados a lo largo del tiempo a un patrón de configuración cerebral caracterizado por fuertes conexiones intra-red sobre todo en lo que respecta al córtex temporal, frontoinsular y cingulado, todos ellos áreas clave de la red funcional de saliencia. Al poner estos datos en relación a los resultados previos, podemos observar que la alteración local de áreas relacionadas con la relación estímulo-respuesta y con el aprendizaje adaptativo de recompensa se extiende a la alteración de las redes de conectividad en las que están implicadas, provocando una reorganización de las interconexiones regionales (Fornito et al., 2015). Esta evidencia de la propagación de la disfunción desde una concepción regional hasta la afectación de las conexiones a regiones cerebrales distantes se ha demostrado en otras enfermedades neurodegenerativas pero nunca antes en pacientes con EP y TCI (Sala and Perani, 2019). De esta manera, el aumento de conectividad local en detrimento de la conectividad a larga distancia de áreas hipometabólicas traduce un proceso patológico subyacente común que afecta, en este caso a áreas del sistema mesocorticolímbico. Estas características resultan específicas de pacientes con EP y TCI ya que las alteraciones descritas en pacientes con EP muestran una hipoconectividad local y global (Sala et al., 2017). Al estudiar la dinámica de dichos patrones de conectividad en estos pacientes, investigación realizada por primera vez en este trabajo, se observa que sus propiedades temporales, en concreto el mantenimiento de estos pacientes en un estado en el que predominan las conexiones locales en detrimento de las conexiones a larga distancia, (Pievani et al., 2014) se asoció de manera específica, tanto al grado de impulsividad, como también a una personalidad con una elevada tendencia a la búsqueda de novedad, sugiriendo una contribución de las mencionadas anomalías funcionales a estos rasgos. Este hallazgo requeriría de una mayor investigación pudiendo contribuir al desarrollo de biomarcadores de imagen en pacientes con EP predispuestos a

padecer esta complicación. Además, al analizar las propiedades de organización de estas conexiones mediante el análisis de grafos, los pacientes con EP-TCI también exhiben un aumento de la eficiencia local en las áreas previamente mencionadas pertenecientes a la red de saliencia. Estos hallazgos plantean el hecho de que en estos pacientes tiene lugar una reorganización funcional cerebral donde las regiones responsables de la evaluación de la recompensa adquieren un papel predominante frente a otros procesos neurocognitivos, mostrando potenciales contribuciones del análisis de la dFC en la fisiopatología del TCI en la EP y en el potencial desarrollo de biomarcadores de imagen en esta patología.

En resumen, dada la complejidad y el aspecto multidimensional de la fisiopatología del TCI en la EP en la tesis actual se han combinado varias aproximaciones de neuroimagen: se ha realizado inicialmente un estudio de la denervación dopaminérgica estriatal, mostrando en estos pacientes una denervación dopaminérgica en VS característica paralela a la gravedad de su sintomatología y su asociación directa con una disminución de metabolismo cerebral en áreas pertenecientes al sistema mesocorticolímbico en reposo. Además se ha estudiado por primera vez la dinámica de la conectividad funcional también en reposo, en la que se aprecia que las alteraciones de estos pacientes exceden una disfunción en regiones cerebrales localizadas y se extienden a nivel de la comunicación entre redes, presentando una tendencia a mostrar un aumento de la conectividad funcional a nivel local en áreas concretas que intervienen en la evaluación del estímulo a expensas de una tendencia a reducir la conectividad a larga distancia. Este aumento del mantenimiento en este patrón de conectividad concreto, se asocia en estos pacientes tanto al aumento de impulsividad como a la mayor búsqueda de novedad como rasgo de personalidad del sujeto. De la misma manera, el estudio de las propiedades topológicas de estas alteraciones en la conectividad de estos pacientes nos muestra una elevada eficiencia local en la comunicación entre estas áreas. Estos resultados nos muestran patrones específicos de estos pacientes en reposo, tanto a nivel molecular como de RMf, que se hacen más patentes conforme se acentúa la gravedad del TCI, los cuales podrían plantearse como biomarcadores de imagen de

pacientes expuestos al desarrollo de esta complicación. Por último, al enfrentar a estos sujetos a una tarea de toma de decisiones y control inhibitorio, se aprecia una mayor activación de las áreas implicadas tanto en procesos de recompensa como de inhibición. Esto puede traducir la disfunción regional evidenciada previamente en el estudio metabólico desde la otra cara de la moneda, en la que se apreciaría un aumento de activación como reflejo de un posible mecanismo compensatorio para evitar elecciones de riesgo. Además en estos pacientes se constata una respuesta de activación más precoz, que podría ser el reflejo de la predicción inicial de errores y la asignación de relevancia que precede a la toma de decisiones. Hay que destacar, que en esta tesis se enfatiza el VS como estructura clave que lleva a la disfunción de otras áreas pertenecientes al circuito mesocorticolímbico en paralelo a un aumento del desarrollo y gravedad del TCI en pacientes con EP. Además, se describe por primera vez la implicación del NST derecho en una tarea de impulsividad cognitiva y la exclusividad de esta implicación en pacientes con EP y TCI, lo cual podría tener relevancia clínica en el marco terapéutico de la modulación conductual mediante ECP del NST.

VII. Conclusiones

1. Los pacientes con EP-TCI muestran mayor denervación dopaminérgica en el estriado ventral, que se correlaciona con la gravedad del TCI.
2. Esta denervación dopaminérgica en el estriado ventral podría predisponer a anomalías funcionales en el circuito de recompensa en pacientes con EP bajo tratamiento dopaminérgico.
3. La denervación dopaminérgica en el estriado ventral se asocia a un déficit metabólico en varias regiones corticales pertenecientes a los circuitos mesolímbico y mesocortical (córtex prefrontal anterior, corteza cingulada anterior, córtex entorrinal, área motora suplementaria...) indicando una disfunción en áreas implicadas los procesos de evaluación de recompensa, atribución de saliencia y control inhibitorio
4. Los pacientes con EP y TCI muestran un déficit en la realización de tareas de función ejecutiva y atencionales que se asociaron con mayor denervación dopaminérgica en el núcleo caudado, así como en tareas de interferencia, asociadas a procesos de control inhibitorio que se asoció mayor denervación en el estriado ventral.
5. Los pacientes con EP-TCI presentan más ansiedad que se asoció con mayor denervación dopaminérgica en el núcleo caudado.
6. Existe una relación entre la pérdida dopaminérgica en los distintos territorios funcionales del estriado y los trastornos de la EP (cognitivo, límbico etc) en los pacientes con TCI, remarcando la necesidad de un estudio integral e individualizado en cada sujeto con EP y TCI y abriendo la puerta a modulaciones de la actividad en los distintos territorios para un tratamiento específicos de síntomas.
7. Se ha estudiado por primera vez la conectividad funcional dinámica en reposo en pacientes de EP con TCI objetivando un aumento de permanencia

específico en un patrón de configuración cerebral, caracterizado por fuertes conexiones intra-red predominantemente en áreas clave de la red funcional de saliencia.

8. Esta reorganización de la actividad cerebral en estos pacientes refleja la recurrencia del procesamiento cognitivo en una red local solapada con el circuito límbico, pudiendo provocar una modulación ineficiente de la misma, conduciendo a un procesamiento incorrecto del aprendizaje, la toma de decisiones y la evaluación de la recompensa.
9. El incremento en pacientes con EP y TCI de la eficiencia local en áreas correspondientes al circuito de saliencia y solapadas con el sistema límbico (corteza cingulada, córtex frontoinsular y temporal), confirma una reorganización cerebral donde las regiones responsables de la evaluación de la recompensa adquieren un papel principal priorizando la transmisión de una información específica por encima de otros procesos neurocognitivos.
10. Estas alteraciones de la conectividad funcional dinámica son mayores cuanto más grave es el TCI, pero también cuanto mayor es la personalidad de búsqueda de novedad, lo que indica que puede ser un marcador de un rasgo de personalidad predisponente al TCI, por lo que los estudios de conectividad funcional dinámica podrían usarse en la detección de pacientes con EP con mayor riesgo de TCI.
11. Los pacientes con EP-TCI a pesar de no presentar diferencias significativas en los resultados conductuales de la tarea de juego de Iowa, presentan importantes diferencias a nivel de activación funcional regional y en términos de conectividad funcional.
12. Los pacientes con EP-TCI muestran mayor activación en regiones funcionalmente asociadas con el procesamiento de recompensa (estriado

ventral) y el control inhibitorio (giro frontal inferior derecho) al enfrentarse a pérdidas

13. Los pacientes con EP-TCI muestran picos de activación más precoces en áreas de monitorización de conflicto (tales como la ínsula o el estriado ventral) en pacientes con EP y TCI al hacer frente a pérdidas, lo que podría traducir un procesamiento aberrante de estos sujetos en la predicción inicial de errores y la asignación de relevancia que precede a la toma de decisiones.

14. En estos pacientes el estriado ventral derecho aparece como un nodo crítico orquestando la mayor activación de regiones frontales derechas de control inhibitorio a la hora de enfrentar penalizaciones, sirviendo como puente de comunicación entre el sistema de recompensa y las áreas de control cognitivo. Por tanto, se identifica el estriado ventral como una estructura clave que lleva a la disfunción de otras áreas pertenecientes al circuito mesocorticolímbico en paralelo a un aumento del desarrollo y gravedad del TCI en pacientes con EP.

15. Se describe por primera vez la implicación directa del núcleo subtalámico derecho en la impulsividad de elección/no-motora y la exclusividad de esta implicación en pacientes con EP y TCI. Este hallazgo abre la puerta al estudio de nuevas opciones terapéuticas como la investigación de diferentes configuraciones en la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico.

VIII. Bibliografia

- Aalto, S., Hirvonen, J., Kajander, J., Scheinin, H., Någren, K., Vilkkman, H., Gustafsson, L., Syvälahti, E., and Hietala, J. (2002). Ketamine does not decrease striatal dopamine D2 receptor binding in man. *Psychopharmacology (Berl.)* 164, 401–406.
- Achard, S., and Bullmore, E. (2007). Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS Comput. Biol.* 3, e17.
- Ahlskog, J.E., and Muentner, M.D. (2001). Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 16, 448–458.
- Albin, R.L., Young, A.B., and Penney, J.B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 12, 366–375.
- Alexander, G.E., DeLong, M.R., and Strick, P.L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 9, 357–381.
- Allen, E.A., Erhardt, E.B., Damaraju, E., Gruner, W., Segall, J.M., Silva, R.F., Havlicek, M., Rachakonda, S., Fries, J., Kalyanam, R., et al. (2011). A baseline for the multivariate comparison of resting-state networks. *Front. Syst. Neurosci.* 5, 2.
- Allen, E.A., Damaraju, E., Plis, S.M., Erhardt, E.B., Eichele, T., and Calhoun, V.D. (2014). Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 24, 663–676.
- Alonso-Frech, F., Zamarbide, I., Alegre, M., Rodríguez-Oroz, M.C., Guridi, J., Manrique, M., Valencia, M., Artieda, J., and Obeso, J.A. (2006). Slow oscillatory activity and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Brain J. Neurol.* 129, 1748–1757.
- Amalric, M., and Koob, G.F. (1993). Functionally selective neurochemical afferents and efferents of the mesocorticolimbic and nigrostriatal dopamine system. *Prog. Brain Res.* 99, 209–226.
- Amami, P., Dekker, I., Piacentini, S., Ferré, F., Romito, L.M., Franzini, A., Foncke, E.M.J., and Albanese, A. (2015). Impulse control behaviours in patients with Parkinson's disease after subthalamic deep brain stimulation: de novo cases and 3-year follow-up. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 86, 562–564.
- Andrews, C.J., Burke, D., and Lance, J.W. (1972). The response to muscle stretch and shortening in Parkinsonian rigidity. *Brain J. Neurol.* 95, 795–812.
- Antonelli, F., Ko, J.H., Miyasaki, J., Lang, A.E., Houle, S., Valzania, F., Ray, N.J., and Strafella, A.P. (2014). Dopamine-agonists and impulsivity in Parkinson's disease: Impulsive choices vs. impulsive actions: Dopamine-Agonists and Impulsivity in PD. *Hum. Brain Mapp.* 35, 2499–2506.
- Antonini, A., Chaudhuri, K.R., Boroojerdi, B., Asgharnejad, M., Bauer, L., Grieger, F., and Weintraub, D. (2016). Impulse control disorder related behaviours during long-term rotigotine treatment: a post hoc analysis. *Eur. J. Neurol.* 23, 1556–1565.
- Antonini, A., Barone, P., Bonuccelli, U., Annoni, K., Asgharnejad, M., and Stanzione, P. (2017). ICARUS study: prevalence and clinical features of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 88, 317–324.

Aracil-Bolaños, I., and Strafella, A.P. (2016). Molecular imaging and neural networks in impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* *22*, S101–S105.

Ardouin, C., Voon, V., Worbe, Y., Abouazar, N., Czernecki, V., Hosseini, H., Pelissolo, A., Moro, E., Lhommée, E., Lang, A.E., et al. (2006). Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov. Disord.* *21*, 1941–1946.

Ardouin, C., Chéreau, I., Llorca, P.-M., Lhommée, E., Durif, F., Pollak, P., Krack, P., and groupe évaluation comportementale de la maladie de Parkinson (2009). [Assessment of hyper- and hypodopaminergic behaviors in Parkinson's disease]. *Rev. Neurol. (Paris)* *165*, 845–856.

Aron, A.R., and Poldrack, R.A. (2006). Cortical and subcortical contributions to Stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *26*, 2424–2433.

Aron, A.R., Behrens, T.E., Smith, S., Frank, M.J., and Poldrack, R.A. (2007). Triangulating a Cognitive Control Network Using Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Functional MRI. *J. Neurosci.* *27*, 3743–3752.

Baig, F., Kelly, M.J., Lawton, M.A., Ruffmann, C., Rolinski, M., Klein, J.C., Barber, T., Lo, C., Ben-Shlomo, Y., Okai, D., et al. (2019). Impulse control disorders in Parkinson and RBD: A longitudinal study of severity. *Neurology*.

Ballanger, B., van Eimeren, T., Moro, E., Lozano, A.M., Hamani, C., Boulinguez, P., Pellecchia, G., Houle, S., Poon, Y.Y., Lang, A.E., et al. (2009). Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity: Release your horses. *Ann. Neurol.* *66*, 817–824.

Bandini, F., Primavera, A., Pizzorno, M., and Cocito, L. (2007). Using STN DBS and medication reduction as a strategy to treat pathological gambling in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* *13*, 369–371.

Barbosa, P.M., Grippe, T., Lees, A.J., O'Sullivan, S., Djamshidian, A., and Warner, T.T. (2017). Compulsive sexual behaviour in Parkinson's disease is associated with higher doses of levodopa. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*.

Bar-Gad, I., Havazelet-Heimer, G., Goldberg, J.A., Ruppin, E., and Bergman, H. (2000). Reinforcement-driven dimensionality reduction—a model for information processing in the basal ganglia. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* *11*, 305–320.

Barkus, E., Morrison, P.D., Vuletic, D., Dickson, J.C., Ell, P.J., Pilowsky, L.S., Brenneisen, R., Holt, D.W., Powell, J., Kapur, S., et al. (2011). Does intravenous Δ^9 -tetrahydrocannabinol increase dopamine release? A SPET study. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* *25*, 1462–1468.

Baron, R.M., and Kenny, D.A. (1986). The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J. Pers. Soc. Psychol.* *51*, 1173–1182.

Barone, P., Antonini, A., Colosimo, C., Marconi, R., Morgante, L., Avarello, T.P., Bottacchi, E., Cannas, A., Ceravolo, G., Ceravolo, R., et al. (2009). The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *24*, 1641–1649.

