Ekaia, 2026, 49, 123-137
https://doi.org/10.1387/ekaia.27368

ekaia
ZIENTZIA eta TEKNOLOGIA ALDIZKARIA

ISSN 0214-9001 – eISSN 2444-3255

*Locus Coeruleus*aren eragina Parkinson gaixotasunaren narriadura kognitiboan

(The influence of the Locus Coeruleus *on cognitive decline in Parkinson's disease)*

Ana Larrabeiti[1,2,3]*, Jone Razquin*[1,2,3]*, Laura de las Heras-García*[1,3]*, Ane Murueta-Goyena**[2,3]*, Cristina Miguélez*[1,3]

[1] Farmakologia Saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea. Euskal Herriko Unibertsitatea (EHU), Leioa, Bizkaia
[2] Neurozientziak Saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea. Euskal Herriko Unibertsitatea (EHU), Leioa, Bizkaia
[3] Gaixotasun Neurodegeneratiboen taldea, Biobizkaia Osasun Ikerketa Institutua, Barakaldo, Bizkaia

LABURPENA: *Locus Coeruleus (LC)* garun-enborrean kokatutako funtsezko nukleo noradrenergikoa da. Parkinson gaixotasunaren (PG) fisiopatologian egitura zentral gisa agertzen da, eta badirudi gaixotasun honetan kaltetzen den lehen eremuetako bat dela, hasierako faseetan endekapen nabarmena baitu. Egitura honek 45.000 eta 50.000 neurona inguru ditu eta funtsezko zeregina du funtzio neurofisiologikoetan, hala nola oroimenean, arretan edota lo-esna zikloaren erregulazioan. Eskualde kortikalekin eta azpikortikalekin duen konektibitate zabala dela eta, garunaren homeostasia doitzen duen egitura garrantzitsua da. LCaren zaurgarritasuna hainbat faktorerengatik gertatzen da PGan, esaterako, bere energia-eskaera handiarengatik eta gaixotasunean gertatzen diren prozesu patologikoengatik. Horien artean nabarmentzekoak dira Lewy gorputzen formakuntza, neuromelaninaren metaketa eta antzeko asaldurak. Haien eraginez, LCak estres oxidatiboa eta metabolikoa jasaten du. LCko neuronen galerak hainbat sintoma ez-motor eragiten ditu PGan: depresioa, asaldura kognitiboak eta REM loaren nahasmendua, besteak beste. Azpimarratzekoa da PGan LCaren degenerazioak eragiten duen narriadura kognitiboa. Noradrenalinaren eskuragarritasunaren murrizketa progresiboak funtsezko funtzioetan eragiten du, esaterako, oroimenean, arretan eta malgutasun kognitiboan, eta horrek, errendimendu intelektuala arriskuan jartzeaz gain, eragin handia du pazienteen autonomian eta bizi-kalitatean. Sistema noradrenergikoari zuzendutako tratamenduek, besteak beste, atomoxetina edo nerbio bagoaren estimulazio bidezko esku-hartzeek, defizit kognitiboak hobetzeko potentziala erakusten dute. Animalia-ereduek erakutsi dutenez, esku-hartze horiek sintomak arindu ez ezik, efektu neurobabeslea ere badute, eta PGan gertatzen diren proteina patologikoen metaketa eta hantura murrizteko gai dira. Estrategia terapeutiko pertsonalizatu horiek bizi-kalitatea optimizatu eta PGaren progresioa moteldu dezakete, eta, hala, LCak neuroendekapeneko gaixotasun honetan duen garrantzia azpimarratzen da.

GAKO-HITZAK: Parkinson gaixotasuna, *locus coeruleus,* Lewy gorputzak, alfa sinukleina, narriadura kognitiboa.

ABSTRACT: *The* Locus Coeruleus (LC) *is a crucial noradrenergic nucleus located in the brainstem. It plays a central role in the pathophysiology of Parkinson's disease (PD) and appears to undergo significant degeneration in its early stages. This structure contains approximately 45,000 to 50,000 neurons and is fundamental to neurophysiological functions such as memory, attention, and the regulation of the sleep-wake cycle. Due to its extensive connectivity with both cortical and subcortical regions, the LC serves as a key regulator of brain homeostasis. The vulnerability of the LC in PD is attributed to factors such as its high-energy demand and the pathological processes associated with the disease. These include the formation of Lewy bodies and the accumulation of neuromelanin, which contribute to oxidative and metabolic stress within the LC. The progressive loss of LC neurons leads to a range of non-motor symptoms in PD. Notably, the cognitive impairment associated with LC degeneration in PD has profound consequences. The progressive reduction of norepinephrine availability affects essential functions such as memory, attention, and cognitive flexibility, compromising not only intellectual performance but also autonomy and quality of life. Targeted treatments aimed at the noradrenergic system, such as atomoxetine or vagus nerve stimulation, have shown potential in mitigating cognitive deficits. Animal models have demonstrated that these interventions not only improve symptoms, but also exert neuroprotective effects, like reducing pathological protein accumulation and inflammation. Personalized therapeutic strategies may optimize quality of life and slow disease progression, highlighting the critical role of the LC in this neurodegenerative disorder.*

KEYWORDS: Parkinson's disease, locus coeruleus, Lewy bodies, alpha synuclein, cognitive impairment.

*** *Harremanetan jartzeko/Corresponding author:*** Ane Murueta-Goyena, Neurozientziak Saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea (UPV/EHU) (Leioa-Bizkaia). https://orcid.org/0000-0002-9808-6943, ane.muruetagoyena@ehu.eus

Nola aipatu/How to cite: Larrabeiti, Ana; Razquin, Jone; De las Heras-García, Laura; Murueta-Goyena, Ane; Miguélez, Cristina (2026). «*Locus Coeruleus*aren eragina Parkinson gaixotasunaren narriadura kognitiboan», *Ekaia*, 49, 2026, DOI: https://doi.org/10.1387/ekaia.27368

Jasoa: martxoak 12, 2025; Onartua: irailak 12, 2025

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © UPV/EHU Press

Lan hau *Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-PartekatuBerdin 4.0 Nazioartekoa* lizentzia baten mende dago

1. **SARRERA**

Parkinson gaixotasuna (PG) zahartzeari lotutako nahasmendu neurodegeneratibo kroniko eta progresiboa da. Gaixotasun hau James Parkinsonek 1817an deskribatu zuen [1] eta munduko bigarren gaixotasun neurodegeneratibo ohikoena da, biztanleria globalaren % 0,1i eragiten diona [2]. Munduko Osasun Erakundearen datuen arabera, gaixotasuna 8,5 milioi kasura iritsi da mundu osoan [3]. PG 65 eta 70 urte artean diagnostikatzen da normalean, eta zahartzaroarekin lotutako gaixotasuna da. 80 urtetik gorako pertsonen % 3ri eragiten dio, eta haren intzidentzia 1,5 aldiz handiagoa da gizonezkoetan, batez ere 60 eta 79 urte bitartekoen artean, non arriskua bikoitza den emakumezkoekin alderatuta [4].

