

Locus Coeruleusaren 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 garrantzitsu bat da. LC-aren zaurgarritasuna PG-ean hainbat faktoreengatik ematen da, esaterako, bere energia-eskaera handiarengatik eta gaixotasunean gertatzen diren prozesu patologikoen ondorioz. Hauen artean aipatzekoak dira Lewy gorputzen formakuntza eta neuromelaninaren metaketa bezalako asaldurak. Hauen eraginez, LC-ak estres oxidatiboa eta metabolikoa jasaten du. LC-eko neuronen galerak hainbat sintoma ez-motor eragiten ditu PG-ean: depresioa, asaldura kognitiboak eta REM loaren nahasmendua, besteak beste. Azpimarratzekoa da PG-ean LC-ren 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 ez ezik, pazienteen autonomian eta bizi-kalitatean ere eragin handia du. Sistema noradrenergikoari zuzendutako tratamenduek, atomoxetina edo nerbio bagoaren estimulazioa bezalako esku-hartzeak, defizit kognitiboak hobetzeko potentziala erakusten dute. Animalia-ereduek erakutsi dutenez, esku-hartze hauek sintomak arintzea ez ezik, efektu neurobabeslea ere badute, eta PG-ean ematen diren proteina patologikoen metaketa eta

1

***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, Laura; Murueta-Goyena, Ane; Miguélez, Cristina (2025). << Locus Coeruleusaren eragina Parkinson gaixotasunaren narriadura kognitiboan >>, Ekaia, 49, xx-xx.
(<https://doi.org/10.1387/ekaia.27368>)

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

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © 2025 UPV/EHU



Obra Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizentzian dago

hantura murrizteko gai dira. Estrategia terapeutiko pertsonalizatu hauek bizi-kalitatea optimizatu eta PG-aren progresioa moteldu dezakete, LC-k neuroendekapeneko gaixotasun honetan duen garrantzia azpimarratuz.

HITZ GAKOAK: 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

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 gaixotasun bat da. 80 urtetik gorako pertsonen %3ri eragiten dio eta bere intzidentzia 1,5 aldiz handiagoa da gizonezkoetan, batez ere 60 eta 79 urte bitartekoan artean, non arriskua bikoitza den emakumezkoekin alderatuta [4].

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

Gaur egun, PG-aren diagnostikoa sintoma motorretan oinarritzen da, hala nola, mugimenduen moteltasunean edo bradizinesian, muskuluen zurruntasunean eta dardararen presentzian [6]. Hala ere, sintoma ez-motorrak ohikoak dira PG-ean eta, orokorrean, sintoma motorren aurretik agertzen dira eta pazienteen bizi-kalitateari gehiago eragiten diote. Sintoma ez-motorren artean loaren asaldurak (REM loaren nahasmendua, insomnia, eguneko logura...), hiposmia edo usaimen galera, ikusmen arazoak, depresioa, antsietatea, kognizio asaldurak, etab. daude [6]. Hauen artean, azpimarratzekoa da narriadura kognitiboa, nabarmen eragiten baitio pazientearen autonomiari eta bere interakzio sozialei, bizi-kalitatea murriztuz. Era berean, zaintzaileentzat eta senideentzat ere karga emozional handia suposatzen dute asaldura kognitiboak.

Neuropatologia beti *substantia nigra pars compacta* (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 coeruleus (LC) nukleo interesgarria litzakete, SNc baino lehenago asaldatzen dela behatu delako eta sintoma kognitibo goiztiarrekin lotura zuzena duela iradoki delako. Lan honen helburua LC-aren asalduraren eta PG-aren sintoma kognitiboen arteko lotura aztertzea da, ebidentziaren sintesia eginez.

2. NARRIADURA KOGNITIBOA PARKINSON GAIXOTASUNEAN

PG-ean ikusten den narriadura kognitiboa ez da gertaera bakar edo uniforme bat, baizik eta aurpegi anitzeko prozesu progresibo bat, zeinean funtzio kognitibo desberdinak kaltetzen diren une eta maila