- Bastiaens, J., Dorfman, B.J., Christos, P.J., and Nirenberg, M.J. (2013). Prospective cohort study of impulse control disorders in Parkinson's disease: ICD Risk Factors in PD. *Mov. Disord.* 28, 327–333.
- Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H., and Anderson, S.W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50, 7–15.
- Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A.R., and Lee, G.P. (1999). Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 19, 5473–5481.
- Bechara, A., Damasio, H., and Damasio, A.R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 10, 295–307.
- Beck, A., Schlagenhaut, F., Wüstenberg, T., Hein, J., Kienast, T., Kahnt, T., Schmack, K., Hägele, C., Knutson, B., Heinz, A., et al. (2009). Ventral striatal activation during reward anticipation correlates with impulsivity in alcoholics. *Biol. Psychiatry* 66, 734–742.
- Behan, B., Stone, A., and Garavan, H. (2015). Right prefrontal and ventral striatum interactions underlying impulsive choice and impulsive responding. *Hum. Brain Mapp.* 36, 187–198.
- Belin, D., and Everitt, B.J. (2008). Cocaine seeking habits depend upon dopamine-dependent serial connectivity linking the ventral with the dorsal striatum. *Neuron* 57, 432–441.
- Bell, A.J., and Sejnowski, T.J. (1995). An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Comput.* 7, 1129–1159.
- Beninger, R.J. (1983). The role of dopamine in locomotor activity and learning. *Brain Res.* 287, 173–196.
- Benito-León, J., Bermejo-Pareja, F., Morales-González, J.M., Porta-Etessam, J., Trincado, R., Vega, S., Louis, E.D., and Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group (2004). Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology* 62, 734–741.
- Bentivoglio, A.R., Baldonero, E., Ricciardi, L., De Nigris, F., and Daniele, A. (2013). Neuropsychological features of patients with Parkinson's disease and impulse control disorders. *Neurol. Sci.* 34, 1207–1213.
- Bermejo, P.E. (2008). Topiramate in managing impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 14, 448–449.
- Bermejo, P.E., Ruiz-Huete, C., and Anciones, B. (2010). Zonisamide in managing impulse control disorders in Parkinson's disease. *J. Neurol.* 257, 1682–1685.
- Bernheimer, H., Birkmayer, W., Hornykiewicz, O., Jellinger, K., and Seitelberger, F. (1973). Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J. Neurol. Sci.* 20, 415–455.
- Berridge, K.C., and Robinson, T.E. (2016). Liking, wanting, and the incentive-sensitization theory of addiction. *Am. Psychol.* 71, 670–679.

Bevan, M.D., Clarke, N.P., and Bolam, J.P. (1997). Synaptic integration of functionally diverse pallidal information in the entopeduncular nucleus and subthalamic nucleus in the rat. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *17*, 308–324.

Bharmal, A., Lu, C., Quickfall, J., Crockford, D., and Suchowersky, O. (2010). Outcomes of patients with Parkinson disease and pathological gambling. *Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol.* *37*, 473–477.

Biars, J.W., Johnson, N.L., Nespeca, M., Busch, R.M., Kubu, C.S., and Floden, D.P. (2018). Iowa Gambling Task Performance in Parkinson Disease Patients with Impulse Control Disorders. *Arch. Clin. Neuropsychol. Off. J. Natl. Acad. Neuropsychol.*

Birkmayer, W., and Hornykiewicz, O. (1961). [The L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA)-effect in Parkinson-akinesia]. *Wien. Klin. Wochenschr.* *73*, 787–788.

Biundo, R., Formento-Dojot, P., Facchini, S., Vallelunga, A., Ghezzi, L., Foscolo, L., Meneghello, F., and Antonini, A. (2011). Brain volume changes in Parkinson's disease and their relationship with cognitive and behavioural abnormalities. *J. Neurol. Sci.* *310*, 64–69.

Biundo, R., Weis, L., Facchini, S., Formento-Dojot, P., Vallelunga, A., Pilleri, M., Weintraub, D., and Antonini, A. (2015). Patterns of cortical thickness associated with impulse control disorders in Parkinson's disease: NEUROANATOMICAL CORRELATES OF ICDS IN PD. *Mov. Disord.* *30*, 688–695.

Bódi, N., Kéri, S., Nagy, H., Moustafa, A., Myers, C.E., Daw, N., Dibó, G., Takáts, A., Bereczki, D., and Gluck, M.A. (2009). Reward-learning and the novelty-seeking personality: a between- and within-subjects study of the effects of dopamine agonists on young Parkinson's patients. *Brain J. Neurol.* *132*, 2385–2395.

Boeve, B.F., Silber, M.H., Ferman, T.J., Lucas, J.A., and Parisi, J.E. (2001). Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *16*, 622–630.

Bohnen, N.I., Koeppe, R.A., Minoshima, S., Giordani, B., Albin, R.L., Frey, K.A., and Kuhl, D.E. (2011). Cerebral glucose metabolic features of Parkinson disease and incident dementia: longitudinal study. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* *52*, 848–855.

Boileau, I., Guttman, M., Rusjan, P., Adams, J.R., Houle, S., Tong, J., Hornykiewicz, O., Furukawa, Y., Wilson, A.A., Kapur, S., et al. (2009). Decreased binding of the D3 dopamine receptor-preferring ligand [¹¹C]-(+)-PHNO in drug-naïve Parkinson's disease. *Brain* *132*, 1366–1375.

Boileau, I., Payer, D., Chugani, B., Lobo, D., Behzadi, A., Rusjan, P.M., Houle, S., Wilson, A.A., Warsh, J., Kish, S.J., et al. (2013). The D_{2/3} dopamine receptor in pathological gambling: a positron emission tomography study with [¹¹C]-(+)-propyl-hexahydro-naphtho-oxazin and [¹¹C]raclopride: D_{2/3} receptors in pathological gambling. *Addiction* *108*, 953–963.

Boileau, I., Payer, D., Chugani, B., Lobo, D.S.S., Houle, S., Wilson, A.A., Warsh, J., Kish, S.J., and Zack, M. (2014). In vivo evidence for greater amphetamine-induced dopamine release in pathological gambling: a positron emission tomography study with [(11)C]-(+)-PHNO. *Mol. Psychiatry* *19*, 1305–1313.

- Boller, J.K., Barbe, M.T., Pauls, K.A.M., Reck, C., Brand, M., Maier, F., Fink, G.R., Timmermann, L., and Kalbe, E. (2014). Decision-making under risk is improved by both dopaminergic medication and subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 254, 70–77.
- Braak, H., and Del Tredici, K. (2008). Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology* 70, 1916–1925.
- Braak, H., Sandmann-Keil, D., Gai, W., and Braak, E. (1999). Extensive axonal Lewy neurites in Parkinson's disease: a novel pathological feature revealed by alpha-synuclein immunocytochemistry. *Neurosci. Lett.* 265, 67–69.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R.A.I., Jansen Steur, E.N.H., and Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* 24, 197–211.
- Brandt, J., Rogerson, M., Al-Joudi, H., Reckess, G., Shpritz, B., Umeh, C.C., Aljehani, N., Mills, K., and Mari, Z. (2015). Betting on DBS: Effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation on risk taking and decision making in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychology* 29, 622–631.
- Brett, M., Anton, J.-L., Valabregue, R. and Poline, J.-B. Region of Interest Analysis Using the MarsBar Toolbox for SPM 99. *NeuroImage* 16, 497.
- Brewer, J.A., and Potenza, M.N. (2008). The neurobiology and genetics of impulse control disorders: relationships to drug addictions. *Biochem. Pharmacol.* 75, 63–75.
- Broen, M., Duits, A., Visser-Vandewalle, V., Temel, Y., and Winogrodzka, A. (2011). Impulse control and related disorders in Parkinson's disease patients treated with bilateral subthalamic nucleus stimulation: a review. *Parkinsonism Relat. Disord.* 17, 413–417.
- Broen, M.P.G., Narayan, N.E., Kuijf, M.L., Dissanayaka, N.N.W., and Leentjens, A.F.G. (2016). Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 31, 1125–1133.
- Broussolle, E., Krack, P., Thobois, S., Xie-Brustolin, J., Pollak, P., and Goetz, C.G. (2007). Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 22, 909–914.
- Brown, W.D., Taylor, M.D., Roberts, A.D., Oakes, T.R., Schueller, M.J., Holden, J.E., Malischke, L.M., DeJesus, O.T., and Nickles, R.J. (1999). FluoroDOPA PET shows the nondopaminergic as well as dopaminergic destinations of levodopa. *Neurology* 53, 1212–1218.
- Buckholtz, J.W., Treadway, M.T., Cowan, R.L., Woodward, N.D., Li, R., Ansari, M.S., Baldwin, R.M., Schwartzman, A.N., Shelby, E.S., Smith, C.E., et al. (2010). Dopaminergic Network Differences in Human Impulsivity. *Science* 329, 532–532.
- Calderon, J., Perry, R.J., Erzinclioglu, S.W., Berrios, G.E., Dening, T.R., and Hodges, J.R. (2001). Perception, attention, and working memory are disproportionately impaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 70, 157–164.
- Callesen, M.B., Scheel-Krüger, J., Kringelbach, M.L., and Møller, A. (2013). A systematic review of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J. Park. Dis.* 3, 105–138.

- Callesen, M.B., Weintraub, D., Damholdt, M.F., and Møller, A. (2014). Impulsive and compulsive behaviors among Danish patients with Parkinson's disease: prevalence, depression, and personality. *Parkinsonism Relat. Disord.* 20, 22–26.
- Canu, E., Agosta, F., Markovic, V., Petrovic, I., Stankovic, I., Imperiale, F., Stojkovic, T., Copetti, M., Kostic, V.S., and Filippi, M. (2017). White matter tract alterations in Parkinson's disease patients with punding. *Parkinsonism Relat. Disord.* 43, 85–91.
- Cardinal, R.N., Parkinson, J.A., Hall, J., and Everitt, B.J. (2002). Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 26, 321–352.
- Carriere, N., Lopes, R., Defebvre, L., Delmaire, C., and Dujardin, K. (2015). Impaired corticostriatal connectivity in impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology* 84, 2116–2123.
- Castrioto, A., Thobois, S., Carnicella, S., Maillet, A., and Krack, P. (2016). Emotional manifestations of PD: Neurobiological basis. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 31, 1103–1113.
- Catalán, M.J., de Pablo-Fernández, E., Villanueva, C., Fernández-Diez, S., Lapeña-Montero, T., García-Ramos, R., and López-Valdés, E. (2013). Levodopa infusion improves impulsivity and dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 28, 2007–2010.
- Catalán, M.J., Antonini, A., Calopa, M., Băjenaru, O., de Fábregues, O., Mínguez-Castellanos, A., Odin, P., García-Moreno, J.M., Pedersen, S.W., Pirtošek, Z., et al. (2017). Can suitable candidates for levodopa/carbidopa intestinal gel therapy be identified using current evidence? *ENeurologicalSci* 8, 44–53.
- Catalan, M.J., Molina-Arjona, J.A., Mir, P., Cubo, E., Arbelo, J.M., Martinez-Martin, P., and EDIS Study Group (2018). Improvement of impulse control disorders associated with levodopa-carbidopa intestinal gel treatment in advanced Parkinson's disease. *J. Neurol.* 265, 1279–1287.
- Cerasa, A., Salzone, M., Nigro, S., Chiriaco, C., Donzuso, G., Bosco, D., Vasta, R., and Quattrone, A. (2014). Cortical volume and folding abnormalities in Parkinson's disease patients with pathological gambling. *Parkinsonism Relat. Disord.* 20, 1209–1214.
- Chase, T.N., Mouradian, M.M., Fabbrini, G., and Juncos, J.L. (1988). Pathogenetic studies of motor fluctuations in Parkinson's disease. *J. Neural Transm. Suppl.* 27, 3–10.
- Chaudhuri, K.R., Odin, P., Antonini, A., and Martinez-Martin, P. (2011). Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism Relat. Disord.* 17, 717–723.
- Chen, H., Zhang, S.M., Schwarzschild, M.A., Hernán, M.A., and Ascherio, A. (2006). Survival of Parkinson's disease patients in a large prospective cohort of male health professionals. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 21, 1002–1007.
- Chen, H.-J., Chen, Q.-F., Liu, J., and Shi, H.-B. (2016). Aberrant salience network and its functional coupling with default and executive networks in minimal hepatic encephalopathy: a resting-state fMRI study. *Sci. Rep.* 6, 27092.

- Chiang, H.-L., Huang, Y.-S., Chen, S.-T., and Wu, Y.-R. (2012). Are there ethnic differences in impulsive/compulsive behaviors in Parkinson's disease? *Eur. J. Neurol.* *19*, 494–500.
- Cho, Z.-H., Min, H.-K., Oh, S.-H., Han, J.-Y., Park, C.-W., Chi, J.-G., Kim, Y.-B., Paek, S.H., Lozano, A.M., and Lee, K.H. (2010). Direct visualization of deep brain stimulation targets in Parkinson disease with the use of 7-tesla magnetic resonance imaging. *J. Neurosurg.* *113*, 639–647.
- Christenson, G.A., Faber, R.J., de Zwaan, M., Raymond, N.C., Specker, S.M., Ekern, M.D., Mackenzie, T.B., Crosby, R.D., Crow, S.J., and Eckert, E.D. (1994). Compulsive buying: descriptive characteristics and psychiatric comorbidity. *J. Clin. Psychiatry* *55*, 5–11.
- Cilia, R., Siri, C., Marotta, G., Isaias, I.U., De Gaspari, D., Canesi, M., Pezzoli, G., and Antonini, A. (2008). Functional abnormalities underlying pathological gambling in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* *65*, 1604–1611.
- Cilia, R., Ko, J.H., Cho, S.S., van Eimeren, T., Marotta, G., Pellecchia, G., Pezzoli, G., Antonini, A., and Strafella, A.P. (2010). Reduced dopamine transporter density in the ventral striatum of patients with Parkinson's disease and pathological gambling. *Neurobiol. Dis.* *39*, 98–104.
- Cilia, R., Cho, S.S., van Eimeren, T., Marotta, G., Siri, C., Ko, J.H., Pellecchia, G., Pezzoli, G., Antonini, A., and Strafella, A.P. (2011). Pathological gambling in patients with Parkinson's disease is associated with fronto-striatal disconnection: A path modeling analysis. *Mov. Disord.* *26*, 225–233.
- Cilia, R., Siri, C., Canesi, M., Zecchinelli, A.L., De Gaspari, D., Natuzzi, F., Tesei, S., Meucci, N., Mariani, C.B., Sacilotto, G., et al. (2014). Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: from clinical and neuropsychological characterisation to management and long-term outcome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* *85*, 311–318.
- Claassen, D.O., van den Wildenberg, W.P.M., Ridderinkhof, K.R., Jessup, C.K., Harrison, M.B., Wooten, G.F., and Wylie, S.A. (2011). The risky business of dopamine agonists in Parkinson disease and impulse control disorders. *Behav. Neurosci.* *125*, 492–500.
- Cloninger, C.R., and Svrakic, D.M. (1994). *The Temperament and Character Inventory (TCI): A Guide to Its Development and Use* (Center for Psychobiology of Personality, Washington University).
- Cocosco CA, Kollokian V, Kwan RKS, Evans AC (1997). Brainweb: online interface to a 3D MRI simulated brain database. *Neuroimage Proc HBM'97* *5* (4), S425.
- Comings, D.E., and Blum, K. (2000). Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog. Brain Res.* *126*, 325–341.
- Comtat, C., Kinahan, P.E., Fessler, J.A., Beyer, T., Townsend, D.W., Defrise, M., and Michel, C. (2002). Clinically feasible reconstruction of 3D whole-body PET/CT data using blurred anatomical labels. *Phys. Med. Biol.* *47*, 1–20.
- Connolly, C.G., Foxe, J.J., Nierenberg, J., Shpaner, M., and Garavan, H. (2012). The neurobiology of cognitive control in successful cocaine abstinence. *Drug Alcohol Depend.* *121*, 45–53.
- Contreras-Rodríguez, O., Albein-Urios, N., Perales, J.C., Martínez-Gonzalez, J.M., Vilar-López, R., Fernández-Serrano, M.J., Lozano-Rojas, O., and Verdejo-García, A. (2015). Cocaine-specific

neuroplasticity in the ventral striatum network is linked to delay discounting and drug relapse. *Addict. Abingdon Engl.* *110*, 1953–1962.

Cools, R., Altamirano, L., and D'Esposito, M. (2006). Reversal learning in Parkinson's disease depends on medication status and outcome valence. *Neuropsychologia* *44*, 1663–1673.

Cormier-Dequaire, F., Bekadar, S., Anheim, M., Lebbah, S., Pelissolo, A., Krack, P., Lacomblez, L., Lhommée, E., Castrioto, A., Azulay, J.-P., et al. (2018). Suggestive association between OPRM1 and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*

Cotzias, G.C., Papavasiliou, P.S., and Gellene, R. (1968). Experimental treatment of parkinsonism with L-Dopa. *Neurology* *18*, 276–277.