Gaixotasun honen jatorria ezagutzen ez den arren, hainbat faktorerekin lotu da, hala nola mutazio genetikoekin, zahartzaroarekin eta ingurumeneko arrisku-faktoreekin. Kasuen % 10 inguru mutazio genetikoekin lotzen dira, eta % 90 idiopatiko gisa sailkatzen dira, hau da, kausa ezezaguna da [5].

Gaur egun, PGaren diagnostikoa sintoma motorretan oinarritzen da, hala nola mugimenduen moteltasunean edo bradizinesian, muskuluen zurruntasunean eta dardararen presentzian [6]. Hala ere, sintoma ez-motorrak ohikoak dira PGan, eta, orokorrean, sintoma motorren aurretik agertzen dira eta pazienteen bizi-kalitateari gehiago eragiten diote. Sintoma ez-motorren artean daude loaren asaldurak (REM loaren nahasmendua, insomnioa, eguneko logura…), hiposmia edo usaimen-galera, ikusmen-arazoak, depresioa, antsietatea, kognizio-asaldurak eta abar [6]. Haien artean azpimarratzekoa da narriadura kognitiboa, pazientearen autonomiari eta interakzio sozialei nabarmen eragiten dielako eta haien bizi-kalitatea murrizten duelako. Era berean, zaintzaileentzat eta senideentzat ere karga emozional handia suposatzen dute asaldura kognitiboek.

Neuropatologia beti *substantia nigra pars compacta*-aren (SNc) eta bide nigroestriatalaren endekapenean zentratu da. Halere, terapia neurobabesle berriak bilatzeko lanean, beharrezkoa da garuneko beste eremu eta sistema batzuen inplikazioa aztertzea, batez ere gaixotasunaren fase goiztiarretan. Zentzu horretan, locus coeruleusa (LC) nukleo interesgarria litzakete, SNc baino lehenago asaldatzen dela behatu delako eta sintoma kognitibo goiztiarrekin lotura zuzena duela iradoki delako. Lan honen helburua LCaren asalduraren eta PGaren sintoma kognitiboen arteko lotura aztertzea da, ebidentziaren sintesia eginez.

2. **NARRIADURA KOGNITIBOA PARKINSON GAIXOTASUNEAN**

PGan ikusten den narriadura kognitiboa ez da gertaera bakar edo uniformea, baizik eta aurpegi anitzeko prozesu progresiboa, zeinean fun-

tzio kognitibo desberdinak kaltetzen diren une eta maila desberdinetan. Gaixotasunaren etapa goiztiarretan alterazioak agertzen dira funtzio bisuoespazialetan, eta horrek zailtasunak ekar ditzake objektuak ezagutzeko, distantziak kalkulatzeko eta espazioan orientatzeko. Hasierako fase honetan, arretan ere aldaketa sotilak ikusten dira eta, ondorioz, zaildu egiten da jarduera luzeetan arreta mantentzeko edo aldi berean jarduera ugari egiteko gaitasuna [2, 7].

Gaixotasunak aurrera egin ahala, funtzio exekutiboak ikusten dira kaltetuta; besteak beste, planifikatzeko gaitasuna, erabakiak hartzeko ahalmena, malgutasun kognitiboa edo arazoak ebazteko gaitasuna. Haien ondorioz, PGa duten gaixoek zailtasunak izan ditzakete egunerokotasuneko zereginak antolatzeko edota egoera edo ingurumen berrien aurrean egokitzeko. Oroimena ere kaltetuta egon daiteke, batez ere, informazioa berreskuratzeko gaitasuna. Fase aurreratuetan, paziente batzuek narriadura kognitibo larri baterantz eboluzionatzen dute eta Parkinsonaren dementzia garatzen dute. Dementzia horrek zenbait ezaugarri ditu, hala nola nahasmendua, haluzinazioak eta pertsonak edo eguneroko egoerak ezagutzeko zailtasunak izatea [7].

Oro har, dementzia izateko arriskua handiagoa da PGa duten pazienteetan biztanleria orokorrean baino. Ikerketa desberdinen arabera, PGa duten gaixoen % 24-31k dementzia garatzen du. Horren aldean, dementziaren prebalentzia % 5-7 bitartekoa da 60 urtetik gorako pertsonengan. Gainera, dementziaren prebalentziak gora egiten du gaixotasunak aurrera egin ahala: % 17koa da gaixotasuna diagnostikatu eta bost urtetara, % 46koa hamar urtetara eta % 83koa hogei urtetara [2]. Hala ere, kontuan izan behar da narriadura kognitiboa ez dela uniformea PGa duten paziente guztietan; denek ez dituzte arazo kognitiboak eta dementzia garatuko.

Narriadura kognitibo arina (NKA) Parkinsonarekin erlazionatutako dementzia garatu aurreko etapa bat dela dirudi, eta paziente batzuen gainbehera kognitiboaren progresio graduala iradokitzen du. Definizioz, NKA funtzio kognitiboen alterazioa da, baina afektazio funtzionalik eragin gabe. Zenbait ikerketak erakutsi dutenez, dementziarik gabeko PGa duten pazienteen % 25,8k agertzen du NKA, eta % 20k gutxi gorabehera diagnostikoa egiteko unean pairatzen du jada NKA. Ehuneko hori % 40-50era igotzen da bost urteko jarraipenaren ondoren [2]. Parkinsonarekin lotutako dementziaren arriskua areagotzen badu ere, NKAk ez du beti aurrera egiten; paziente batzuek egonkor jarraitzen dute edo kognizio normala berreskuratzen dute. Hala ere, 20 urte baino gehiago daramatzaten pazienteen % 80 inguruk dementzia garatzen dute. Parkinsonarekin lotutako dementziaren arrisku-faktoreen artean honako hauek daude: adin aurreratua, gaixotasunaren agerpen berantiarra, erreserba kognitibo mugatua, haluzinazioak eta ibilaldiaren alterazio nabarmenak izatea [2].