Cowlshaw, S., Merkouris, S., Dowling, N., Anderson, C., Jackson, A., and Thomas, S. (2012). Psychological therapies for pathological and problem gambling. *Cochrane Database Syst. Rev.* *11*, CD008937.

Criscuolo, C., Volpe, G., De Rosa, A., Varrone, A., Marongiu, R., Mancini, P., Salvatore, E., Dallapiccola, B., Filla, A., Valente, E.M., et al. (2006). PINK1 homozygous W437X mutation in a patient with apparent dominant transmission of parkinsonism. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *21*, 1265–1267.

Crossman, A.R. (1987). Primate models of dyskinesia: the experimental approach to the study of basal ganglia-related involuntary movement disorders. *Neuroscience* *21*, 1–40.

Cunnington, A.-L., White, L., and Hood, K. (2012). Identification of possible risk factors for the development of dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* *18*, 1051–1052.

Dagher, A., and Robbins, T.W. (2009). Personality, Addiction, Dopamine: Insights from Parkinson's Disease. *Neuron* *61*, 502–510.

Damaraju, E., Allen, E.A., Belger, A., Ford, J.M., McEwen, S., Mathalon, D.H., Mueller, B.A., Pearlson, G.D., Potkin, S.G., Preda, A., et al. (2014). Dynamic functional connectivity analysis reveals transient states of dysconnectivity in schizophrenia. *NeuroImage Clin.* *5*, 298–308.

Damasio, A.R. (1996). The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* *351*, 1413–1420.

Damier, P., Hirsch, E.C., Agid, Y., and Graybiel, A.M. (1999). The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain J. Neurol.* *122 (Pt 8)*, 1437–1448.

Daniel, S.E., and Lees, A.J. (1993). Parkinson's Disease Society Brain Bank, London: overview and research. *J. Neural Transm. Suppl.* *39*, 165–172.

Dannon, P.N., Lowengrub, K., Musin, E., Gonopolski, Y., and Kotler, M. (2005). Sustained-release bupropion versus naltrexone in the treatment of pathological gambling: a preliminary blind-rater study. *J. Clin. Psychopharmacol.* *25*, 593–596.

- De Micco, R., Russo, A., Tedeschi, G., and Tessitore, A. (2018). Impulse Control Behaviors in Parkinson's Disease: Drugs or Disease? Contribution From Imaging Studies. *Front. Neurol.* *9*, 893.
- Denier, N., Gerber, H., Vogel, M., Klarhöfer, M., Riecher-Rössler, A., Wiesbeck, G.A., Lang, U.E., Borgwardt, S., and Walter, M. (2013). Reduction in cerebral perfusion after heroin administration: a resting state arterial spin labeling study. *PLoS One* *8*, e71461.
- Deuschl, G., Schade-Brittinger, C., Krack, P., Volkmann, J., Schäfer, H., Bötzel, K., Daniels, C., Deuschländer, A., Dillmann, U., Eisner, W., et al. (2006). A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* *355*, 896–908.
- Di Chiara, G. (1998). A motivational learning hypothesis of the role of mesolimbic dopamine in compulsive drug use. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* *12*, 54–67.
- Dickson, D.W., Braak, H., Duda, J.E., Duyckaerts, C., Gasser, T., Halliday, G.M., Hardy, J., Leverenz, J.B., Del Tredici, K., Wszolek, Z.K., et al. (2009). Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol.* *8*, 1150–1157.
- Diem-Zangerl, A., Seppi, K., Wenning, G.K., Trinka, E., Ransmayr, G., Oberaigner, W., and Poewe, W. (2009). Mortality in Parkinson's disease: a 20-year follow-up study. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *24*, 819–825.
- Díez-Cirarda, M., Strafella, A.P., Kim, J., Peña, J., Ojeda, N., Cabrera-Zubizarreta, A., and Ibarretxe-Bilbao, N. (2018). Dynamic functional connectivity in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment and normal cognition. *NeuroImage Clin.* *17*, 847–855.
- Dijkstra, A.A., Voorn, P., Berendse, H.W., Groenewegen, H.J., Netherlands Brain Bank, Rozemuller, A.J.M., and van de Berg, W.D.J. (2014). Stage-dependent nigral neuronal loss in incidental Lewy body and Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *29*, 1244–1251.
- Djaldetti, R., Lev, N., and Melamed, E. (2009). Lesions outside the CNS in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *24*, 793–800.
- Djamshidian, A., Jha, A., O'Sullivan, S.S., Silveira-Moriyama, L., Jacobson, C., Brown, P., Lees, A., and Averbeck, B.B. (2010). Risk and learning in impulsive and nonimpulsive patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* *25*, 2203–2210.
- Djamshidian, A., O'Sullivan, S.S., Lees, A., and Averbeck, B.B. (2011). Stroop test performance in impulsive and non impulsive patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* *17*, 212–214.
- Djamshidian, A., O'Sullivan, S.S., Sanotsky, Y., Sharman, S., Matviyenko, Y., Foltynie, T., Michalczuk, R., Aviles-Olmos, I., Fedoryshyn, L., Doherty, K.M., et al. (2012). Decision making, impulsivity, and addictions: Do Parkinson's disease patients jump to conclusions? *Mov. Disord.* *27*, 1137–1145.
- Dolan, R.J. (2007). The human amygdala and orbital prefrontal cortex in behavioural regulation. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* *362*, 787–799.
- Doshi, P., and Bhargava, P. (2008). Hypersexuality following subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Neurol. India* *56*, 474–476.

Doty, R.L. (2008). The olfactory vector hypothesis of neurodegenerative disease: is it viable? *Ann. Neurol.* *63*, 7–15.

Draganski, B., Kherif, F., Klöppel, S., Cook, P.A., Alexander, D.C., Parker, G.J.M., Deichmann, R., Ashburner, J., and Frackowiak, R.S.J. (2008). Evidence for segregated and integrative connectivity patterns in the human Basal Ganglia. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *28*, 7143–7152.

Dreher, J.-C., Kohn, P., Kolachana, B., Weinberger, D.R., and Berman, K.F. (2009). Variation in dopamine genes influences responsivity of the human reward system. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *106*, 617–622.

Driver, J.A., Logroscino, G., Gaziano, J.M., and Kurth, T. (2009). Incidence and remaining lifetime risk of Parkinson disease in advanced age. *Neurology* *72*, 432–438.

Driver-Dunckley, E., Samanta, J., and Stacy, M. (2003). Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Neurology* *61*, 422–423.

Duncan, G.W., Khoo, T.K., Yarnall, A.J., O'Brien, J.T., Coleman, S.Y., Brooks, D.J., Barker, R.A., and Burn, D.J. (2014). Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *29*, 195–202.

Edition, F. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (Am Psychiatric Assoc).

Egerton, A., Mehta, M.A., Montgomery, A.J., Lappin, J.M., Howes, O.D., Reeves, S.J., Cunningham, V.J., and Grasby, P.M. (2009). The dopaminergic basis of human behaviors: A review of molecular imaging studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* *33*, 1109–1132.

van Eimeren, T., Ballanger, B., Pellecchia, G., Miyasaki, J.M., Lang, A.E., and Strafella, A.P. (2009). Dopamine Agonists Diminish Value Sensitivity of the Orbitofrontal Cortex: A Trigger for Pathological Gambling in Parkinson's Disease? *Neuropsychopharmacology*.

van Eimeren, T., Pellecchia, G., Cilia, R., Ballanger, B., Steeves, T.D.L., Houle, S., Miyasaki, J.M., Zurowski, M., Lang, A.E., and Strafella, A.P. (2010). Drug-induced deactivation of inhibitory networks predicts pathological gambling in PD. *Neurology* *75*, 1711–1716.

Ekker, M.S., Janssen, S., Seppi, K., Poewe, W., de Vries, N.M., Theelen, T., Nonnekes, J., and Bloem, B.R. (2017). Ocular and visual disorders in Parkinson's disease: Common but frequently overlooked. *Parkinsonism Relat. Disord.* *40*, 1–10.

El Otmani, H., Mouni, F.Z., Abdulhakeem, Z., Attar, Z., Rashad, L., Saali, I., El Moutawakil, B., Rafai, M.A., Slassi, I., and Nadifi, S. (2019). Impulse control disorders in Parkinson disease: A cross-sectional study in Morocco. *Rev. Neurol. (Paris)* *175*, 233–237.

Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D.J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., Broe, G.A., Cummings, J., Dickson, D.W., Gauthier, S., et al. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *22*, 1689–1707; quiz 1837.

Ephraty, L., Porat, O., Israeli, D., Cohen, O.S., Tunkel, O., Yael, S., Hatano, Y., Hattori, N., and Hassin-Baer, S. (2007). Neuropsychiatric and cognitive features in autosomal-recessive early parkinsonism due to PINK1 mutations. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *22*, 566–569.

- Erhardt, E.B., Rachakonda, S., Bedrick, E.J., Allen, E.A., Adali, T., and Calhoun, V.D. (2011). Comparison of multi-subject ICA methods for analysis of fMRI data. *Hum. Brain Mapp.* 32, 2075–2095.
- Eusebio, A., Witjas, T., Cohen, J., Fluchere, F., Jouve, E., Regis, J., and Azulay, J.-P. (2013). Subthalamic nucleus stimulation and compulsive use of dopaminergic medication in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 84, 868–874.
- Evans, A.H., Katzenschlager, R., Paviour, D., O'Sullivan, J.D., Appel, S., Lawrence, A.D., and Lees, A.J. (2004). Punding in Parkinson's disease: Its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov. Disord.* 19, 397–405.
- Evans, A.H., Pavese, N., Lawrence, A.D., Tai, Y.F., Appel, S., Doder, M., Brooks, D.J., Lees, A.J., and Piccini, P. (2006). Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann. Neurol.* 59, 852–858.
- Evans, A.H., Strafella, A.P., Weintraub, D., and Stacy, M. (2009). Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 24, 1561–1570.
- Evans, A.H., Okai, D., Weintraub, D., Lim, S.-Y., O'Sullivan, S.S., Voon, V., Krack, P., Sampaio, C., Post, B., Leentjens, A.F.G., et al. (2019). Scales to assess impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*
- Everitt, B.J., and Robbins, T.W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat. Neurosci.* 8, 1481–1489.
- Everitt, B.J., and Robbins, T.W. (2013). From the ventral to the dorsal striatum: Devolving views of their roles in drug addiction. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37, 1946–1954.
- Fahn, S., Libsch, L.R., and Cutler, R.W. (1971). Monoamines in the human neostriatum: topographic distribution in normals and in Parkinson's disease and their role in akinesia, rigidity, chorea, and tremor. *J. Neurol. Sci.* 14, 427–455.
- Fan, W., Ding, H., Ma, J., and Chan, P. (2009). Impulse control disorders in Parkinson's disease in a Chinese population. *Neurosci. Lett.* 465, 6–9.
- Fantini, M.L., Macedo, L., Zibetti, M., Sarchioto, M., Vidal, T., Pereira, B., Marques, A., Debilly, B., Derost, P., Ulla, M., et al. (2015). Increased risk of impulse control symptoms in Parkinson's disease with REM sleep behaviour disorder. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 86, 174–179.
- Fantini, M.L., Figorilli, M., Arnulf, I., Zibetti, M., Pereira, B., Beudin, P., Puligheddu, M., Cormier-Dequaire, F., Lacomblez, L., Benchetrit, E., et al. (2018). Sleep and REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease with impulse control disorder. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 89, 305–310.
- Farrer, M., Chan, P., Chen, R., Tan, L., Lincoln, S., Hernandez, D., Forno, L., Gwinn-Hardy, K., Petrucelli, L., Hussey, J., et al. (2001). Lewy bodies and parkinsonism in families with parkin mutations. *Ann. Neurol.* 50, 293–300.
- Fearnley, J.M., and Lees, A.J. (1991). Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain J. Neurol.* 114 (Pt 5), 2283–2301.

- Filip, P., Linhartová, P., Hlavatá, P., Šumec, R., Baláž, M., Bareš, M., and Kašpárek, T. (2018). Disruption of Multiple Distinctive Neural Networks Associated With Impulse Control Disorder in Parkinson's Disease. *Front. Hum. Neurosci.* *12*, 462.
- Fischl, B., van der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Ségonne, F., Salat, D.H., Busa, E., Seidman, L.J., Goldstein, J., Kennedy, D., et al. (2004). Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* *14*, 11–22.
- Foffani, G., and Obeso, J.A. (2018). A Cortical Pathogenic Theory of Parkinson's Disease. *Neuron* *99*, 1116–1128.
- Foffani, G., Ardolino, G., Meda, B., Egidi, M., Rampini, P., Caputo, E., Baselli, G., and Priori, A. (2005). Altered subthalamo-pallidal synchronisation in parkinsonian dyskinesias. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* *76*, 426–428.
- Fogelson, N., Williams, D., Tijssen, M., van Bruggen, G., Speelman, H., and Brown, P. (2006). Different functional loops between cerebral cortex and the subthalamic area in Parkinson's disease. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* *16*, 64–75.
- Fornito, A., Zalesky, A., and Breakspear, M. (2015). The connectomics of brain disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* *16*, 159–172.
- Fox, S.H., and Lang, A.E. (2007). Motor and non-motor fluctuations. *Handb. Clin. Neurol.* *84*, 157–184.
- Fox, S.H., and Lang, A.E. (2008). Levodopa-related motor complications--phenomenology. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *23 Suppl 3*, S509-514.
- Fox, S.H., Lang, A.E., and Brotchie, J.M. (2006). Translation of nondopaminergic treatments for levodopa-induced dyskinesia from MPTP-lesioned nonhuman primates to phase IIa clinical studies: keys to success and roads to failure. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *21*, 1578–1594.
- Frank, M.J., Seeberger, L.C., and O'reilly, R.C. (2004). By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science* *306*, 1940–1943.
- Friedman, J., Hastie, T., and Tibshirani, R. (2008). Sparse inverse covariance estimation with the graphical lasso. *Biostat. Oxf. Engl.* *9*, 432–441.
- Frosini, D., Pesaresi, I., Cosottini, M., Belmonte, G., Rossi, C., Dell'Osso, L., Murri, L., Bonuccelli, U., and Ceravolo, R. (2010). Parkinson's disease and pathological gambling: results from a functional MRI study. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *25*, 2449–2453.
- Fumagalli, M., Rosa, M., Giannicola, G., Marceglia, S., Lucchiari, C., Servello, D., Franzini, A., Pacchetti, C., Romito, L., Albanese, A., et al. (2015). Subthalamic involvement in monetary reward and its dysfunction in parkinsonian gamblers. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* *86*, 355–358.
- Garcia-Garcia, D., Clavero, P., Gasca Salas, C., Lamet, I., Arbizu, J., Gonzalez-Redondo, R., Obeso, J.A., and Rodriguez-Oroz, M.C. (2012). Posterior parietooccipital hypometabolism may differentiate mild cognitive impairment from dementia in Parkinson's disease. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* *39*, 1767–1777.