PGaren narriadura kognitiboak, gainera, ez dio beti patroi berari jarraitzen paziente guztietan. Aldakorra izan daiteke asaldatzen diren kognizioaren domeinuen arabera edo alterazioak gertatzen diren ordenaren arabera. Adibidez, PGa duten pertsona batzuek oroimen-arazoak izan ditzakete; beste batzuek, aldiz, atentzio- eta prozesamendu-abiadura asaldatuta izan dezakete. Posible da garun-eremu ezberdinak inplikatuta egotea sintoma kognitibo ezberdinetan, adibidez, hipokanpoa, LCa edo amigdala. Ez da erabat ulertzen zergatik den hain heterogeneoa narriadura kognitiboa eta zergatik eboluzionatzen duen hain modu desberdinetan. Hala ere, iradoki da beste osasun-arazo batzuen konbinazioaren ondorio izan daitekeela, hala nola Alzheimer gaixotasunaren kopatologiaren, nahasmendu baskularren, faktore genetikoen eta bakoitzak duen erreserba kognitiboaren ondorio [8].

Arlo honetan, ikerketa ugari daude martxan. Adibidez, CamPaIGN azterlanaren arabera, PGan bi azpimota kognitibo proposatu dira. Lehen azpimotak profil frontoestriatala/exekutiboa du eta dopaminaren murrizketarekin lotuta dago; paziente horiek ez dute dementziarako joerarik. Bestalde, bigarren azpimotak eremu okzipitalean disfuntzio kortikala erakusten du, hizkuntzaren/semantikaren jariakortasunean gabeziak ditu, eta orientazio bisuoespaziala kaltetuta du. Ikusi da azken hori Alzheimerren gaixotasunarekin eta *ApoE4* genearekin erlazionatuta dagoela, eta uste da neurotransmisore ez-dopaminergikoekin lotura duela [8].

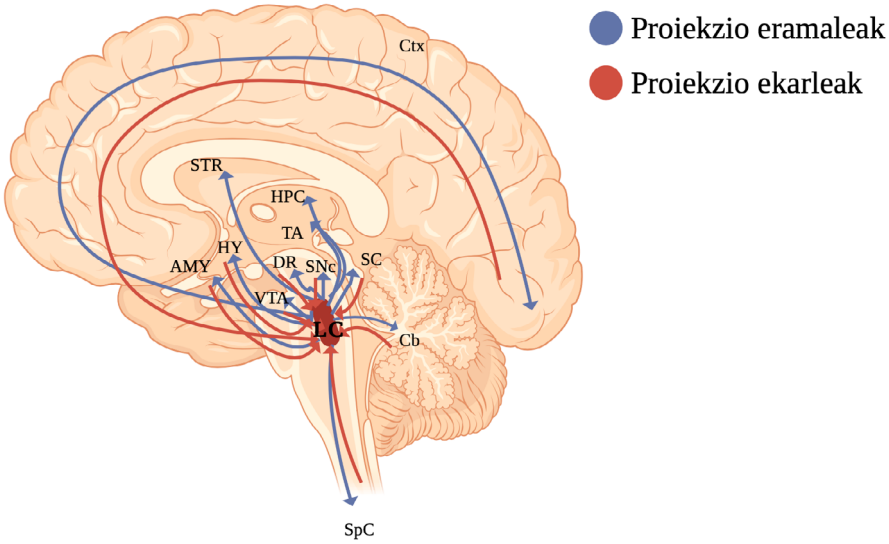
3. *LOCUS COERULEUS*aren ENDEKAPENA PARKINSONAREN PATOGENESIAN

3.1. *Locus Coeruleus*aren anatomia eta konexioak

LCa laugarren bentrikuluaren ondoan eta zerebeloaren azpian dagoen garuneko enborrean kokatutako aldebiko egitura txikia da. Burmuineko neurona noradrenergikoen dentsitate handiena dauka, eta funtzio neurofisiologiko anitzetan funtsezko papera betetzen du. Nukleo honek, gutxi gorabehera, 12-17 mm-ko luzera, 2,5 mm-ko zabalera eta 2,0 mm-ko altuera du, eta nerbio-sistema zentraleko noradrenalina (NA) iturri nagusia da. LCak 22.000 eta 52.000 neurona noradrenergiko ditu eta neurotransmisore honen % 70 inguru sortzearen arduraduna da [9]. Deskribatu da karraskari emeek neurona eta dendrita kopuru handiagoa dutela LCan eta egitura aldetik ere ezberdinak direla. Gainera, neuronen kantitatean eta morfologian dauden desberdintasunak aldakuntza funtzionalekin batera datoz, prozesu kognitiboetan eta neuronen erantzunean eragin dezaketenak [10-12].

LCak nerbio-sistemako hainbat eskualderekin ezartzen ditu konexioak. Gizakietan, gehienbat, eremu kortikal somatosentsorialera, motorrera, bekoki-aurrekora eta parietalera ditu proiekzioak. Hala ere, konexio garran-

tzitsuak ditu zingulu kortexarekin, kortex entorrinalarekin, hipokanpoarekin eta amigdalarekin ere. Horrez gain, garuneko beste hainbat eremu azpikortikaletara eta bizkarrezur-muinera bidaltzen ditu konexioak [9] (1. irudia). Oroimena, arreta, lo-esna zikloaren erregulazioa eta beste funtzio kritiko batzuk doitzeaz gain, proiekzio-sare horiek LCak garunaren homeostasian duen garrantzi nagusia azpimarratzen dute [13].

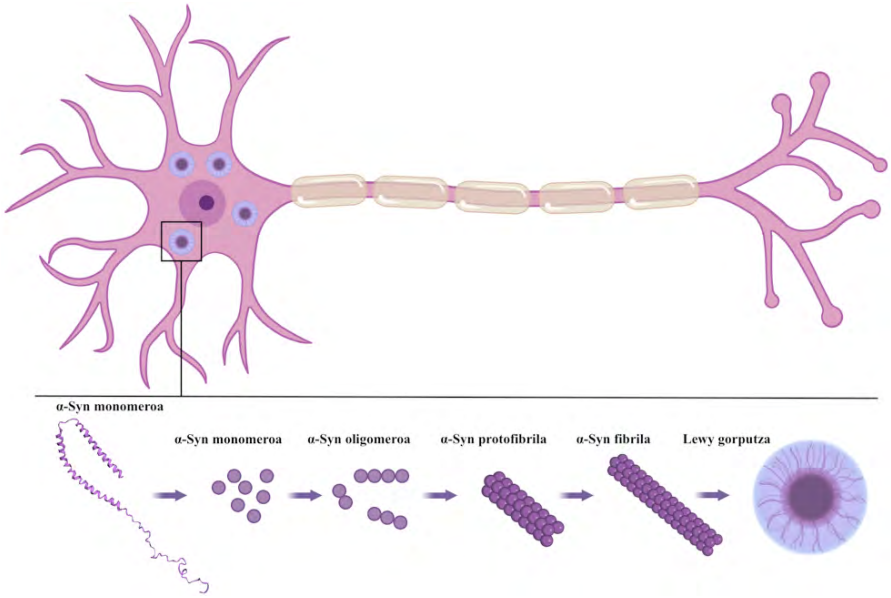


1. irudia. ***Locus Coeruleus*-eko proiekzio eramaleak eta ekarleak.** Hipokanpoa (HPC), gorputz amigdaloidea (AMY), garuntxoa (Cb), bizkarrezur-muina (SpC), hipotalamoa (HY), goiko kolikulua (SC), aurreko tegmentu eremua (VTA), kortexa (Ctx), atzeko errafe-nukleoa (DR), substantia nigra pars compacta (SNc), gorputz ildaskatua (STR), talamoa (TA).