- Garcia-Ruiz, P.J., Martinez Castrillo, J.C., Alonso-Canovas, A., Herranz Barcenas, A., Vela, L., Sanchez Alonso, P., Mata, M., Olmedilla Gonzalez, N., and Mahillo Fernandez, I. (2014). Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 85, 840–844.
- Gatto, E.M., and Aldinio, V. (2019). Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. A Brief and Comprehensive Review. *Front. Neurol.* 10, 351.
- Gelb, D.J., Oliver, E., and Gilman, S. (1999). Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 56, 33–39.
- Gerschlager, W., and Bloem, B.R. (2009). Managing pathological gambling in Parkinson's disease with enteral levodopa/carbidopa infusions. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 24, 1858–1860.
- Ghadery, C., Valli, M., Mihaescu, A., Strafella, R., Navalpotro, I., Kim, J., and Strafella, A.P. (2018). Molecular Imaging of Addictive Behavior in Idiopathic Parkinson's Disease. *Int. Rev. Neurobiol.* 141, 365–404.
- Gibb, W.R., and Lees, A.J. (1988). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 51, 745–752.
- Giovannoni, G., O'Sullivan, J.D., Turner, K., Manson, A.J., and Lees, A.J. (2000). Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 68, 423–428.
- Girard, R., Obeso, I., Thobois, S., Park, S.A., Vidal, T., Favre, E., Ulla, M., Broussolle, E., Krack, P., Durif, F., et al. (2019). Wait and you shall see: sexual delay discounting in hypersexual Parkinson's disease. *Brain J. Neurol.* 142, 146–162.
- Goerlich-Dobre, K.S., Probst, C., Winter, L., Witt, K., Deuschl, G., Möller, B., and van Eimeren, T. (2014). Alexithymia-an independent risk factor for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease: Impulsive-Compulsive Disorders & Alexithymia. *Mov. Disord.* 29, 214–220.
- Goetz, C.G., Tanner, C.M., Klawans, H.L., Shannon, K.M., and Carroll, V.S. (1987). Parkinson's disease and motor fluctuations: long-acting carbidopa/levodopa (CR-4-Sinemet). *Neurology* 37, 875–878.
- Goetz, C.G., Vogel, C., Tanner, C.M., and Stebbins, G.T. (1998). Early dopaminergic drug-induced hallucinations in parkinsonian patients. *Neurology* 51, 811–814.
- Goetz, C.G., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G.T., Counsell, C., Giladi, N., Holloway, R.G., Moore, C.G., Wenning, G.K., et al. (2004). Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 19, 1020–1028.
- Goldberg, J.A., Rokni, U., Boraud, T., Vaadia, E., and Bergman, H. (2004). Spike synchronization in the cortex/basal-ganglia networks of Parkinsonian primates reflects global dynamics of the local field potentials. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 24, 6003–6010.
- Golden CJ and Freshwater SM (2002). *The Stroop Color and Word Test: A Manual for Clinical and Experimental Uses.* (Chicago, IL: Stoelting).

- Goldstein, R.Z., and Volkow, N.D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am. J. Psychiatry* *159*, 1642–1652.
- Goldstein, R.Z., and Volkow, N.D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat. Rev. Neurosci.* *12*, 652–669.
- Goldstein, R.Z., Tomasi, D., Alia-Klein, N., Cottone, L.A., Zhang, L., Telang, F., and Volkow, N.D. (2007). Subjective sensitivity to monetary gradients is associated with frontolimbic activation to reward in cocaine abusers. *Drug Alcohol Depend.* *87*, 233–240.
- Grandas, F., and Iranzo, A. (2004). Nocturnal problems occurring in Parkinson's disease. *Neurology* *63*, S8-11.
- Groenewegen, H.J. (2003). The basal ganglia and motor control. *Neural Plast.* *10*, 107–120.
- Groenewegen, H.J., and Uylings, H.B.M. (2010). Chapter 20 - Organization of Prefrontal-Striatal Connections. In *Handbook of Behavioral Neuroscience*, H. Steiner, and K.Y. Tseng, eds. (Elsevier), pp. 353–365.
- Haber, S.N. (2014). The place of dopamine in the cortico-basal ganglia circuit. *Neuroscience* *282*, 248–257.
- Haber, S.N. (2016). Corticostriatal circuitry. *Dialogues Clin. Neurosci.* *18*, 7–21.
- Haber, S.N., and Knutson, B. (2010). The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* *35*, 4–26.
- Haber, S.N., Fudge, J.L., and McFarland, N.R. (2000). Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *20*, 2369–2382.
- Hälbig, T.D., Tse, W., Frisina, P.G., Baker, B.R., Hollander, E., Shapiro, H., Tagliati, M., Koller, W.C., and Olanow, C.W. (2009). Subthalamic deep brain stimulation and impulse control in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* *16*, 493–497.
- Halliday, G.M., Li, Y.W., Blumbergs, P.C., Joh, T.H., Cotton, R.G., Howe, P.R., Blessing, W.W., and Geffen, L.B. (1990). Neuropathology of immunohistochemically identified brainstem neurons in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* *27*, 373–385.
- Halliday, G.M., Holton, J.L., Revesz, T., and Dickson, D.W. (2011). Neuropathology underlying clinical variability in patients with synucleinopathies. *Acta Neuropathol. (Berl.)* *122*, 187–204.
- Hattori, N., Shimura, H., Kubo, S., Kitada, T., Wang, M., Asakawa, S., Minashima, S., Shimizu, N., Suzuki, T., Tanaka, K., et al. (2000). Autosomal recessive juvenile parkinsonism: a key to understanding nigral degeneration in sporadic Parkinson's disease. *Neuropathol. Off. J. Jpn. Soc. Neuropathol.* *20 Suppl*, S85-90.
- Hauser, R.A., and Holford, N.H.G. (2002). Quantitative description of loss of clinical benefit following withdrawal of levodopa-carbidopa and bromocriptine in early Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *17*, 961–968.

- Hawkes, C.H., Del Tredici, K., and Braak, H. (2010). A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 16, 79–84.
- Hayes, D.J., and Greenshaw, A.J. (2011). 5-HT receptors and reward-related behaviour: a review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 1419–1449.
- Hely, M.A., Reid, W.G.J., Adena, M.A., Halliday, G.M., and Morris, J.G.L. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 23, 837–844.
- Hicks, C.W., Pandya, M.M., Itin, I., and Fernandez, H.H. (2011). Valproate for the treatment of medication-induced impulse-control disorders in three patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 17, 379–381.
- Hietanen, M., and Teräväinen, H. (1986). Cognitive performance in early Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* 73, 151–159.
- Himberg, J., Hyvärinen, A., and Esposito, F. (2004). Validating the independent components of neuroimaging time series via clustering and visualization. *NeuroImage* 22, 1214–1222.
- Hirsch, E.S., Adler, G., Amspoker, A.B., Williams, J.R., and Marsh, L. (2013). Improving detection of psychiatric disturbances in Parkinson's disease: the role of informants. *J. Park. Dis.* 3, 55–60.
- Hirtz, D., Thurman, D.J., Gwinn-Hardy, K., Mohamed, M., Chaudhuri, A.R., and Zalutsky, R. (2007). How common are the “common” neurologic disorders? *Neurology* 68, 326–337.
- Hoehn, M.M. (1987). Parkinson's disease: progression and mortality. *Adv. Neurol.* 45, 457–461.
- Holden, C. (2001). “Behavioral” addictions: do they exist? *Science* 294, 980–982.
- Homberg, J.R. (2012). Serotonin and decision making processes. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 36, 218–236.
- Hornykiewicz, O. (1974). The mechanisms of action of L-dopa in Parkinson's disease. *Life Sci.* 15, 1249–1259.
- Houeto, J.L., Mesnage, V., Mallet, L., Pillon, B., Gargiulo, M., du Moncel, S.T., Bonnet, A.M., Pidoux, B., Dormont, D., Cornu, P., et al. (2002). Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 72, 701–707.
- Housden, C.R., O'Sullivan, S.S., Joyce, E.M., Lees, A.J., and Roiser, J.P. (2010). Intact reward learning but elevated delay discounting in Parkinson's disease patients with impulsive-compulsive spectrum behaviors. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 35, 2155–2164.
- Hughes, A.J., Daniel, S.E., Kilford, L., and Lees, A.J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 55, 181–184.
- van Huijstee, A.N., and Mansvelder, H.D. (2014). Glutamatergic synaptic plasticity in the mesocorticolimbic system in addiction. *Front. Cell. Neurosci.* 8, 466.

- Huot, P., Johnston, T.H., Koprach, J.B., Aman, A., Fox, S.H., and Brotchie, J.M. (2012). L-745,870 reduces L-DOPA-induced dyskinesia in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned macaque model of Parkinson's disease. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* *342*, 576–585.
- Hurt, C.S., Alkufri, F., Brown, R.G., Burn, D.J., Hindle, J.V., Landau, S., Wilson, K.C., Samuel, M., and PROMS-PD study group (2014). Motor phenotypes, medication and mood: further associations with impulsive behaviours in Parkinson's disease. *J. Park. Dis.* *4*, 245–254.
- Hutchison, R.M., Womelsdorf, T., Allen, E.A., Bandettini, P.A., Calhoun, V.D., Corbetta, M., Della Penna, S., Duyn, J.H., Glover, G.H., Gonzalez-Castillo, J., et al. (2013). Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations. *NeuroImage* *80*, 360–378.
- Iacono, D., Geraci-Erck, M., Rabin, M.L., Adler, C.H., Serrano, G., Beach, T.G., and Kurlan, R. (2015). Parkinson disease and incidental Lewy body disease: Just a question of time? *Neurology* *85*, 1670–1679.
- Ibáñez, A., Blanco, C., Perez de Castro, I., Fernandez-Piqueras, J., and Sáiz-Ruiz, J. (2003). Genetics of pathological gambling. *J. Gambl. Stud.* *19*, 11–22.
- Ikemoto, S. (2010). Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: a neurobiological theory. *Neurosci. Biobehav. Rev.* *35*, 129–150.
- Imperiale, F., Agosta, F., Canu, E., Markovic, V., Inuggi, A., Jecmenica-Lukic, M., Tomic, A., Copetti, M., Basaia, S., Kostic, V.S., et al. (2018). Brain structural and functional signatures of impulsive-compulsive behaviours in Parkinson's disease. *Mol. Psychiatry* *23*, 459–466.
- Jahanshahi, M., Obeso, I., Baunez, C., Alegre, M., and Krack, P. (2015). Parkinson's Disease, the Subthalamic Nucleus, Inhibition, and Impulsivity: PD, The STN, Inhibition, and Impulsivity. *Mov. Disord.* *30*, 128–140.
- Jankovic, J., McDermott, M., Carter, J., Gauthier, S., Goetz, C., Golbe, L., Huber, S., Koller, W., Olanow, C., and Shoulson, I. (1990). Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology* *40*, 1529–1534.
- Jellinger, K.A. (2009). Formation and development of Lewy pathology: a critical update. *J. Neurol.* *256 Suppl 3*, 270–279.
- Jentsch, J.D., Taylor, J.R., Redmond, D.E., Elsworth, J.D., Youngren, K.D., and Roth, R.H. (1999). Dopamine D4 receptor antagonist reversal of subchronic phencyclidine-induced object retrieval/detour deficits in monkeys. *Psychopharmacology (Berl.)* *142*, 78–84.
- Jiménez-Urbietta, H., Gago, B., de la Riva, P., Delgado-Alvarado, M., Marin, C., and Rodríguez-Oroz, M.C. (2015). Dyskinesias and impulse control disorders in Parkinson's disease: From pathogenesis to potential therapeutic approaches. *Neurosci. Biobehav. Rev.* *56*, 294–314.
- Jog, M.S., Kubota, Y., Connolly, C.I., Hillegaart, V., and Graybiel, A.M. (1999). Building neural representations of habits. *Science* *286*, 1745–1749.
- Johnston, T.H., Fox, S.H., McIldowie, M.J., Piggott, M.J., and Brotchie, J.M. (2010). Reduction of L-DOPA-induced dyskinesia by the selective metabotropic glutamate receptor 5 antagonist 3-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)ethynyl]pyridine in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-

tetrahydropyridine-lesioned macaque model of Parkinson's disease. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* *333*, 865–873.

Johnston, T.H., Huot, P., Fox, S.H., Wakefield, J.D., Sykes, K.A., Bartolini, W.P., Milne, G.T., Pearson, J.P., and Brotchie, J.M. (2011). Fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibition reduces L-3,4-dihydroxyphenylalanine-induced hyperactivity in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned non-human primate model of Parkinson's disease. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* *336*, 423–430.

Johnstone, T., van Reekum, C.M., Urry, H.L., Kalin, N.H., and Davidson, R.J. (2007). Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *27*, 8877–8884.

Joutsa, J., Martikainen, K., Vahlberg, T., Voon, V., and Kaasinen, V. (2012a). Impulse control disorders and depression in Finnish patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* *18*, 155–160.

Joutsa, J., Martikainen, K., Niemelä, S., Johansson, J., Forsback, S., Rinne, J.O., and Kaasinen, V. (2012b). Increased medial orbitofrontal [18F]fluorodopa uptake in Parkinsonian impulse control disorders. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *27*, 778–782.

Kaplan, Goodglass H, and Weintraub S (1983). Boston Naming Test (Philadelphia: Lea & Febiger).

Kasemsuk, C., Oyama, G., and Hattori, N. (2017). Management of impulse control disorders with deep brain stimulation: A double-edged sword. *J. Neurol. Sci.* *374*, 63–68.

Katsarou, Z., Bostantjopoulou, S., Peto, V., Kafantari, A., Apostolidou, E., and Peitsidou, E. (2004). Assessing quality of life in Parkinson's disease: can a short-form questionnaire be useful? *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *19*, 308–312.

Kaufmann, H., Nahm, K., Purohit, D., and Wolfe, D. (2004). Autonomic failure as the initial presentation of Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* *63*, 1093–1095.

Kim, J., Criaud, M., Cho, S.S., Díez-Cirarda, M., Mihaescu, A., Coakeley, S., Ghadery, C., Valli, M., Jacobs, M.F., Houle, S., et al. (2017). Abnormal intrinsic brain functional network dynamics in Parkinson's disease. *Brain J. Neurol.* *140*, 2955–2967.

Kish, S.J., Shannak, K., and Hornykiewicz, O. (1988). Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N. Engl. J. Med.* *318*, 876–880.

Klos, K.J., Bower, J.H., Josephs, K.A., Matsumoto, J.Y., and Ahlskog, J.E. (2005). Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat. Disord.* *11*, 381–386.

Knobel, D., Aybek, S., Pollo, C., Vingerhoets, F.J.G., and Berney, A. (2008). Rapid resolution of dopamine dysregulation syndrome (DDS) after subthalamic DBS for Parkinson disease (PD): a case report. *Cogn. Behav. Neurol. Off. J. Soc. Behav. Cogn. Neurol.* *21*, 187–189.

Koob, G.F. (1999). Cocaine reward and dopamine receptors: love at first site. *Arch. Gen. Psychiatry* *56*, 1107–1108.

- Krack, P., Kumar, R., Ardouin, C., Dowsey, P.L., McVicker, J.M., Benabid, A.L., and Pollak, P. (2001). Mirthful laughter induced by subthalamic nucleus stimulation. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *16*, 867–875.
- Kraemmer, J., Smith, K., Weintraub, D., Guillemot, V., Nalls, M.A., Cormier-Dequaire, F., Moszer, I., Brice, A., Singleton, A.B., and Corvol, J.-C. (2016). Clinical-genetic model predicts incident impulse control disorders in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* *87*, 1106–1111.
- Kühn, A.A., Tsui, A., Aziz, T., Ray, N., Brücke, C., Kupsch, A., Schneider, G.-H., and Brown, P. (2009). Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity. *Exp. Neurol.* *215*, 380–387.
- Kulisevsky, J., Berthier, M.L., Gironell, A., Pascual-Sedano, B., Molet, J., and Parés, P. (2002). Mania following deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurology* *59*, 1421–1424.
- Lalo, E., Thobois, S., Sharott, A., Polo, G., Mertens, P., Pogosyan, A., and Brown, P. (2008). Patterns of bidirectional communication between cortex and basal ganglia during movement in patients with Parkinson disease. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *28*, 3008–3016.
- Lancaster, J.L., Woldorff, M.G., Parsons, L.M., Liotti, M., Freitas, C.S., Rainey, L., Kochunov, P.V., Nickerson, D., Mikiten, S.A., and Fox, P.T. (2000). Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum. Brain Mapp.* *10*, 120–131.
- Laruelle, M., Abi-Dargham, A., van Dyck, C.H., Rosenblatt, W., Zea-Ponce, Y., Zoghbi, S.S., Baldwin, R.M., Charney, D.S., Hoffer, P.B., and Kung, H.F. (1995). SPECT imaging of striatal dopamine release after amphetamine challenge. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* *36*, 1182–1190.
- Lawrence, A.J., Luty, J., Bogdan, N.A., Sahakian, B.J., and Clark, L. (2009). Impulsivity and response inhibition in alcohol dependence and problem gambling. *Psychopharmacology (Berl.)* *207*, 163–172.
- Le Foll, B., Gallo, A., Le Strat, Y., Lu, L., and Gorwood, P. (2009). Genetics of dopamine receptors and drug addiction: a comprehensive review. *Behav. Pharmacol.* *20*, 1–17.
- Lee, B., London, E.D., Poldrack, R.A., Farahi, J., Nacca, A., Monterosso, J.R., Mumford, J.A., Bokarius, A.V., Dahlbom, M., Mukherjee, J., et al. (2009a). Striatal dopamine d2/d3 receptor availability is reduced in methamphetamine dependence and is linked to impulsivity. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *29*, 14734–14740.
- Lee, J.-Y., Lee, E.K., Park, S.S., Lim, J.-Y., Kim, H.J., Kim, J.S., and Jeon, B.S. (2009b). Association of DRD3 and GRIN2B with impulse control and related behaviors in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* *24*, 1803–1810.
- Lee, J.-Y., Kim, J.-M., Kim, J.W., Cho, J., Lee, W.Y., Kim, H.-J., and Jeon, B.S. (2010). Association between the dose of dopaminergic medication and the behavioral disturbances in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* *16*, 202–207.
- Lee, J.-Y., Jeon, B.S., Kim, H.-J., and Park, S.-S. (2012). Genetic variant of HTR2A associates with risk of impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* *18*, 76–78.