3.2. **Parkinson gaixotasunaren neuropatologia**

PGaren ezaugarri neuropatologiko nagusia Lewy gorputzen presentzia da. Lewy gorputzak aberatsak dira alfa-sinukleinan (α-syn), *SNCA* geneak kodetutako 14 kDa-eko proteina. Baldintza patologikoetan, α-syn disolbagarriek beta-orri antzeko egiturak dituzten oligomeroak sor ditzakete (protofibrilak), gero fibrila amiloideetan bihurtzen direnak eta azkenik Lewy gorputzetan metatzen direnak (2. irudia). Metaketa patologiko horiek SNc-n agertzen direnean neurona dopaminergikoen galera eragiten dute eta horrek sintoma motor klasikoak sortzen ditu. SNc-n ez ezik, metaketak beste garun-nukleo batzuetan ere behatzen dira eta beste neurotransmisore-sistema batzuk kaltetzen dituzte, hala nola sistema noradrenergikoa. Horrek sintoma ez-motorrak eragiten ditu; adibidez, uste da alterazio kognitiboak gertarazten dituela.

Nahiz eta α-syn-ren metaketak PGaren patogenian zeregin nagusia betetzen duen, hainbat prozesu molekularrek ere laguntzen dute haren agerpen eta progresioan, besteak beste, mitokondrialaren disfuntzioak edota ubiquitina-proteasoma eta autofagia-lisosoma zelulen garbiketa-sistema hondatuak. Mekanismo horiek elkarri lotuta daude, eta, hala, zelulen garbiketa-prozesuaren eraginkortasuna galtzen da eta *α*-syn-ren agregazioa errazten da [14]. Gainera, mikrogliak eragindako neuroinflamazioa PGaren faktore garrantzitsu gisa identifikatu da. Mikroglia zelulak garuneko zelula immune nagusiak dira, eta iradoki da gaixotasuna areagotzen duen hantura-inguruneari laguntzen diotela egoera patologikoetan [15].



2. irudia. Alfa-sinukleinaren eraketa. *α*-syn monomeroak agregatuz, *α*-syn oligomeroak sortzen dira, eta hauek agregatuz, *α*-syn fibril bihurtzen dira. Azkenik, Lewy gorputzak eratzen dira.

3.3. *Locus Coeruleus*aren asaldura goiztiarrak Parkinson gaixotasunean

PGan SNc-ko neuronen galera aurkikuntza patologiko nagusitzat hartzen bada ere, garun-eremu honen endekapenak ez ditu gaixotasunaren sintoma guztiak azaltzen. Zentzu horretan, LCa da gaixotasunaren hasierako faseetan kaltetzen den lehen eremuetako bat [16]. LCa bereziki zaurgarria da bere hainbat ezaugarri anatomiko eta fisiologikoengatik, hala nola axoien adarkatze zabalagatik, energia-eskari handiagatik, neuromelaninaren metaketagatik eta metabolismotik eratorritako produktuen presen-

tziagatik. Horrez gain, SNc-ko neurona dopaminergikoekin propietateak partekatzen ditu, Cav1 eta Cav3 kaltzio-kanalen adierazpena barne [17]. Ezaugarri horiek estres oxidatibo, metaboliko eta hanturazkoarekiko duen sentikortasuna areagotzen dute eta neuroendekapena bultzatzen dute. Ikusi bezala, LCaren endekapen goiztiarra ziurrenik Lewy gorputzen presentziarekin, neuroinflamazioarekin eta disfuntzio mitokondrialarekin lotuta dago. Lewy gorputzak LCan kokatzen dira eta gaixotasunaren hasierako faseetan metatzen hasten dira [16].

PGan LCan izaten den neurona-galera % 21 eta % 94 bitartekoa dela kalkulatzen da, eta datu horrek eskualde honetako kalteen larritasuna islatzen du. Ondorioz, nerbio-sistema zentraleko eta periferikoko inerbazio noradrenergikoa kaltetuta geratzen da, eta behatu da inerbazio murrizte horrek sintoma goiztiarrak eragin ditzakeela, besteak beste, narriadura kognitiboa [18].

Postmortem egindako ikerketek baieztatu dute LC-sistema noradrenergikoaren (LC-NA) endekapena goiz hasten dela PGaren eboluzioan eta uniformeki aurrera egiten duela gaixotasunak aurrera egin ahala. LC-NAren kaltetze goiztiar hau uste da NAren gutxitzearekin lotuta dagoela. Behaketa hori neuromelaninarekiko sentikorrak diren erresonantzia magnetikoko (NM-EM) ikerketek berretsi dute. Teknika berri horrek LC-a eta SNc-a *in vivo* ebaluatzea ahalbidetzen du. Ikerketen arabera, NM-EM seinalearen murrizketa nabarmena ikusi da PG pazienteetan, bai LCan, bai SNc-n: kontrol osasuntsuekin alderatuta, kontraste-erlazioa, kontraste-zarata eta LC bolumena gutxituta daude PGan, eta, hala, neuronen galera islatzen dute. Metaanalisiek erakutsi dutenez, neurketa horiek sentikortasuna eta espezifikotasuna dute PGa duten pazienteak bereizteko [19].