- Lee, J.-Y., Seo, S.H., Kim, Y.K., Yoo, H.B., Kim, Y.E., Song, I.C., Lee, J.S., and Jeon, B.S. (2014). Extrastriatal dopaminergic changes in Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 85, 23–30.
- Lee, J.-Y., Jeon, B., Koh, S.-B., Yoon, W.T., Lee, H.-W., Kwon, O.D., Kim, J.W., Kim, J.-M., Ma, H.-I., Kim, H.-T., et al. (2018). Behavioural and trait changes in parkinsonian patients with impulse control disorder after switching from dopamine agonist to levodopa therapy: results of REIN-PD trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*.
- Lees, A.J., and Smith, E. (1983). Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain J. Neurol.* 106 (Pt 2), 257–270.
- Leroi, I., Andrews, M., McDonald, K., Harbeshettar, V., Elliott, R., Byrne, E.J., and Burns, A. (2012). Apathy and impulse control disorders in Parkinson's disease: A direct comparison. *Parkinsonism Relat. Disord.* 18, 198–203.
- Leroi, I., Barraclough, M., McKie, S., Hinvest, N., Evans, J., Elliott, R., and McDonald, K. (2013). Dopaminergic influences on executive function and impulsive behaviour in impulse control disorders in Parkinson's disease. *J. Neuropsychol.* 7, 306–325.
- Levy, A., and Lang, A.E. (2017). Recurrent Impulse Control Disorder Associated with Rasagiline Treatment of Parkinson's Disease. *Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol.* 44, 447–448.
- Lewis, S.J.G., Foltynie, T., Blackwell, A.D., Robbins, T.W., Owen, A.M., and Barker, R.A. (2005). Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 76, 343–348.
- Lhommée, E., Klinger, H., Thobois, S., Schmitt, E., Ardouin, C., Bichon, A., Kistner, A., Fraix, V., Xie, J., Aya Kombo, M., et al. (2012). Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain* 135, 1463–1477.
- Li, C.R., Huang, C., Yan, P., Bhagwagar, Z., Milivojevic, V., and Sinha, R. (2008). Neural correlates of impulse control during stop signal inhibition in cocaine-dependent men. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 33, 1798–1806.
- Lim, S.-Y., O'Sullivan, S.S., Kotschet, K., Gallagher, D.A., Lacey, C., Lawrence, A.D., Lees, A.J., O'Sullivan, D.J., Peppard, R.F., Rodrigues, J.P., et al. (2009). Dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorders and punning after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *J. Clin. Neurosci.* 16, 1148–1152.
- Lim, S.-Y., Tan, Z.K., Ngam, P.I., Lor, T.L., Mohamed, H., Schee, J.P., Tan, A.K., Goh, J.Y., Ooi, E., and Soh, P.C.-H. (2011). Impulsive-compulsive behaviors are common in Asian Parkinson's disease patients: assessment using the QUIP. *Parkinsonism Relat. Disord.* 17, 761–764.
- Litvan, I., Goldman, J.G., Tröster, A.I., Schmand, B.A., Weintraub, D., Petersen, R.C., Mollenhauer, B., Adler, C.H., Marder, K., Williams-Gray, C.H., et al. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 27, 349–356.
- Lloyd, S. (1982). Least squares quantization in PCM. *IEEE Trans. Inf. Theory* 28, 129–137.

- Loane, C., Wu, K., O'Sullivan, S.S., Lawrence, A.D., Woodhead, Z., Lees, A.J., Piccini, P., and Politis, M. (2015). Psychogenic and neural visual-cue response in PD dopamine dysregulation syndrome. *Parkinsonism Relat. Disord.* *21*, 1336–1341.
- Lopez, A., Weintraub, D., and Claassen, D. (2017). Impulse Control Disorders and Related Complications of Parkinson's Disease Therapy. *Semin. Neurol.* *37*, 186–192.
- Lynch, T., and Fujioka, S. (2016). Impulsive and compulsive parkin disease. *Neurology* *87*, 1426–1427.
- Lyons, K.E., Friedman, J.H., Hermanowicz, N., Isaacson, S.H., Hauser, R.A., Hersh, B.P., Silver, D.E., Tetrud, J.W., Elmer, L.W., Parashos, S.A., et al. (2010). Orally disintegrating selegiline in Parkinson patients with dopamine agonist-related adverse effects. *Clin. Neuropharmacol.* *33*, 5–10.
- Macphee, G.J.A., Chaudhuri, K.R., David, A.S., Worth, P., and Wood, B. (2013). Managing impulse control behaviours in Parkinson's disease: practical guidelines. *Br. J. Hosp. Med. Lond. Engl.* *2005* *74*, 160–166.
- Maier, F., Merkl, J., Ellereit, A.L., Lewis, C.J., Eggers, C., Pedrosa, D.J., Kalbe, E., Kuhn, J., Meyer, T.D., Zurowski, M., et al. (2014). Hypomania and mania related to dopamine replacement therapy in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* *20*, 421–427.
- de Maindreville, A.D., Fénelon, G., and Mahieux, F. (2005). Hallucinations in Parkinson's disease: a follow-up study. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *20*, 212–217.
- Maisonnette, S.S., Kawasaki, M.C., Coimbra, N.C., and Brandão, M.L. (1996). Effects of lesions of amygdaloid nuclei and substantia nigra on aversive responses induced by electrical stimulation of the inferior colliculus. *Brain Res. Bull.* *40*, 93–98.
- Mandat, T.S., Hurwitz, T., and Honey, C.R. (2006). Hypomania as an adverse effect of subthalamic nucleus stimulation: report of two cases. *Acta Neurochir. (Wien)* *148*, 895–897; discussion 898.
- Mariani, L.-L., Doulazmi, M., Chaigneau, V., Brefel-Courbon, C., Carrière, N., Danaila, T., Defebvre, L., Defer, G., Dellapina, E., Doé de Maindreville, A., et al. (2019). Descriptive analysis of the French NS-Park registry: Towards a nation-wide Parkinson's disease cohort? *Parkinsonism Relat. Disord.*
- Marín-Lahoz, J., Pagonabarraga, J., Martínez-Horta, S., Fernández de Bobadilla, R., Pascual-Sedano, B., Pérez-Pérez, J., Gironell, A., and Kulisevsky, J. (2018). Parkinson's Disease: Impulsivity Does Not Cause Impulse Control Disorders but Boosts Their Severity. *Front. Psychiatry* *9*, 465.
- Markovic, V., Agosta, F., Canu, E., Inuggi, A., Petrovic, I., Stankovic, I., Imperiale, F., Stojkovic, T., Kostic, V.S., and Filippi, M. (2017). Role of habenula and amygdala dysfunction in Parkinson disease patients with punding. *Neurology* *88*, 2207–2215.
- Marras, C., and Lang, A. (2008). Invited article: changing concepts in Parkinson disease: moving beyond the decade of the brain. *Neurology* *70*, 1996–2003.
- Marras, C., and Lang, A. (2013). Parkinson's disease subtypes: lost in translation? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* *84*, 409–415.

- Martinez, D., Gil, R., Slifstein, M., Hwang, D.-R., Huang, Y., Perez, A., Kegeles, L., Talbot, P., Evans, S., Krystal, J., et al. (2005). Alcohol dependence is associated with blunted dopamine transmission in the ventral striatum. *Biol. Psychiatry* 58, 779–786.
- Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., Catalan, M.J., and EDIS Study Group (2018). Independent and Complementary Validation of the QUIP-RS in Advanced Parkinson's Disease. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 5, 341–342.
- Martini, A., Dal Lago, D., Edelstyn, N.M.J., Grange, J.A., and Tamburin, S. (2018). Impulse Control Disorder in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Cognitive, Affective, and Motivational Correlates. *Front. Neurol.* 9, 654.
- McElroy, S.L., Nelson, E.B., Welge, J.A., Kaehler, L., and Keck, P.E. (2008). Olanzapine in the treatment of pathological gambling: a negative randomized placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* 69, 433–440.
- Meyer, G.M., Spay, C., Laurencin, C., Ballanger, B., Sescousse, G., and Boulinguez, P. (2019). Functional imaging studies of Impulse Control Disorders in Parkinson's disease need a stronger neurocognitive footing. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 98, 164–176.
- Millan, M.J., Buccafusco, J.J., Loiseau, F., Watson, D.J.G., Decamp, E., Fone, K.C.F., Thomasson-Perret, N., Hill, M., Mocaer, E., and Schneider, J.S. (2010). The dopamine D3 receptor antagonist, S33138, counters cognitive impairment in a range of rodent and primate procedures. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 13, 1035–1051.
- Miller, E.K., and Cohen, J.D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 167–202.
- Minoshima, S., Frey, K.A., Foster, N.L., and Kuhl, D.E. (1995). Preserved pontine glucose metabolism in Alzheimer disease: a reference region for functional brain image (PET) analysis. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 19, 541–547.
- Miyasaki, J.M., Al Hassan, K., Lang, A.E., and Voon, V. (2007). Punding prevalence in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 22, 1179–1181.
- Mojtahed Zadeh, M., Ashraf-Ganjouei, A., Ghazi Sherbaf, F., Haghshomar, M., and Aarabi, M.H. (2018). White Matter Tract Alterations in Drug-Naïve Parkinson's Disease Patients With Impulse Control Disorders. *Front. Neurol.* 9, 163.
- Molde, H., Moussavi, Y., Kopperud, S.T., Erga, A.H., Hansen, A.L., and Pallesen, S. (2018). Impulse-Control Disorders in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis and Review of Case-Control Studies. *Front. Neurol.* 9, 330.
- Moore, T.J., Glenmullen, J., and Mattison, D.R. (2014). Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs. *JAMA Intern. Med.* 174, 1930–1933.
- Morgante, F., Fasano, A., Ginevrino, M., Petrucci, S., Ricciardi, L., Bove, F., Criscuolo, C., Moccia, M., De Rosa, A., Sorbera, C., et al. (2016). Impulsive-compulsive behaviors in parkin-associated Parkinson disease. *Neurology* 87, 1436–1441.
- Mortensen, E.L., Gade, A., and Reinisch, J.M. (1991). A critical note on Lezak's "best performance method" in clinical neuropsychology. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 13, 361–371.

Moum, S.J., Price, C.C., Limotai, N., Oyama, G., Ward, H., Jacobson, C., Foote, K.D., and Okun, M.S. (2012). Effects of STN and GPi deep brain stimulation on impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome. *PloS One* 7, e29768.

Muslimović, D., Post, B., Speelman, J.D., De Haan, R.J., and Schmand, B. (2009). Cognitive decline in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS* 15, 426–437.

Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J.L., and Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 53, 695–699.

Nestler, E.J., Hope, B.T., and Widnell, K.L. (1993). Drug addiction: a model for the molecular basis of neural plasticity. *Neuron* 11, 995–1006.

Nikitina, A.V., and Fedorova, N.V. (2013). [Impulsive-compulsive syndrome in Parkinson's disease]. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S. S. Korsakova* 113, 32–38.

Nirenberg, M.J. (2013). Dopamine agonist withdrawal syndrome: implications for patient care. *Drugs Aging* 30, 587–592.

Nutt, D.J., Lingford-Hughes, A., Erritzoe, D., and Stokes, P.R.A. (2015). The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows. *Nat. Rev. Neurosci.* 16, 305–312.

Obeso, J.A., Rodríguez-Oroz, M.C., Rodríguez, M., Lanciego, J.L., Artieda, J., Gonzalo, N., and Olanow, C.W. (2000). Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* 23, S8-19.

Obeso, J.A., Merello, M., Rodríguez-Oroz, M.C., Marin, C., Guridi, J., and Alvarez, L. (2007). Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Handb. Clin. Neurol.* 84, 185–218.

Obeso, J.A., Rodríguez-Oroz, M.C., Benitez-Temino, B., Blesa, F.J., Guridi, J., Marin, C., and Rodriguez, M. (2008). Functional organization of the basal ganglia: Therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 23, S548–S559.

Odlaug, B.L., Chamberlain, S.R., Kim, S.W., Schreiber, L.R.N., and Grant, J.E. (2011). A neurocognitive comparison of cognitive flexibility and response inhibition in gamblers with varying degrees of clinical severity. *Psychol. Med.* 41, 2111–2119.

Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R., and Tank, D.W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 87, 9868–9872.

Okai, D., Samuel, M., Askey-Jones, S., David, A.S., and Brown, R.G. (2011). Impulse control disorders and dopamine dysregulation in Parkinson's disease: a broader conceptual framework: Impulse control disorder in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 18, 1379–1383.

Okai, D., Askey-Jones, S., Samuel, M., O'Sullivan, S.S., Chaudhuri, K.R., Martin, A., Mack, J., Brown, R.G., and David, A.S. (2013). Trial of CBT for impulse control behaviors affecting Parkinson patients and their caregivers. *Neurology* 80, 792–799.

Okai, D., Askey-Jones, S., Mack, J., Martin, A., Chaudhuri, K.R., Samuel, M., David, A.S., and Brown, R.G. (2016). Parkinson's Impulse-Control Scale for the Severity Rating of Impulse-

- Control Behaviors in Parkinson's Disease: A Semistructured Clinical Assessment Tool. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 3, 494–499.
- O'Sullivan, S.S., Djamshidian, A., Evans, A.H., Loane, C.M., Lees, A.J., and Lawrence, A.D. (2010). Excessive hoarding in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 25, 1026–1033.
- O'Sullivan, S.S., Wu, K., Politis, M., Lawrence, A.D., Evans, A.H., Bose, S.K., Djamshidian, A., Lees, A.J., and Piccini, P. (2011). Cue-induced striatal dopamine release in Parkinson's disease-associated impulsive-compulsive behaviours. *Brain* 134, 969–978.
- Ouchi, Y., Yoshikawa, E., Okada, H., Futatsubashi, M., Sekine, Y., Iyo, M., and Sakamoto, M. (1999). Alterations in binding site density of dopamine transporter in the striatum, orbitofrontal cortex, and amygdala in early Parkinson's disease: compartment analysis for beta-CFT binding with positron emission tomography. *Ann. Neurol.* 45, 601–610.
- Pagonabarraga, J., García-Sánchez, C., Llebaria, G., Pascual-Sedano, B., Gironell, A., and Kulisevsky, J. (2007). Controlled study of decision-making and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 22, 1430–1435.
- Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Strafella, A.P., and Krack, P. (2015). Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol.* 14, 518–531.
- Pallanti, S., Bernardi, S., Raglione, L.M., Marini, P., Ammannati, F., Sorbi, S., and Ramat, S. (2010). Complex repetitive behavior: punding after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 16, 376–380.
- Papay, K., Mamikonyan, E., Siderowf, A.D., Duda, J.E., Lyons, K.E., Pahwa, R., Driver-Dunckley, E.D., Adler, C.H., and Weintraub, D. (2011). Patient versus informant reporting of ICD symptoms in Parkinson's disease using the QUIP: validity and variability. *Parkinsonism Relat. Disord.* 17, 153–155.
- Papay, K., Xie, S.X., Stern, M., Hurtig, H., Siderowf, A., Duda, J.E., Minger, J., and Weintraub, D. (2014). Naltrexone for impulse control disorders in Parkinson disease: a placebo-controlled study. *Neurology* 83, 826–833.
- Patton, J.H., Stanford, M.S., and Barratt, E.S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J. Clin. Psychol.* 51, 768–774.
- Payer, D.E., Guttman, M., Kish, S.J., Tong, J., Strafella, A., Zack, M., Adams, J.R., Rusjan, P., Houle, S., Furukawa, Y., et al. (2015). [¹¹C]-(+)-PHNO PET imaging of dopamine D_{2/3} receptors in Parkinson's disease with impulse control disorders: [¹¹C]PHNO BINDING IN PARKINSON'S DISEASE. *Mov. Disord.* 30, 160–166.
- Pelchat, M.L., Johnson, A., Chan, R., Valdez, J., and Ragland, J.D. (2004). Images of desire: food-craving activation during fMRI. *NeuroImage* 23, 1486–1493.
- Pellicano, C., Niccolini, F., Wu, K., O'Sullivan, S.S., Lawrence, A.D., Lees, A.J., Piccini, P., and Politis, M. (2015). Morphometric changes in the reward system of Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *J. Neurol.* 262, 2653–2661.
- Petersen, K., Van Wouwe, N., Stark, A., Lin, Y.-C., Kang, H., Trujillo-Diaz, P., Kessler, R., Zald, D., Donahue, M.J., and Claassen, D.O. (2017). Ventral striatal network connectivity reflects

reward learning and behavior in patients with Parkinson's disease: Functional Connectivity and Impulsivity. *Hum. Brain Mapp.*

Petersen, K., Van Wouwe, N., Stark, A., Lin, Y.-C., Kang, H., Trujillo-Diaz, P., Kessler, R., Zald, D., Donahue, M.J., and Claassen, D.O. (2018). Ventral striatal network connectivity reflects reward learning and behavior in patients with Parkinson's disease. *Hum. Brain Mapp.* *39*, 509–521.