4. *LOCUS COERULEUS*aren ERAGINA PARKINSONAREN SINTOMA KOGNITIBOETAN

LCak kognizioan duen papera ulertzeko, zientzialariek hainbat animalia-eredu esperimental erabili dituzte. Askotariko teknikak erabiliz (LCan lesioak eragitea, farmako espezifikoak aplikatzea, eta optogenetika), LC-NA sistemaren asalduren ondorioak aztertu ahal izan dituzte karraskarietan. Bereziki, ikasketa, oroimena eta erabakiak hartzeko gaitasuna izan dira aztergai. Adibidez, LCaren ablazioak ikaskuntzan defizit larriak eragiten dituela ikusi da. Egitura horretan lesioak dituzten animaliek askoz denbora gehiago behar izaten dute zeregin sinpleak ikasteko, hala nola janaria lortzeko [20, 21]. Gainera, NAren manipulazio farmakologikoak erabakiak hartzeko gaitasuna murrizten du [21]. LCak oroimenean duen eragina ere aldakorra da zeregin motaren eta maneiatzen den unearen arabera. Hainbat ikerketak frogatu dute LC-NAren jarduera aldatzeak oroimenaren pro-

zesuaren hainbat fase eraldatzen dituela [22]. Bestalde, atomoxetina farmakoa, NAren birkaptazioaren inhibitzaile selektiboa, lesio noradrenergikoa duten animaliei administratzen zaienean, malgutasun kognitiboa hobetzen du [23].

PGaren testuinguruan, erresonantzia magnetiko bidez berriki egindako ikerketek erakutsi dute LCaren seinalea gutxituta dagoela gaitasun kognitiboa kaltetuta duten pazienteetan, nukleoaren disfuntzioaren seinale [24-26]. Duela gutxi egindako beste azterlan batean, Lin-ek eta lankideek PGa zuten pazienteen garunak aztertu zituzten hedapen-erresonantzia magnetikoa erabiliz. Ikusi zuten LCak funtsezko eremu kortikalekin zuen konektibitatea, hala nola bekoki-aurreko kortexarekin, hipokanpoarekin eta zingulu kortexarekin zuena, aldatuta zegoela [27]. Alterazio horiek kognizio eta portaera defizitekin lotuta daudela frogatu da [28-30]. Era berean, Sun-ek eta taldekideek PGa zuten pazienteetan garuneko konektibitate funtzionala aztertu zuten. LCarekin eta kognizioarekin erlazioa zuten zenbait garun-eremuren konektibitatea kaltetuta zegoela aurkitu zuten, besteak beste, bekoki-aurreko kortexarena, pareta kortexarena eta kortex tenporalarena [31].

Sintoma kognitibo ezberdinei dagokionez, badirudi PGan LCaren endekapenak erlazio zuzena daukala atentzioa eta lan egiteko oroimenarekin. SNc-ren endekapena aldiz errefortzuari erlazionatutako oroimenarekin erlazionatu da [32]. Horrek, LCaren inplikazioa baieztatzeaz gain, sintoma kognitiboak askotarikoak direla eta nukleo ezberdinen menpean daudela azpimarratzen du.

5. **INPLIKAZIO TERAPEUTIKOA**

Azken urteotan, sistema noradrenergikoak protagonismoa hartu du PGaren ikerketetan, ez bakarrik erregulazio kognitibo eta motorrean duen zereginagatik, baita helburu terapeutiko gisa duen ahalmenagatik ere. Funtzio noradrenergikoa hobetzera zuzendutako hainbat estrategia, hala nola NAren berreskurapenaren inhibitzaileak eta LCaren estimulazio zuzena, PGaren sintoma kognitiboak tratatzeko ikuspegi itxaropentsu gisa agertu dira. Esku-hartze horiek arreta- eta inhibizio-kontrolean dauden gabeziak arintzeaz gain, funtsezko eginkizuna ere bete dezakete dementzia prebenitzeko.

Gehien aztertutako tratamenduetako bat atomoxetina da, NAren berreskurapenaren inhibitzailea, funtzio kognitiboa zaintzeko efektu positiboak erakutsi dituena. Onura hori nabarmenagoa da LCa kaltetuagoa duten pazienteetan, eta, hala, iradokitzen du tratamenduaren eraginkortasuna sistema noradrenergikoaren egoeraren araberakoa dela. PGa duten pazienteetan egindako ikerketek ere erakutsi dute atomoxetina erabiliz NAren mailak manipulatzeak atentzioa hobetzen duela [33]. Hala ere, entsegu kli-

niko gehiago behar dira horren efikazia frogatzeko [34]. Testuinguru honetan, neuromelaninarekiko sentikorrak diren erresonantzia magnetikoko irudiak, zeinek LCaren endekapena ebaluatzeko aukera ematen duten, funtsezko tresna izan litezke terapia mota honen onura gehien izango luketen pazienteak identifikatzeko. Biomarkatzaile horietan oinarritutako hurbilketa pertsonalizatu batek, tratamenduaren eraginkortasuna optimizatzeaz gain, neuroendekapenezko inplikazio gutxiago duten pazienteetan efektu kaltegarriak gutxitzen lagunduko luke [35].

Bestalde, erakutsi dute PGa duten pazienteek sintoma koginiboetan positiboki erantzuten dutela dopamina-mailak igotzen zaizkienean [36-38]. Hala ez iruditu arren, ondorio horrek erlazio zuzena du LCarekin, LCak lotura handia daukalako dopaminarekin. Adibidez, dopamina NAren aurrekaria da [39] eta, gainera, LCak dopamina ere aska dezake [40-42]. Horretaz gain, LCa SNc-aren aktibitatea zuzenean modulatzeko gai da [43]. Hortaz, dopaminak eragindako sintoma kognitiboen hobekuntzak LCaren ongizatearekin ere erlazio zuzena duela proposatu da.

Tratamendu farmakologikotik haratago, larruazalean zeharreko nerbio bagoaren estimulazioa (NBE) PGrako aukera terapeutiko itxaropentsu gisa agertu da. Berriki, prozedura hau modu ez-inbaditzaile batean aztertu da. Belarrian elektrodoak jarri dira LCko neuronak estimulatzeko, eta badirudi segurua dela [35]. Gainera, ikerketa preklinikoek erakutsi dutenez, NBE aplikatu ondoren, animalia-ereduetan lokomozioa nabarmen hobetzen da eta neuronen galera murrizten da, Era horretan, ikerketek iradoki dute efektu neurobabeslea duela [44]. Beraz, badirudi terapia honek LC-NA sistemaren endekapena moteldu dezakeela eta bide nigroestriataleko neuronak babestu ditzakeela, eta horrela mesede egiten diola funtzio motorrari. Gainera, NBEak neurona dopaminergikoetan α-syn-aren metaketa patologikoa murrizten duela aurkitu da, ziurrenik hanturaren aurkako propietateengatik. Neuroinflamazioaren testuinguruan, NBEak astrozitoen eta mikrogliaren aktibazioa murrizten duela behatu da LCan eta SNc-n. Hori funtsezko faktorea izan daiteke neuronen babeserako [45].

Giza ikerketetan, NBEren bidez eragindako LCaren estimulazioak oroimenean hobekuntzak ere erakutsi ditu. Berriki egindako ikerketa batek aurkitu du NBEak LCaren jardueran eragiten duela eta oroimena sustatzen duela, 25 Hz-ko maiztasuna eta 5 mA-ko intentsitatea erabiliz. Gainera, LCaren estimulazio fasea pupilaren dilatazio handituarekin lotu zen, eta dilatazio-aldaketa horiek LC-NAren jardueraren adierazle gisa balio dezakete [46]. Aurkikuntza horiek indartzen dute NBEa PGaren sintoma kognitiboak hobetzeko terapia bideragarria izan daitekeela, nahiz eta entsegu kliniko gehiago behar diren haren eraginkortasuna optimizatzeko [35, 47].

Azkenik, sistema noradrenergikoari zuzendutako terapien onurak ez dira soilik kogniziora mugatzen. Esku-hartzeek garuneko sare funtzional

desberdinen konektibitatea hobetzen dutela frogatu da, hala nola sare frontoestriatalarena, zeinak oldarkortasunaren kontrolean eta integrazio sentsoriomotorean parte hartzen duen. Horrek iradokitzen du estrategia hauek, defizit kognitiboak ez ezik, PGaren beste sintoma ez-motorrak ere zuzendu ditzaketela [11, 12, 48].

6. **ONDORIOAK**

PGan sintoma ez-motorrek duten garrantzia kontuan hartuta, LCak funtsezko papera betetzen du haren fisiopatologian. Kaltetutako lehen egituretako bat izanik, haren endekapen goiztiarra zuzenean lotzen da alterazio kognitiboen agerpenarekin. LCak funtsezko funtzio neurofisiologikoak doitzen ditu, hala nola oroimena, arreta eta lo-esna zikloa. Beraz, gaixotasunaren hasierako faseetan kaltetuta egoteak nabarmen eragiten du pazienteen funtzionamendu kognitiboan.

LCaren endekapena hainbat faktoreren ondorioz gertatzen da, hala nola energia-eskaera handiaren eta gaixotasunaren ezaugarri diren prozesu patologikoen ondorioz (adibidez, estres oxidatiboa, neuromelaninaren metaketa eta Lewy gorputzen eraketa). Gainera, neurona noradrenergikoen galerak gaitasun kognitiboei eragiten die zuzenean, eta horrek pazienteen autonomia eta bizi-kalitatea hondatzen laguntzen du. Gaixotasunak aurrera egin ahala eta garuneko beste eremu batzuei eragiten dien heinean, defizit kognitiboak areagotu egiten dira.

LCa dagoeneko PGaren hasierako faseetan kaltetzen denez, funtzio noradrenergikoa berreskuratzera bideratutako estrategia terapeutikoak onuragarriak izan daitezke. Atomoxetina edo NBE bidezko tratamenduek defizit kognitiboak hobetzeko ahalmena erakutsi dute, besteak beste. Gainera, eredu esperimentaletan propietate neurobabesleak ere behatu dira. Hori dela eta, LCaren modulazioa helburu duten estrategia horiek gaixotasunaren progresioa moteltzen lagun dezakete, batez ere hasierako faseetan aplikatuz gero.

Horrez gain, neuroirudiko tekniken aurrerapenek, esaterako, neuromelaninarekiko erresonantzia magnetikoaren irudiek, LCaren endekapenaren ebaluazio zehatzagoa ahalbidetu dute eta sentsibilitate handiagoz bereizi dituzte PGa duten pazienteak. Teknologia horrek aukera berriak zabaltzen ditu diagnostiko goiztiarra eta ikuspegi terapeutiko eraginkorragoa izateko.

BIBLIOGRAFIA

[1] PARKINSON, J. 2002. An Essay on the Shaking Palsy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences,* **14**, 223-236. https://doi.org/10.1176/jnp.14.2.223

[2] AARSLAND, D., BATZU, L., HALLIDAY, G. M., GEURTSEN, G. J., BALLARD, C., RAY CHAUDHURI, K., WEINTRAUB, D. 2021. «Parkinson disease-associated cognitive impairment». *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, DOI: 10.1038/s41572-021-00280-3

[3] WORLD HEALTH ORGANIZATION: WHO eta WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Parkinson disease,* https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease

[4] HIRSCH, L., JETTE, N., FROLKIS, A., STEEVES, T., PRINGSHEIM, T. 2016. «The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Neuroepidemiology*, **46**, 292-300.

[5] SAMAN ZAFAR; SRIDHARA S. YADDANAPUDI. *Parkinson Disease,* https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470193/

[6] ARMSTRONG, M. J., OKUN, M. S. 2020. «Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review». *JAMA-Journal of the American Medical Association*, **323**, 548-560.

[7] GOLDMAN, J. G., VERNALEO, B. A., CAMICIOLI, R., DAHODWALA, N., DOBKIN, R. D., ELLIS, T., GALVIN, J. E., MARRAS, C., EDWARDS, J., FIELDS, J., GOLDEN, R., KARLAWISH, J., LEVIN, B., SHULMAN, L., SMITH, G., TANGNEY, C., THOMAS, C. A., TRÖSTER, A. I., UC, E. Y., COYAN, N., ELLMAN, C., ELLMAN, M., HOFFMAN, C., HOFFMAN, S., SIMMONDS, D. 2018. «Cognitive impairment in Parkinson's disease: a report from a multidisciplinary symposium on unmet needs and future directions to maintain cognitive health». *npj Parkinson's Disease*, **4**, DOI: 10.1038/s41531-018-0055-3

[8] WILLIAMS-GRAY, C. H., EVANS, J. R., GORIS, A., FOLTYNIE, T., BAN, M., ROBBINS, T. W., BRAYNE, C., KOLACHANA, B. S., WEINBERGER, D. R., SAWCER, S. J., BARKER, R. A. 2009. «The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort». *Brain*, **132**, 2958-2969.

[9] NIKOLENKO, V. N., BORMINSKAYA, I. D., NIKITINA, A. T., GOLYSHKINA, M. S., RIZAEVA, N. A., OGANESYAN, M. V. 2024. «*Locus Coeruleus*-Norepinephrine System: Spheres of Influence and Contribution to the Development of Neurodegenerative Diseases». *Frontiers in Bioscience-Landmark*, **29**, DOI: 10.31083/j.fbl2903118.

[10] MARISCAL, P., BRAVO, L., LLORCA-TORRALBA, M., RAZQUIN, J., MIGUELEZ, C., SUÁREZ-PEREIRA, I., BERROCOSO, E. 2023. «Sexual differences in *Locus Coeruleus* neurons and related behavior in C57BL/6J mice». *Biology of Sex Differences*, **14**, DOI: 10.1186/s13293-023-00550-7.