Pettoruso, M., Martinotti, G., Fasano, A., Loria, G., Di Nicola, M., De Risio, L., Ricciardi, L., Conte, G., Janiri, L., and Bentivoglio, A.R. (2014). Anhedonia in Parkinson's disease patients with and without pathological gambling: A case-control study. *Psychiatry Res.* *215*, 448–452.

Phu, A.L., Xu, Z., Brakoulias, V., Mahant, N., Fung, V.S.C., Moore, G.D., Martin, A., Starcevic, V., and Krause, M. (2014). Effect of impulse control disorders on disability and quality of life in Parkinson's disease patients. *J. Clin. Neurosci.* *21*, 63–66.

Pievani, M., Filippini, N., van den Heuvel, M.P., Cappa, S.F., and Frisoni, G.B. (2014). Brain connectivity in neurodegenerative diseases--from phenotype to proteinopathy. *Nat. Rev. Neurol.* *10*, 620–633.

Pillon, B., Dubois, B., Ploska, A., and Agid, Y. (1991). Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy. *Neurology* *41*, 634–643.

Pineau, F., Roze, E., Lacomblez, L., Bonnet, A.-M., Vidailhet, M., Czernecki, V., and Corvol, J.-C. (2016). Executive functioning and risk-taking behavior in Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *J. Neural Transm. Vienna Austria 1996* *123*, 573–581.

Piray, P., Zeighami, Y., Bahrami, F., Eissa, A.M., Hewedi, D.H., and Moustafa, A.A. (2014). Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease Are Associated with Dysfunction in Stimulus Valuation But Not Action Valuation. *J. Neurosci.* *34*, 7814–7824.

Pirker, W. (2003). Correlation of dopamine transporter imaging with parkinsonian motor handicap: how close is it? *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *18 Suppl 7*, S43-51.

Plantinga, B.R., Temel, Y., Roebroek, A., Uludağ, K., Ivanov, D., Kuijf, M.L., and Ter Haar Romenij, B.M. (2014). Ultra-high field magnetic resonance imaging of the basal ganglia and related structures. *Front. Hum. Neurosci.* *8*, 876.

Plantinga, B.R., Temel, Y., Duchin, Y., Uludağ, K., Patriat, R., Roebroek, A., Kuijf, M., Jahanshahi, A., Ter Haar Romenij, B., Vitek, J., et al. (2018). Individualized parcellation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease with 7T MRI. *NeuroImage* *168*, 403–411.

Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C.M., Halliday, G.M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A.-E., and Lang, A.E. (2017). Parkinson disease. *Nat. Rev. Dis. Primer* *3*, 17013.

Poletti, M., Cavedini, P., and Bonuccelli, U. (2011). Iowa Gambling Task in Parkinson's Disease. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* *33*, 395–409.

Politis, M., Loane, C., Wu, K., O'Sullivan, S.S., Woodhead, Z., Kiferle, L., Lawrence, A.D., Lees, A.J., and Piccini, P. (2013). Neural response to visual sexual cues in dopamine treatment-linked hypersexuality in Parkinson's disease. *Brain* *136*, 400–411.

- Pondal, M., Marras, C., Miyasaki, J., Moro, E., Armstrong, M.J., Strafella, A.P., Shah, B.B., Fox, S., Prashanth, L.K., Phielipp, N., et al. (2013). Clinical features of dopamine agonist withdrawal syndrome in a movement disorders clinic. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* *84*, 130–135.
- Pontieri, F.E., Assogna, F., Pellicano, C., Cacciari, C., Pannunzi, S., Morrone, A., Danese, E., Caltagirone, C., and Spalletta, G. (2015). Sociodemographic, neuropsychiatric and cognitive characteristics of pathological gambling and impulse control disorders NOS in Parkinson's disease. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* *25*, 69–76.
- Post, B., Speelman, J.D., de Haan, R.J., and CARPA-study group (2008). Clinical heterogeneity in newly diagnosed Parkinson's disease. *J. Neurol.* *255*, 716–722.
- Postuma, R.B., Berg, D., Adler, C.H., Bloem, B.R., Chan, P., Deuschl, G., Gasser, T., Goetz, C.G., Halliday, G., Joseph, L., et al. (2016). The new definition and diagnostic criteria of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* *15*, 546–548.
- Potenza, M.N. (2008). Review. The neurobiology of pathological gambling and drug addiction: an overview and new findings. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* *363*, 3181–3189.
- Potenza, M.N., Steinberg, M.A., Skudlarski, P., Fulbright, R.K., Lacadie, C.M., Wilber, M.K., Rounsaville, B.J., Gore, J.C., and Wexler, B.E. (2003a). Gambling urges in pathological gambling: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch. Gen. Psychiatry* *60*, 828–836.
- Potenza, M.N., Leung, H.-C., Blumberg, H.P., Peterson, B.S., Fulbright, R.K., Lacadie, C.M., Skudlarski, P., and Gore, J.C. (2003b). An FMRI Stroop task study of ventromedial prefrontal cortical function in pathological gamblers. *Am. J. Psychiatry* *160*, 1990–1994.
- Power, J.D., Barnes, K.A., Snyder, A.Z., Schlaggar, B.L., and Petersen, S.E. (2012). Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage* *59*, 2142–2154.
- Premi, E., Pilotto, A., Garibotto, V., Bigni, B., Turrone, R., Alberici, A., Cottini, E., Poli, L., Bianchi, M., Formenti, A., et al. (2016). Impulse control disorder in PD: A lateralized monoaminergic frontostriatal disconnection syndrome? *Parkinsonism Relat. Disord.* *30*, 62–66.
- Priori, A., Foffani, G., Pesenti, A., Tamma, F., Bianchi, A.M., Pellegrini, M., Locatelli, M., Moxon, K.A., and Villani, R.M. (2004). Rhythm-specific pharmacological modulation of subthalamic activity in Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* *189*, 369–379.
- Probst, C.C., and van Eimeren, T. (2013). The Functional Anatomy of Impulse Control Disorders. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* *13*.
- Pujara, M.S., Philippi, C.L., Motzkin, J.C., Baskaya, M.K., and Koenigs, M. (2016). Ventromedial Prefrontal Cortex Damage Is Associated with Decreased Ventral Striatum Volume and Response to Reward. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *36*, 5047–5054.
- Quinn, N.P., Koller, W.C., Lang, A.E., and Marsden, C.D. (1986). Painful Parkinson's disease. *Lancet Lond. Engl.* *1*, 1366–1369.
- Rabinak, C.A., and Nirenberg, M.J. (2010). Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* *67*, 58–63.

Rae, C.L., Nombela, C., Rodríguez, P.V., Ye, Z., Hughes, L.E., Jones, P.S., Ham, T., Rittman, T., Coyle-Gilchrist, I., Regenthal, R., et al. (2016). Atomoxetine restores the response inhibition network in Parkinson's disease. *Brain J. Neurol.* *139*, 2235–2248.

Raja, M., and Bentivoglio, A.R. (2012). Impulsive and compulsive behaviors during dopamine replacement treatment in Parkinson's Disease and other disorders. *Curr. Drug Saf.* *7*, 63–75.

Rajan, R., Krishnan, S., Sarma, G., Sarma, S.P., and Kishore, A. (2018). Dopamine Receptor D3 rs6280 is Associated with Aberrant Decision-Making in Parkinson's Disease. *Mov. Disord. Clin. Pract.* *5*, 413–416.

Rajput, A.H., Sitte, H.H., Rajput, A., Fenton, M.E., Pifl, C., and Hornykiewicz, O. (2008). Globus pallidus dopamine and Parkinson motor subtypes: clinical and brain biochemical correlation. *Neurology* *70*, 1403–1410.

Rao, H., Mamikonyan, E., Detre, J.A., Siderowf, A.D., Stern, M.B., Potenza, M.N., and Weintraub, D. (2010). Decreased ventral striatal activity with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* *25*, 1660–1669.

Rashid, B., Damaraju, E., Pearlson, G.D., and Calhoun, V.D. (2014). Dynamic connectivity states estimated from resting fMRI Identify differences among Schizophrenia, bipolar disorder, and healthy control subjects. *Front. Hum. Neurosci.* *8*, 897.

Rashid, B., Arbabshirani, M.R., Damaraju, E., Cetin, M.S., Miller, R., Pearlson, G.D., and Calhoun, V.D. (2016). Classification of schizophrenia and bipolar patients using static and dynamic resting-state fMRI brain connectivity. *NeuroImage* *134*, 645–657.

Ray, N.J., and Strafella, A.P. (2013). Imaging impulse control disorders in Parkinson's disease and their relationship to addiction. *J. Neural Transm.* *120*, 659–664.

Ray, N.J., Miyasaki, J.M., Zurovski, M., Ko, J.H., Cho, S.S., Pellecchia, G., Antonelli, F., Houle, S., Lang, A.E., and Strafella, A.P. (2012). Extrastriatal dopaminergic abnormalities of DA homeostasis in Parkinson's patients with medication-induced pathological gambling: A [11C] FLB-457 and PET study. *Neurobiol. Dis.* *48*, 519–525.

Reijnders, J.S.A.M., Ehrt, U., Weber, W.E.J., Aarsland, D., and Leentjens, A.F.G. (2008). A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *23*, 183–189; quiz 313.

Reitan, R.M. (1955). The relation of the trail making test to organic brain damage. *J. Consult. Psychol.* *19*, 393–394.

Rektorova, I. (2019). Current treatment of behavioral and cognitive symptoms of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* *59*, 65–73.

Reuter, J., Raedler, T., Rose, M., Hand, I., Gläscher, J., and Büchel, C. (2005). Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nat. Neurosci.* *8*, 147–148.

Rey A (1941). L'examen psychologique dans le cas d'encephalopathie traumatique. *Arch. Psychol.* *28*, 21.

- Ricciardi, L., Petrucci, S., Guidubaldi, A., Ialongo, T., Serra, L., Ferraris, A., Spanò, B., Bozzali, M., Valente, E.M., and Bentivoglio, A.R. (2014). Phenotypic variability of PINK1 expression: 12 Years' clinical follow-up of two Italian families. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 29, 1561–1566.
- Ricciardi, L., Lambert, C., De Micco, R., Morgante, F., and Edwards, M. (2018). Can we predict development of impulsive-compulsive behaviours in Parkinson's disease? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 89, 476–481.
- Riley, D.E. (2002). Reversible transvestic fetishism in a man with Parkinson's disease treated with selegiline. *Clin. Neuropharmacol.* 25, 234–237.
- Riley, D.E., and Lang, A.E. (1993). The spectrum of levodopa-related fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 43, 1459–1464.
- Rissman, J., Gazzaley, A., and D'Esposito, M. (2004). Measuring functional connectivity during distinct stages of a cognitive task. *NeuroImage* 23, 752–763.
- Rizos, A., Sauerbier, A., Antonini, A., Weintraub, D., Martinez-Martin, P., Kessel, B., Henriksen, T., Falup-Pecurariu, C., Silverdale, M., Durner, G., et al. (2016). A European multicentre survey of impulse control behaviours in Parkinson's disease patients treated with short- and long-acting dopamine agonists. *Eur. J. Neurol.* 23, 1255–1261.
- Robbins, T.W., and Everitt, B.J. (1996). Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Curr. Opin. Neurobiol.* 6, 228–236.
- Robert, G.H., Le Jeune, F., Lozachmeur, C., Drapier, S., Dondaine, T., Péron, J., Houvenaghel, J.-F., Travers, D., Sauleau, P., Millet, B., et al. (2014). Preoperative factors of apathy in subthalamic stimulated Parkinson disease: a PET study. *Neurology* 83, 1620–1626.
- Robinson, T.E., and Berridge, K.C. (2008). Review. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 363, 3137–3146.
- Robison, A.J., and Nestler, E.J. (2011). Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. *Nat. Rev. Neurosci.* 12, 623–637.
- Rodriguez-Oroz, M.C., Rodriguez, M., Guridi, J., Mewes, K., Chockman, V., Vitek, J., DeLong, M.R., and Obeso, J.A. (2001). The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain J. Neurol.* 124, 1777–1790.
- Rodriguez-Oroz, M.C., Jahanshahi, M., Krack, P., Litvan, I., Macias, R., Bezard, E., and Obeso, J.A. (2009). Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol.* 8, 1128–1139.
- Rodriguez-Oroz, M.C., López-Azcárate, J., Garcia-Garcia, D., Alegre, M., Toledo, J., Valencia, M., Guridi, J., Artieda, J., and Obeso, J.A. (2011). Involvement of the subthalamic nucleus in impulse control disorders associated with Parkinson's disease. *Brain* 134, 36–49.
- Rodríguez-Violante, M., González-Latapi, P., Cervantes-Arriaga, A., Camacho-Ordoñez, A., and Weintraub, D. (2014). Impulse control and related disorders in Mexican Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat. Disord.* 20, 907–910.

Rohde, K., Riedel, O., Lueken, U., Rietzel, S., Fauser, M., Ossig, C., Reichmann, H., and Storch, A. (2013). [Impulsive-compulsive behaviours in a German Parkinson's disease outpatient sample]. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* *81*, 503–510.

Romito, L.M., Raja, M., Daniele, A., Contarino, M.F., Bentivoglio, A.R., Barbier, A., Scerrati, M., and Albanese, A. (2002). Transient mania with hypersexuality after surgery for high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *17*, 1371–1374.

Rosa, M., Fumagalli, M., Giannicola, G., Marceglia, S., Lucchiari, C., Servello, D., Franzini, A., Pacchetti, C., Romito, L., Albanese, A., et al. (2013). Pathological gambling in Parkinson's disease: subthalamic oscillations during economics decisions. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *28*, 1644–1652.

Rossi, M., Gerschovich, E.R., De Achaval, D., Perez-Lloret, S., Cerquetti, D., Cammarota, A., Inés Nouzeilles, M., Fahrner, R., Merello, M., and Leiguarda, R. (2010). Decision-making in Parkinson's disease patients with and without pathological gambling: Decision-making in PD with pathological gambling. *Eur. J. Neurol.* *17*, 97–102.

Rossi, M., Bruno, V., Arena, J., Cammarota, Á., and Merello, M. (2018). Challenges in PD Patient Management After DBS: A Pragmatic Review. *Mov. Disord. Clin. Pract.* *5*, 246–254.

Rossi, P.J., Gunduz, A., and Okun, M.S. (2015). The Subthalamic Nucleus, Limbic Function, and Impulse Control. *Neuropsychol. Rev.* *25*, 398–410.

Rossi, P.J., Shute, J.B., Opri, E., Molina, R., Peden, C., Castellanos, O., Foote, K.D., Gunduz, A., and Okun, M.S. (2017). Impulsivity in Parkinson's disease is associated with altered subthalamic but not globus pallidus internus activity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* *88*, 968–970.