[11] BANGASSER, D. A., ZHANG, X., GARACHH, V., HANHAUSER, E., VALENTINO, R. J. 2011. «Sexual dimorphism in *Locus Coeruleus* dendritic morphology:

A structural basis for sex differences in emotional arousal». *Physiology and Behavior*, **103**, 342-351.

[12] BANGASSER, D. A., WIERSIELIS, K. R., KHANTSIS, S. 2016. «Sex differences in the *Locus Coeruleus*-norepinephrine system and its regulation by stress». *Brain Research*, **1641**, 177-188.

[13] NAVNEET K. KHROUD; VAMSI REDDY; ABDOLREZA SAADABADI. Neuroanatomy, *Locus Coeruleus,* https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513270/

[14] DONG-CHEN, X., YONG, C., YANG, X., CHEN-YU, S. T., LI-HUA, P. 2023. «Signaling pathways in Parkinson's disease: molecular mechanisms and therapeutic interventions». *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, DOI: 10.1038/s41392-023-01353-3

[15] HE, Z., HU, Y., ZHANG, Y., XIE, J., NIU, Z., YANG, G., ZHANG, J., ZHAO, Z., WEI, S., WU, H., HU, W. 2024. «Asiaticoside exerts neuroprotection through targeting NLRP3 inflammasome activation». *Phytomedicine*, **127**, DOI: 10.1016/j.phymed.2024.155494

[16] BRAAK, H., eta DEL TREDICI, K. 2017. Neuropathological Staging of Brain Pathology in Sporadic Parkinson's disease: Separating the Wheat from the Chaff. *Journal of Parkinson's Disease,* **7**, S71-S85. https://doi.org/10.3233/JPD-179001

[17] BENARROCH, E. E. 2018. «Locus Coeruleus». *Cell and Tissue Research,* **373**, 221-232. https://doi.org/10.1007/s00441-017-2649-1

[18] DEL TREDICI, K., RÜB, U., DE VOS, R. A. I., BOHL, J. R. E., eta BRAAK, H. 2002. Where Does Parkinson Disease Pathology Begin in the Brain? *Journal of Neuropathology eta Experimental Neurology,* **61**, 413-426. https://doi.org/10.1093/jnen/61.5.413

[19] WANG, X., ZHANG, Y., ZHU, C., LI, G., KANG, J., CHEN, F., eta YANG, L. 2019. The diagnostic value of SNpc using NM-MRI in Parkinson's disease: meta-analysis. *Neurological Sciences,* **40**, 2479-2489. https://doi.org/10.1007/s10072-019-04014-y

[20] ANLEZARK, G. M., CROW, T. J., eta GREENWAY, A. P. 1973. Impaired Learning and Decreased Cortical Norepinephrine after Bilateral *Locus Coeruleus* Lesions. *Science,* **181**, 682-684. https://doi.org/10.1126/science.181.4100.682

[21] AMEMIYA, S., KUBOTA, N., UMEYAMA, N., NISHIJIMA, T., eta KITA, I. 2016. Noradrenergic signaling in the medial prefrontal cortex and amygdala differentially regulates vicarious trial-and-error in a spatial decision-making task. *Behavioural Brain Research,* **297**, 104-111. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.09.002

[22] KHAKPOUR-TALEGHANI, B., LASHGARI, R., MOTAMEDI, F., eta NAGHDI, N. 2009. Effect of reversible inactivation of *Locus Ceruleus* on spatial reference and working memory. *Neuroscience,* **158**, 1284-1291. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.11.001

[23] NEWMAN, L. A., DARLING, J., eta MCGAUGY, J. 2008. Atomoxetine reverses attentional deficits produced by noradrenergic deafferentation of medial

prefrontal cortex. *Psychopharmacology,* **200**, 39-50. https://doi.org/10.1007/s00213-008-1097-8

[24] Li, Y., Wang, C., Wang, J., Zhou, Y., Ye, F., Zhang, Y., Cheng, X., Huang, Z., Liu, K., Fei, G., Zhong, C., Zeng, M., eta Jin, L. 2019. Mild cognitive impairment in de novo Parkinson's disease: A neuromelanin MRI study in «Locus Coeruleus». *Movement Disorders,* **34**, 884-892. https://doi.org/10.1002/mds.27682

[25] Sommerauer, M., Fedorova, T. D., Hansen, A. K., Knudsen, K., Otto, M., Jeppesen, J., Frederiksen, Y., Blicher, J. U., Geday, J., Nahimi, A., Damholdt, M. F., Brooks, D. J., eta Borghammer, P. 2018. Evaluation of the noradrenergic system in Parkinson's disease: an 11C-MeNER PET and neuromelanin MRI study. *Brain,* **141**, 496-504. https://doi.org/10.1093/brain/awx348

[26] Prasuhn, J., Prasuhn, M., Fellbrich, A., Strautz, R., Lemmer, F., Dreischmeier, S., Kasten, M., Münte, T. F., Hanssen, H., Heldmann, M., Brüggemann, N. 2021. «Association of *Locus Coeruleus* and Substantia Nigra Pathology With Cognitive and Motor Functions in Patients With Parkinson Disease». *Neurology*, **97**, DOI: 10.1212/WNL.0000000000012444.

[27] Lin, C. P., Frigerio, I., Bol, J. G. J. M., Bouwman, M. M. A., Wesseling, A. J., Dahl, M. J., Rozemuller, A. J. M., van der Werf, Y. D., Pouwels, P. J. W., van de Berg, W. D. J., Jonkman, L. E. 2024. «Microstructural integrity of the locus coeruleus and its tracts reflect noradrenergic degeneration in Alzheimer's disease and Parkinson's disease». *Translational Neurodegeneration*, **13**, DOI: 10.1186/s40035-024-00400-5.

[28] Weingarten, C. P., Sundman, M. H., Hickey, P., eta Chen, N. 2015. Neuroimaging of Parkinson's disease: Expanding views. *Neuroscience eta Biobehavioral Reviews,* **59**, 16-52. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.09.007

[29] Ye, R., O'Callaghan, C., Rua, C., Hezemans, F. H., Holland, N., Malpetti, M., Jones, P. S., Barker, R. A., Williams-Gray, C. H., Robbins, T. W., Passamonti, L., eta Rowe, J. 2022. *Locus Coeruleus* Integrity from <scp>7 T MRI</scp> Relates to Apathy and Cognition in Parkinsonian Disorders. *Movement Disorders,* **37**, 1663-1672. https://doi.org/10.1002/mds.29072

[30] Zhou, C., Guo, T., Bai, X., Wu, J. J., Gao, T., Guan, X., Liu, X., Gu, L., Huang, P., Xuan, M., Gu, Q., Xu, X., Zhang, B., Zhang, M. 2021. «*Locus Coeruleus* degeneration is associated with disorganized functional topology in Parkinson's disease». *NeuroImage: Clinical*, **32**, DOI: 10.1016/j.nicl.2021.102873

[31] Sun, J., Ma, J., Gao, L., Wang, J., Zhang, D., Chen, L., Fang, J., Feng, T., Wu, T. 2023. «Disruption of *Locus Coeruleus*-related functional networks in Parkinson's disease». *npj Parkinson's Disease*, **9**, DOI: 10.1038/s41531-023-00532-x

[32] Sun, S., Madge, V., Djordjevic, J., Gagnon, J., Collins, D. L., Dagher, A., Sharp, M. 2025. «Selective Effects of Substantia Nigra and *Locus*

Coeruleus Degeneration on Cognition in Parkinson's Disease». *Movement Disorders*, DOI: 10.1002/mds.30148

[33] KEHAGIA, A. A., HOUSDEN, C. R., REGENTHAL, R., BARKER, R. A., MÜLLER, U., ROWE, J., SAHAKIAN, B. J., eta ROBBINS, T. W. 2014. Targeting impulsivity in Parkinson's disease using atomoxetine. *Brain,* **137**, 1986-1997. https://doi.org/10.1093/brain/awu117

[34] HOLLAND, N., ROBBINS, T. W., eta ROWE, J. B. 2021. The role of noradrenaline in cognition and cognitive disorders. *Brain,* **144**, 2243-2256. https://doi.org/10.1093/brain/awab111

[35] LENCH, D. H., TURNER, T. H., MCLEOD, C., BOGER, H. A., LOVERA, L., HEIDELBERG, L., ELM, J., PHAN, A., BADRAN, B. W., HINSON, V. K. 2023. «Multi-session transcutaneous auricular vagus nerve stimulation for Parkinson's disease: evaluating feasibility, safety, and preliminary efficacy». *Frontiers in Neurology*, **14**, DOI: 10.3389/fneur.2023.1210103.

[36] RUTLEDGE, R. B., LAZZARO, S. C., LAU, B., MYERS, C. E., GLUCK, M. A., eta GLIMCHER, P. W. 2009. Dopaminergic Drugs Modulate Learning Rates and Perseveration in Parkinson's Patients in a Dynamic Foraging Task. *The Journal of Neuroscience,* **29**, 15104-15114. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3524-09.2009

[37] MCGUIGAN, S., ZHOU, S.-H., BROSNAN, M. B., THYAGARAJAN, D., BELLGROVE, M. A., eta CHONG, T. T.-J. 2019. Dopamine restores cognitive motivation in Parkinson's disease. *Brain,* **142**, 719-732. https://doi.org/10.1093/brain/awy341

[38] GROGAN, J. P., TSIVOS, D., SMITH, L., KNIGHT, B. E., BOGACZ, R., WHONE, A., COULTHARD, E. J. 2017. «Effects of dopamine on reinforcement learning and consolidation in Parkinson's disease». *eLife*, **6**, DOI: 10.7554/eLife.26801

[39] RANJBAR-SLAMLOO, Y., FAZLALI, Z. 2020. «Dopamine and Noradrenaline in the Brain; Overlapping or Dissociate Functions?». *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **12**, DOI: 10.3389/fnmol.2019.00334.

[40] DEVOTO, P., eta FLORE, G. 2006. On the Origin of Cortical Dopamine: Is it a Co-Transmitter in Noradrenergic Neurons? *Current Neuropharmacology,* **4**, 115-125. https://doi.org/10.2174/157015906776359559

[41] KEMPADOO, K. A., MOSHAROV, E. V., CHOI, S. J., SULZER, D., eta KANDEL, E. R. 2016. Dopamine release from the locus coeruleus to the dorsal hippocampus promotes spatial learning and memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences,* **113**, 14835-14840. https://doi.org/10.1073/pnas.1616515114

[42] TSETSENIS, T., BADYNA, J. K., LI, R., DANI, J. A. 2022. «Activation of a *Locus Coeruleus* to Dorsal Hippocampus Noradrenergic Circuit Facilitates Associative Learning». *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **16**, DOI: 10.3389/fncel.2022.887679

[43] HARRO, J., TERASMAA, A., ELLER, M., eta RINKEN, A. 2003. Effect of denervation of the *Locus Coeruleus* projections by DSP-4 treatment on [3H]-

raclopride binding to dopamine D2 receptors and D2 receptor–G protein interaction in the rat striatum. *Brain Research,* **976**, 209-216. https://doi.org/10.1016/S0006-8993(03)02677-5

[44] FARRAND, A. Q., HELKE, K. L., GREGORY, R. A., GOOZ, M., HINSON, V. K., eta BOGER, H. A. 2017. Vagus nerve stimulation improves locomotion and neuronal populations in a model of Parkinson's disease. *Brain Stimulation,* **10**, 1045-1054. https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.08.008

[45] DEVOTO, P., FLORE, G., SABA, P., FÀ, M., eta GESSA, G. L. 2005. Stimulation of the *Locus Coeruleus* elicits noradrenaline and dopamine release in the medial prefrontal and parietal cortex. *Journal of Neurochemistry,* **92**, 368-374. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02866.x

[46] LUDWIG, M., PEREIRA, C., KEUTE, M., DÜZEL, E., BETTS, M. J., HÄMMERER, D. 2024. «Evaluating phasic transcutaneous vagus nerve stimulation (ta-VNS) with pupil dilation: the importance of stimulation intensity and sensory perception». *bioRxiv*, DOI: 10.1101/2024.07.27.605407

[47] VAN MIDDEN, V., SIMONČIČ, U., PIRTOŠEK, Z., KOJOVIĆ, M. 2024. «The Effect of taVNS at 25 Hz and 100 Hz on Parkinson's Disease Gait—A Randomized Motion Sensor Study». *Movement Disorders*, **39**, 1375-1385. https://doi.org/10.1002/mds.29826

[48] REMBADO, I., SONG, W., SU, D. K., LEVARI, A., SHUPE, L. E., PERLMUTTER, S., FETZ, E., eta ZANOS, S. 2021. Cortical Responses to Vagus Nerve Stimulation Are Modulated by Brain State in Nonhuman Primates. *Cerebral Cortex,* **31**, 5289-5307. https://doi.org/10.1093/cercor/bhab158