Rotondo, A., Bosco, D., Plastino, M., Consoli, A., and Bosco, F. (2010). Clozapine for medication-related pathological gambling in Parkinson disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *25*, 1994–1995.

S. Fahn, C.D. Marsden, P. Jenner, P. Teychenne (1987). Recent developments in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* *22*, 672–672.

Sala, A., and Perani, D. (2019). Brain Molecular Connectivity in Neurodegenerative Diseases: Recent Advances and New Perspectives Using Positron Emission Tomography. *Front. Neurosci.* *13*, 617.

Sala, A., Caminiti, S.P., Presotto, L., Premi, E., Pilotto, A., Turrone, R., Cosseddu, M., Alberici, A., Paghera, B., Borroni, B., et al. (2017). Altered brain metabolic connectivity at multiscale level in early Parkinson's disease. *Sci. Rep.* *7*, 4256.

Salomone, G., Marano, M., di Biase, L., Melgari, J.-M., and Di Lazzaro, V. (2015). Dopamine dysregulation syndrome and punding in levodopa-carbidopa intestinal gel (LCIG) infusion: A serious but preventable complication. *Parkinsonism Relat. Disord.* *21*, 1124–1125.

Samuel, M., Rodriguez-Oroz, M., Antonini, A., Brotchie, J.M., Ray Chaudhuri, K., Brown, R.G., Galpern, W.R., Nirenberg, M.J., Okun, M.S., and Lang, A.E. (2015). Management of impulse control disorders in Parkinson's disease: Controversies and future approaches: ICDs IN PD. *Mov. Disord.* *30*, 150–159.

- Santangelo, G., Vitale, C., Trojano, L., Verde, F., Grossi, D., and Barone, P. (2009). Cognitive dysfunctions and pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *24*, 899–905.
- Santangelo, G., Trojano, L., Barone, P., Grossi, D., and Vitale, C. (2013a). Impulse control disorders and cognitive dysfunctions in patients with Parkinson's disease. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* *34*, 2045–2046.
- Santangelo, G., Barone, P., Trojano, L., and Vitale, C. (2013b). Pathological gambling in Parkinson's disease. A comprehensive review. *Parkinsonism Relat. Disord.* *19*, 645–653.
- Santangelo, G., Raimo, S., and Barone, P. (2017). The relationship between Impulse Control Disorders and cognitive dysfunctions in Parkinson's Disease: A meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* *77*, 129–147.
- Sarathchandran, P., Soman, S., Sarma, G., Krishnan, S., and Kishore, A. (2013). Impulse control disorders and related behaviors in Indian patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *28*, 1901–1902.
- Schapira, A.H.V., Chaudhuri, K.R., and Jenner, P. (2017). Non-motor features of Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurosci.* *18*, 435–450.
- Scherfler, C., and Nocker, M. (2009). Dopamine transporter SPECT: how to remove subjectivity? *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *24 Suppl 2*, S721-724.
- Scherfler, C., Seppi, K., Donnemiller, E., Goebel, G., Brenneis, C., Virgolini, I., Wenning, G.K., and Poewe, W. (2005). Voxel-wise analysis of [123I]beta-CIT SPECT differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from idiopathic Parkinson's disease. *Brain J. Neurol.* *128*, 1605–1612.
- Scherfler, C., Schwarz, J., Antonini, A., Grosset, D., Valldeoriola, F., Marek, K., Oertel, W., Tolosa, E., Lees, A.J., and Poewe, W. (2007). Role of DAT-SPECT in the diagnostic work up of parkinsonism. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *22*, 1229–1238.
- Schneider, J.S., Elm, J.J., Parashos, S.A., Ravina, B.M., Galpern, W.R., and NET-PD Investigators (2010). Predictors of cognitive outcomes in early Parkinson disease patients: The National Institutes of Health Exploratory Trials in Parkinson Disease (NET-PD) experience. *Parkinsonism Relat. Disord.* *16*, 507–512.
- Schuepbach, W.M.M., Rau, J., Knudsen, K., Volkman, J., Krack, P., Timmermann, L., Hälbig, T.D., Hessekamp, H., Navarro, S.M., Meier, N., et al. (2013). Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N. Engl. J. Med.* *368*, 610–622.
- Schultz, W. (1997). Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. *Curr. Opin. Neurobiol.* *7*, 191–197.
- Schwartz, F., Tahmasian, M., Maier, F., Rochhausen, L., Schnorrenberg, K.L., Samea, F., Seemiller, J., Zarei, M., Sorg, C., Drzezga, A., et al. (2018). Overlapping and distinct neural metabolic patterns related to impulsivity and hypomania in Parkinson's disease. *Brain Imaging Behav.*

Sensi, M., Eleopra, R., Cavallo, M.A., Sette, E., Milani, P., Quatrone, R., Capone, J.G., Tugnoli, V., Tola, M.R., Granieri, E., et al. (2004). Explosive-aggressive behavior related to bilateral subthalamic stimulation. *Parkinsonism Relat. Disord.* *10*, 247–251.

Sevincok, L., Akoglu, A., and Akyol, A. (2007). Quetiapine in a case with Parkinson disease and pathological gambling. *J. Clin. Psychopharmacol.* *27*, 107–108.

Sharma, A., Goyal, V., Behari, M., Srivastva, A., Shukla, G., and Vibha, D. (2015). Impulse control disorders and related behaviours (ICD-RBs) in Parkinson's disease patients: Assessment using "Questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease" (QUIP). *Ann. Indian Acad. Neurol.* *18*, 49–59.

Shirer, W.R., Ryali, S., Rykhlevskaia, E., Menon, V., and Greicius, M.D. (2012). Decoding subject-driven cognitive states with whole-brain connectivity patterns. *Cereb. Cortex N. Y. N* *1991* *22*, 158–165.

Shotbolt, P., Moriarty, J., Costello, A., Jha, A., David, A., Ashkan, K., and Samuel, M. (2012). Relationships between deep brain stimulation and impulse control disorders in Parkinson's disease, with a literature review. *Parkinsonism Relat. Disord.* *18*, 10–16.

Shulman, L.M., Singer, C., Bean, J.A., and Weiner, W.J. (1996). Internal tremor in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *11*, 3–7.

Siderowf, A., and Lang, A.E. (2012). Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *27*, 608–616.

Sierra, M., Carnicella, S., Strafella, A.P., Bichon, A., Lhommée, E., Castrìoto, A., Chabardes, S., Thobois, S., and Krack, P. (2015). Apathy and Impulse Control Disorders: Yin & Yang of Dopamine Dependent Behaviors. *J. Park. Dis.* *5*, 625–636.

Siri, C., Cilia, R., De Gaspari, D., Canesi, M., Meucci, N., Zecchinelli, A.L., Pezzoli, G., and Antonini, A. (2010). Cognitive status of patients with Parkinson's disease and pathological gambling. *J. Neurol.* *257*, 247–252.

Siri, C., Cilia, R., Reali, E., Pozzi, B., Cereda, E., Colombo, A., Meucci, N., Canesi, M., Zecchinelli, A.L., Tesei, S., et al. (2015). Long-term cognitive follow-up of Parkinson's disease patients with impulse control disorders: COGNITIVE FOLLOW-UP IN PD PATIENTS WITH ICDs. *Mov. Disord.* *30*, 696–704.

Smeding, H.M.M., Goudriaan, A.E., Foncke, E.M.J., Schuurman, P.R., Speelman, J.D., and Schmand, B. (2007). Pathological gambling after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* *78*, 517–519.

Smith, K.M., Xie, S.X., and Weintraub, D. (2016). Incident impulse control disorder symptoms and dopamine transporter imaging in Parkinson disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* *87*, 864–870.

Smith, N., Kitchenham, N., and Bowden-Jones, H. (2011). Pathological gambling and the treatment of psychosis with aripiprazole: case reports. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* *199*, 158–159.

Stark, A.J., Smith, C.T., Lin, Y.-C., Petersen, K.J., Trujillo, P., van Wouwe, N.C., Kang, H., Donahue, M.J., Kessler, R.M., Zald, D.H., et al. (2018). Nigrostriatal and Mesolimbic D2/3

- Receptor Expression in Parkinson's Disease Patients with Compulsive Reward-Driven Behaviors. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 38, 3230–3239.
- Starkstein, S.E., Mayberg, H.S., Preziosi, T.J., Andrezejewski, P., Leiguarda, R., and Robinson, R.G. (1992). Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 4, 134–139.
- van Steenoven, I., Aarsland, D., Hurtig, H., Chen-Plotkin, A., Duda, J.E., Rick, J., Chahine, L.M., Dahodwala, N., Trojanowski, J.Q., Roalf, D.R., et al. (2014). Conversion between mini-mental state examination, montreal cognitive assessment, and dementia rating scale-2 scores in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 29, 1809–1815.
- Steeves, T.D.L., Miyasaki, J., Zurowski, M., Lang, A.E., Pellecchia, G., Van Eimeren, T., Rusjan, P., Houle, S., and Strafella, A.P. (2009). Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [11C] raclopride PET study. *Brain* 132, 1376–1385.
- Stoessl, A.J., Lehericy, S., and Strafella, A.P. (2014). Imaging insights into basal ganglia function, Parkinson's disease, and dystonia. *Lancet Lond. Engl.* 384, 532–544.
- Stokes, P.R.A., Mehta, M.A., Curran, H.V., Breen, G., and Grasby, P.M. (2009). Can recreational doses of THC produce significant dopamine release in the human striatum? *NeuroImage* 48, 186–190.
- Strafella, A.P., Bohnen, N.I., Perlmutter, J.S., Eidelberg, D., Pavese, N., Van Eimeren, T., Piccini, P., Politis, M., Thobois, S., Ceravolo, R., et al. (2017). Molecular imaging to track Parkinson's disease and atypical parkinsonisms: New imaging frontiers. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 32, 181–192.
- Strauss E, S.E., Spreen O. (2006). *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms and Commentary. A Review of` (3rd ed.)* (New York: Oxford University Press).
- Stroop JR (1935). Studies on interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 18, 643–662.
- Suchowersky, O., Reich, S., Perlmutter, J., Zesiewicz, T., Gronseth, G., Weiner, W.J., and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology (2006). Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 66, 968–975.
- Tahmasian, M., Rochhausen, L., Maier, F., Williamson, K.L., Drzezga, A., Timmermann, L., Van Eimeren, T., and Eggers, C. (2015). Impulsivity is Associated with Increased Metabolism in the Fronto-Insular Network in Parkinson's Disease. *Front. Behav. Neurosci.* 9, 317.
- Taylor, K.S.M., Cook, J.A., and Counsell, C.E. (2007). Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 78, 905–906.
- Tessitore, A., Santangelo, G., De Micco, R., Vitale, C., Giordano, A., Raimo, S., Corbo, D., Amboni, M., Barone, P., and Tedeschi, G. (2016). Cortical thickness changes in patients with Parkinson's disease and impulse control disorders. *Parkinsonism Relat. Disord.* 24, 119–125.
- Tessitore, A., Santangelo, G., De Micco, R., Giordano, A., Raimo, S., Amboni, M., Esposito, F., Barone, P., Tedeschi, G., and Vitale, C. (2017a). Resting-state brain networks in patients with Parkinson's disease and impulse control disorders. *Cortex* 94, 63–72.

- Tessitore, A., De Micco, R., Giordano, A., di Nardo, F., Caiazzo, G., Siciliano, M., De Stefano, M., Russo, A., Esposito, F., and Tedeschi, G. (2017b). Intrinsic brain connectivity predicts impulse control disorders in patients with Parkinson's disease: Functional Connectivity Predicts ICD in PD. *Mov. Disord.*
- Thobois, S., Ardouin, C., Lhomme, E., Klinger, H., Lagrange, C., Xie, J., Fraix, V., Coelho Braga, M.C., Hassani, R., Kistner, A., et al. (2010). Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain* *133*, 1111–1127.
- Thomas, A., Bonanni, L., Gambi, F., Di Iorio, A., and Onofrj, M. (2010). Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann. Neurol.* *68*, 400–404.
- Tierney, M.C., Nores, A., Snow, W.G., Fisher, R.H., Zorzitto, M.L., and Reid, D.W. (1994). Use of the Rey Auditory Verbal Learning Test in differentiating normal aging from Alzheimer's and Parkinson's dementia. *Psychol. Assess.* *6*, 129–134.
- Tinazzi, M., Recchia, S., Simonetto, S., Defazio, G., Tamburin, S., Moretto, G., Fiaschi, A., Miliucci, R., and Valeriani, M. (2009). Hyperalgesia and laser evoked potentials alterations in hemiparkinson: evidence for an abnormal nociceptive processing. *J. Neurol. Sci.* *276*, 153–158.
- Todorova, A., and Ray Chaudhuri, K. (2013). Subcutaneous apomorphine and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* *19*, 1073–1078.
- Todorova, A., Samuel, M., Brown, R.G., and Chaudhuri, K.R. (2015). Infusion Therapies and Development of Impulse Control Disorders in Advanced Parkinson Disease: Clinical Experience After 3 Years' Follow-up. *Clin. Neuropharmacol.* *38*, 132–134.
- Tofaris, G.K., and Spillantini, M.G. (2007). Physiological and pathological properties of alpha-synuclein. *Cell. Mol. Life Sci. CMLS* *64*, 2194–2201.
- du Toit, P.L., van Kradenburg, J., Niehaus, D., and Stein, D.J. (2001). Comparison of obsessive-compulsive disorder patients with and without comorbid putative obsessive-compulsive spectrum disorders using a structured clinical interview. *Compr. Psychiatry* *42*, 291–300.
- Tomlinson, C.L., Stowe, R., Patel, S., Rick, C., Gray, R., and Clarke, C.E. (2010). Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *25*, 2649–2653.
- Tong, J., Wong, H., Guttman, M., Ang, L.C., Forno, L.S., Shimadzu, M., Rajput, A.H., Muenter, M.D., Kish, S.J., Hornykiewicz, O., et al. (2010). Brain alpha-synuclein accumulation in multiple system atrophy, Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy: a comparative investigation. *Brain J. Neurol.* *133*, 172–188.
- Treadway, M.T., and Zald, D.H. (2011). Reconsidering Anhedonia in Depression: Lessons from Translational Neuroscience. *Neurosci. Biobehav. Rev.* *35*, 537–555.
- Tremblay, L., Worbe, Y., Thobois, S., Sgambato-Faure, V., and Féger, J. (2015). Selective dysfunction of basal ganglia subterritories: From movement to behavioral disorders: SELECTIVE DYSFUNCTION OF BG SUBTERRITORIES. *Mov. Disord.* *30*, 1155–1170.

- Twelves, D., Perkins, K.S.M., and Counsell, C. (2003). Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *18*, 19–31.
- Tziortzi, A.C., Searle, G.E., Tzimopoulou, S., Salinas, C., Beaver, J.D., Jenkinson, M., Laruelle, M., Rabiner, E.A., and Gunn, R.N. (2011). Imaging dopamine receptors in humans with [¹¹C]-(+)-PHNO: dissection of D3 signal and anatomy. *NeuroImage* *54*, 264–277.
- Valença, G.T., Glass, P.G., Negreiros, N.N., Duarte, M.B., Ventura, L.M.G.B., Mueller, M., and Oliveira-Filho, J. (2013). Past smoking and current dopamine agonist use show an independent and dose-dependent association with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* *19*, 698–700.
- Vallelunga, A., Flaibani, R., Formento-Dojot, P., Biundo, R., Facchini, S., and Antonini, A. (2012). Role of genetic polymorphisms of the dopaminergic system in Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *Parkinsonism Relat. Disord.* *18*, 397–399.
- Van Dijk, K.R.A., Sabuncu, M.R., and Buckner, R.L. (2012). The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI. *NeuroImage* *59*, 431–438.
- Varoquaux, G., Gramfort, A., Poline, J.B., and Thirion, B. (2010). Brain covariance selection: better individual functional connectivity models using population prior. *ArXiv10085071 Q-Bio Stat.*
- Varrone, A., Dickson, J.C., Tossici-Bolt, L., Sera, T., Asenbaum, S., Booij, J., Kapucu, O.L., Kluge, A., Knudsen, G.M., Koulibaly, P.M., et al. (2013). European multicentre database of healthy controls for [¹²³I]FP-CIT SPECT (ENC-DAT): age-related effects, gender differences and evaluation of different methods of analysis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* *40*, 213–227.
- Vekrellis, K., Xilouri, M., Emmanouilidou, E., Rideout, H.J., and Stefanis, L. (2011). Pathological roles of α -synuclein in neurological disorders. *Lancet Neurol.* *10*, 1015–1025.
- Vela, L., Martínez Castrillo, J.C., García Ruiz, P., Gasca-Salas, C., Macías Macías, Y., Pérez Fernández, E., Ybot, I., Lopez Valdés, E., Kurtis, M.M., Posada Rodriguez, I.J., et al. (2016). The high prevalence of impulse control behaviors in patients with early-onset Parkinson's disease: A cross-sectional multicenter study. *J. Neurol. Sci.* *368*, 150–154.
- Verger, A., Klesse, E., Chawki, M.B., Witjas, T., Azulay, J.-P., Eusebio, A., and Guedj, E. (2018). Brain PET substrate of impulse control disorders in Parkinson's disease: A metabolic connectivity study. *Hum. Brain Mapp.*
- Vilas, D., Iranzo, A., Tolosa, E., Aldecoa, I., Berenguer, J., Vilaseca, I., Martí, C., Serradell, M., Lomeña, F., Alós, L., et al. (2016). Assessment of α -synuclein in submandibular glands of patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a case-control study. *Lancet Neurol.* *15*, 708–718.
- Visanji, N.P., Fox, S.H., Johnston, T.H., Millan, M.J., and Brotchie, J.M. (2009). Alpha1-adrenoceptors mediate dihydroxyphenylalanine-induced activity in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned macaques. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* *328*, 276–283.
- Visanji, N.P., Brooks, P.L., Hazrati, L.-N., and Lang, A.E. (2013). The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future. *Acta Neuropathol. Commun.* *1*, 2.

- Vitale, C., Santangelo, G., Trojano, L., Verde, F., Rocco, M., Grossi, D., and Barone, P. (2011). Comparative neuropsychological profile of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive eating in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* *26*, 830–836.
- Vitale, C., Santangelo, G., Erro, R., Errico, D., Manganelli, F., Improta, I., Moccia, M., and Barone, P. (2013). Impulse control disorders induced by rasagiline as adjunctive therapy for Parkinson's disease: report of 2 cases. *Parkinsonism Relat. Disord.* *19*, 483–484.
- Volkow, N.D., and Baler, R.D. (2015). NOW vs LATER brain circuits: implications for obesity and addiction. *Trends Neurosci.* *38*, 345–352.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.S., Logan, J., Gatley, S.J., Hitzemann, R., Chen, A.D., Dewey, S.L., and Pappas, N. (1997). Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature* *386*, 830–833.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.S., Logan, J., Gatley, S.J., Wong, C., Hitzemann, R., and Pappas, N.R. (1999). Reinforcing effects of psychostimulants in humans are associated with increases in brain dopamine and occupancy of D(2) receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* *291*, 409–415.
- Volkow, N.D., Chang, L., Wang, G.J., Fowler, J.S., Ding, Y.S., Sedler, M., Logan, J., Franceschi, D., Gatley, J., Hitzemann, R., et al. (2001). Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am. J. Psychiatry* *158*, 2015–2021.
- Volkow, N.D., Wang, G.-J., Fowler, J.S., Thanos, P.P.K., Logan, J., Gatley, S.J., Gifford, A., Ding, Y.-S., Wong, C., Pappas, N., et al. (2002). Brain DA D2 receptors predict reinforcing effects of stimulants in humans: replication study. *Synap. N. Y. N* *46*, 79–82.
- Volkow, N.D., Wang, G.-J., Telang, F., Fowler, J.S., Thanos, P.K., Logan, J., Alexoff, D., Ding, Y.-S., Wong, C., Ma, Y., et al. (2008). Low dopamine striatal D2 receptors are associated with prefrontal metabolism in obese subjects: possible contributing factors. *NeuroImage* *42*, 1537–1543.
- Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wang, G.-J., Telang, F., Logan, J., Jayne, M., Ma, Y., Pradhan, K., Wong, C., and Swanson, J.M. (2010). Cognitive control of drug craving inhibits brain reward regions in cocaine abusers. *NeuroImage* *49*, 2536–2543.
- Volkow, N.D., Wang, G.-J., Fowler, J.S., and Tomasi, D. (2012). Addiction circuitry in the human brain. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* *52*, 321–336.
- Volkow, N.D., Koob, G.F., and McLellan, A.T. (2016). Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *N. Engl. J. Med.* *374*, 363–371.
- Voon, V., and Fox, S.H. (2007). Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* *64*, 1089–1096.
- Voon, V., Hassan, K., Zurowski, M., de Souza, M., Thomsen, T., Fox, S., Lang, A.E., and Miyasaki, J. (2006). Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology* *67*, 1254–1257.

Voon, V., Thomsen, T., Miyasaki, J.M., de Souza, M., Shafro, A., Fox, S.H., Duff-Canning, S., Lang, A.E., and Zurowski, M. (2007). Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* *64*, 212–216.

Voon, V., Fernagut, P.-O., Wickens, J., Baunez, C., Rodriguez, M., Pavon, N., Juncos, J.L., Obeso, J.A., and Bezaud, E. (2009). Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol.* *8*, 1140–1149.

Voon, V., Reynolds, B., Brezing, C., Gallea, C., Skaljic, M., Ekanayake, V., Fernandez, H., Potenza, M.N., Dolan, R.J., and Hallett, M. (2010a). Impulsive choice and response in dopamine agonist-related impulse control behaviors. *Psychopharmacology (Berl.)* *207*, 645–659.

Voon, V., Pessiglione, M., Brezing, C., Gallea, C., Fernandez, H.H., Dolan, R.J., and Hallett, M. (2010b). Mechanisms Underlying Dopamine-Mediated Reward Bias in Compulsive Behaviors. *Neuron* *65*, 135–142.

Voon, V., Mehta, A.R., and Hallett, M. (2011a). Impulse control disorders in Parkinson's disease: recent advances. *Curr. Opin. Neurol.* *24*, 324–330.

Voon, V., Sohr, M., Lang, A.E., Potenza, M.N., Siderowf, A.D., Whetteckey, J., Weintraub, D., Wunderlich, G.R., and Stacy, M. (2011b). Impulse control disorders in parkinson disease: A multicenter case-control study. *Ann. Neurol.* *69*, 986–996.

Voon, V., Gao, J., Brezing, C., Symmonds, M., Ekanayake, V., Fernandez, H., Dolan, R.J., and Hallett, M. (2011c). Dopamine agonists and risk: impulse control disorders in Parkinson's; disease. *Brain* *134*, 1438–1446.

Voon, V., Rizos, A., Chakravartty, R., Mulholland, N., Robinson, S., Howell, N.A., Harrison, N., Vivian, G., and Ray Chaudhuri, K. (2014). Impulse control disorders in Parkinson's disease: decreased striatal dopamine transporter levels. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* *85*, 148–152.

Voon, V., Napier, T.C., Frank, M.J., Sgambato-Faure, V., Grace, A.A., Rodriguez-Oroz, M., Obeso, J., Bezaud, E., and Fernagut, P.-O. (2017a). Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update. *Lancet Neurol.* *16*, 238–250.

Voon, V., Napier, T.C., Frank, M.J., Sgambato-Faure, V., Grace, A.A., Rodriguez-Oroz, M., Obeso, J., Bezaud, E., and Fernagut, P.-O. (2017b). Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update. *Lancet Neurol.* *16*, 238–250.

Vriend, C., Nordbeck, A.H., Booij, J., van der Werf, Y.D., Pattij, T., Voorn, P., Raijmakers, P., Foncke, E.M.J., van de Giessen, E., Berendse, H.W., et al. (2014). Reduced dopamine transporter binding predates impulse control disorders in Parkinson's disease: Reduced DaT BR Predates ICD in PD. *Mov. Disord.* *29*, 904–911.

Walsh, R.A., and Lang, A.E. (2012). Multiple impulse control disorders developing in Parkinson's disease after initiation of amantadine. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *27*, 326.

Wandschneider, B., Centeno, M., Vollmar, C., Stretton, J., O'Muircheartaigh, J., Thompson, P.J., Kumari, V., Symms, M., Barker, G.J., Duncan, J.S., et al. (2013). Risk-taking behavior in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* *54*, 2158–2165.

Wang, G.J., Smith, L., Volkow, N.D., Telang, F., Logan, J., Tomasi, D., Wong, C.T., Hoffman, W., Jayne, M., Alia-Klein, N., et al. (2012). Decreased dopamine activity predicts relapse in methamphetamine abusers. *Mol. Psychiatry* *17*, 918–925.

Warner, C.B., Ottman, A.A., and Brown, J.N. (2018). The Role of Atomoxetine for Parkinson Disease-Related Executive Dysfunction: A Systematic Review. *J. Clin. Psychopharmacol.* *38*, 627–631.

Warrington EK, J.M. (1991). *The Visual Object and Space Perception Battery (VOSP)* (Bury St Edmunds, England: Thames Valley Test Company).

Watanabe, M., Maemura, K., Kanbara, K., Tamayama, T., and Hayasaki, H. (2002). GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs. *Int. Rev. Cytol.* *213*, 1–47.

Weaver, F.M., Follett, K., Stern, M., Hur, K., Harris, C., Marks, W.J., Rothlind, J., Sagher, O., Reda, D., Moy, C.S., et al. (2009). Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* *301*, 63–73.

Wechsler (1997). *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale-III.* (San Antonio, TX).

Weintraub, D., and Claassen, D.O. (2017). Impulse Control and Related Disorders in Parkinson's Disease. In *International Review of Neurobiology*, (Elsevier), pp. 679–717.

Weintraub, D., Siderowf, A.D., Potenza, M.N., Goveas, J., Morales, K.H., Duda, J.E., Moberg, P.J., and Stern, M.B. (2006). Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* *63*, 969–973.

Weintraub, D., Hoops, S., Shea, J.A., Lyons, K.E., Pahwa, R., Driver-Dunckley, E.D., Adler, C.H., Potenza, M.N., Miyasaki, J., Siderowf, A.D., et al. (2009a). Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* *24*, 1461–1467.

Weintraub, D., Hoops, S., Shea, J.A., Lyons, K.E., Pahwa, R., Driver-Dunckley, E.D., Adler, C.H., Potenza, M.N., Miyasaki, J., Siderowf, A.D., et al. (2009b). Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *24*, 1461–1467.

Weintraub, D., Koester, J., Potenza, M.N., Siderowf, A.D., Stacy, M., Voon, V., Whetteckey, J., Wunderlich, G.R., and Lang, A.E. (2010a). Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch. Neurol.* *67*, 589–595.

Weintraub, D., Sohr, M., Potenza, M.N., Siderowf, A.D., Stacy, M., Voon, V., Whetteckey, J., Wunderlich, G.R., and Lang, A.E. (2010b). Amantadine use associated with impulse control disorders in Parkinson disease in cross-sectional study. *Ann. Neurol.* *68*, 963–968.

Weintraub, D., Mamikonyan, E., Papay, K., Shea, J.A., Xie, S.X., and Siderowf, A. (2012). Questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale. *Mov. Disord.* *27*, 242–247.

Weintraub, D., David, A.S., Evans, A.H., Grant, J.E., and Stacy, M. (2015a). Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* *30*, 121–127.

- Weintraub, D., Papay, K., and Xie, S.X. (2015b). Naltrexone for impulse control disorders in Parkinson disease: a placebo-controlled study. *Neurology* 84, 1386–1387.
- Whitfield-Gabrieli, S., and Nieto-Castanon, A. (2012). Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect.* 2, 125–141.
- Williams, A., Gill, S., Varma, T., Jenkinson, C., Quinn, N., Mitchell, R., Scott, R., Ives, N., Rick, C., Daniels, J., et al. (2010). Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol.* 9, 581–591.
- Willis, A.W., Schootman, M., Kung, N., and Racette, B.A. (2013). Epidemiology and neuropsychiatric manifestations of Young Onset Parkinson's Disease in the United States. *Parkinsonism Relat. Disord.* 19, 202–206.
- Wirdefeldt, K., Adami, H.-O., Cole, P., Trichopoulos, D., and Mandel, J. (2011). Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur. J. Epidemiol.* 26 Suppl 1, S1-58.
- Wise, R.A. (1996). Addictive drugs and brain stimulation reward. *Annu. Rev. Neurosci.* 19, 319–340.
- Wise, R.A. (2004). Dopamine, learning and motivation. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 483–494.
- Wise, R.A. (2009). Roles for nigrostriatal--not just mesocorticolimbic--dopamine in reward and addiction. *Trends Neurosci.* 32, 517–524.
- Witjas, T., Kaphan, E., Azulay, J.P., Blin, O., Ceccaldi, M., Pouget, J., Poncet, M., and Chérif, A.A. (2002). Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 59, 408–413.
- Witjas, T., Baunez, C., Henry, J.M., Delfini, M., Regis, J., Cherif, A.A., Peragut, J.C., and Azulay, J.P. (2005). Addiction in Parkinson's disease: impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 20, 1052–1055.
- Woods, S.P., and Tröster, A.I. (2003). Prodromal frontal/executive dysfunction predicts incident dementia in Parkinson's disease. *J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS* 9, 17–24.
- Wu, K., Politis, M., O'Sullivan, S.S., Lawrence, A.D., Warsi, S., Bose, S., Lees, A.J., and Piccini, P. (2015). Single versus multiple impulse control disorders in Parkinson's disease: an 11C-raclopride positron emission tomography study of reward cue-evoked striatal dopamine release. *J. Neurol.* 262, 1504–1514.
- Yau, Y.H.C., and Potenza, M.N. (2015). Gambling disorder and other behavioral addictions: recognition and treatment. *Harv. Rev. Psychiatry* 23, 134–146.
- Ye, Z., Altena, E., Nombela, C., Housden, C.R., Maxwell, H., Rittman, T., Huddleston, C., Rae, C.L., Regenthal, R., Sahakian, B.J., et al. (2014). Selective serotonin reuptake inhibition modulates response inhibition in Parkinson's disease. *Brain J. Neurol.* 137, 1145–1155.
- Ye, Z., Hammer, A., and Münte, T.F. (2017). Pramipexole Modulates Interregional Connectivity Within the Sensorimotor Network. *Brain Connect.* 7, 258–263.

Yoder, K.K., Constantinescu, C.C., Kareken, D.A., Normandin, M.D., Cheng, T.-E., O'Connor, S.J., and Morris, E.D. (2007). Heterogeneous effects of alcohol on dopamine release in the striatum: a PET study. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* *31*, 965–973.

Yoo, H.B., Lee, J.-Y., Lee, J.S., Kang, H., Kim, Y.K., Song, I.C., Lee, D.S., and Jeon, B.S. (2015a). Whole-Brain Diffusion-Tensor Changes in Parkinsonian Patients with Impulse Control Disorders. *J. Clin. Neurol.* *11*, 42.

Yoo, H.S., Yun, H.J., Chung, S.J., Sunwoo, M.K., Lee, J.-M., Sohn, Y.H., and Lee, P.H. (2015b). Patterns of Neuropsychological Profile and Cortical Thinning in Parkinson's Disease with Punding. *PLOS ONE* *10*, e0134468.

Zainal Abidin, S., Tan, E.L., Chan, S.-C., Jaafar, A., Lee, A.X., Abd Hamid, M.H.N., Abdul Murad, N.A., Pakarul Razy, N.F., Azmin, S., Ahmad Annuar, A., et al. (2015). DRD and GRIN2B polymorphisms and their association with the development of impulse control behaviour among Malaysian Parkinson's disease patients. *BMC Neurol.* *15*, 59.

Zalesky, A., Fornito, A., and Bullmore, E.T. (2010). Network-based statistic: identifying differences in brain networks. *NeuroImage* *53*, 1197–1207.

Zhang, Z.X., and Román, G.C. (1993). Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an updated review. *Neuroepidemiology* *12*, 195–208.

Zigmond, A.S., and Snaith, R.P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* *67*, 361–370.

Fisher RA (1921). On the "probable error" of a coefficient of correlation deduced from a small sample. *Metron* *1*, 3–32.

Roweis, ST (1998). EM Algorithms for PCA and SPCA.