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

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

Oro har, PG duten pazienteetan dementzia izateko arriskua handiagoa da biztanleria orokorrean baino. Ikerketa desberdinen arabera, PG gaixoen %24-tik %31-ra bitartean dementzia garatzen dute. Alderatzuz, 60 urtetik gorako pertsonengan dementziaren prebalentzia %5 eta %7 bitartekoa da. Gainera, dementziaren prebalentziak gora egiten du gaixotasunak aurrera egin ahala: %17-koa da gaixotasuna diagnostikatu eta bost urtetara, %46-koa hamar urtetara eta %83-koa hogeitaurtetara [2]. Hala ere, kontuan izan behar da narriadura kognitiboa ez dela uniforme PG 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 gradualak iradokitzen du. Definizioz, NKA funtzio kognitiboen alterazioa da, baina afektazio funtzionalik eragin gabe. Ikerketa desberdinek erakutsi dutenez, dementziarik gabeko PG duten pazienteen %25,8-k NKA aurkeztu du, eta %20-ak gutxi gorabehera diagnostikoa egiteko unean jada NKA pairatzen du. Ehuneko hori %40-50-era igotzen da bost urteko jarraipenaren ondoren [2]. NKA Parkinsonarekin lotutako dementziaren arriskua areagotzen badu ere, ez du beti aurrera egiten, paziente batzuk egonkor jarraitzen baitute edo kognizio normala berreskuratzen baitute. 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].

PG-aren narriadura kognitiboak, gainera, ez du beti patroia bera jarraitzen paziente guztietan. Aldakorra izan daiteke asaldatzen diren kognizioaren domeinuen arabera edo alterazioak gertatzen diren ordenaren arabera. Adibidez, PG duten pertsona batzuek oroimen arazoak izan ditzakete, beste batzuek, aldiz, atentzio eta prozesamendu abiadura asaldatuta izan dezakete. Posiblea da garun eremu ezberdinak inplikaturik egotea sintoma kognitibo ezberdinetan, adibidez, hipokanpoa, LC-a edo amigdala. Ez da erabat ulertzen zergatik den hain heterogeneoa narriadura kognitiboa eta zergatik eboluzionatzen duen hain modu desberdinetan. Hala ere, beste osasun-arazo batzuen konbinazioaren ondorio izan daitekeela iradoki da, hala nola, Alzheimer gaixotasunarekin kopatologia, nahasmendu baskularrak, faktore genetikoak eta bakoitzak duen erreserba kognitiboaren ondorio ere [8].

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

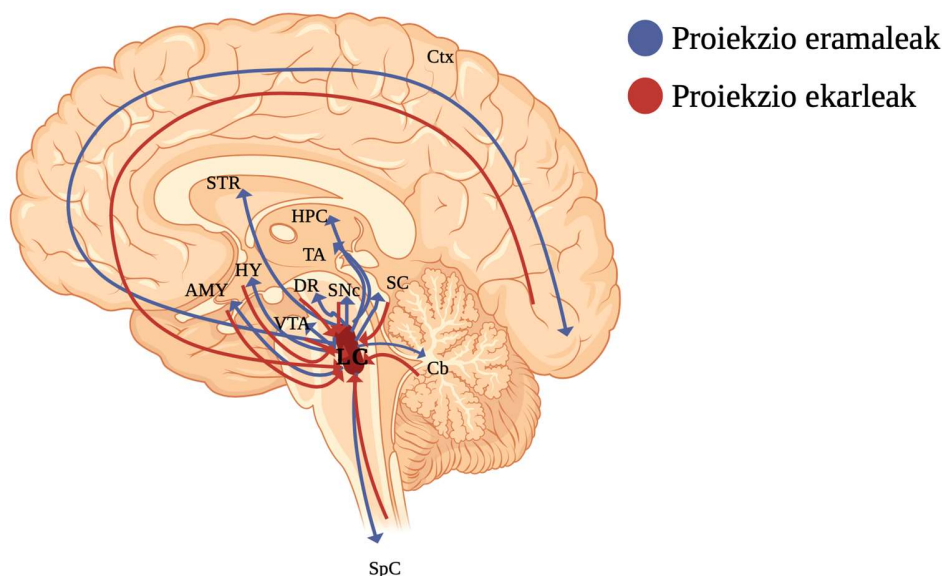
3. LOCUS COERULEUSAREN ENDEKAPENA PARKINSONAREN PATOGENESIAN

3.1. Locus Coeruleusaren anatomia eta konexioak

LC-a laugarren bentrikularen 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. LC-ak 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 LC-ean eta egitura aldetik ere ezberdinak direla. Gainera, neuronon kantitatean eta morfologian dauden desberdintasun hauek aldakuntza funtzionalekin batera datoz, prozesu kognitiboetan eta neuronon erantzunean eragin dezaketenak [10–12].

LC-ak nerbio-sistemako hainbat eskualderekin ezartzen ditu konexioak. Gizakietan, gehienbat, eremu kortikal somatosensorial, motor, bekoki-aurreko eta parietalera ditu proiektzioak. Hala ere, konexio garrantzitsuak 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**). Proiektzio-sare hauek oroimena, arreta eta loaldi-esna zikloaren erregulazioa bezalako funtzio kritikoak doitzeaz gain, LC-ak garunaren homeostasian duen garrantzi nagusia azpimarratzen dute [13].



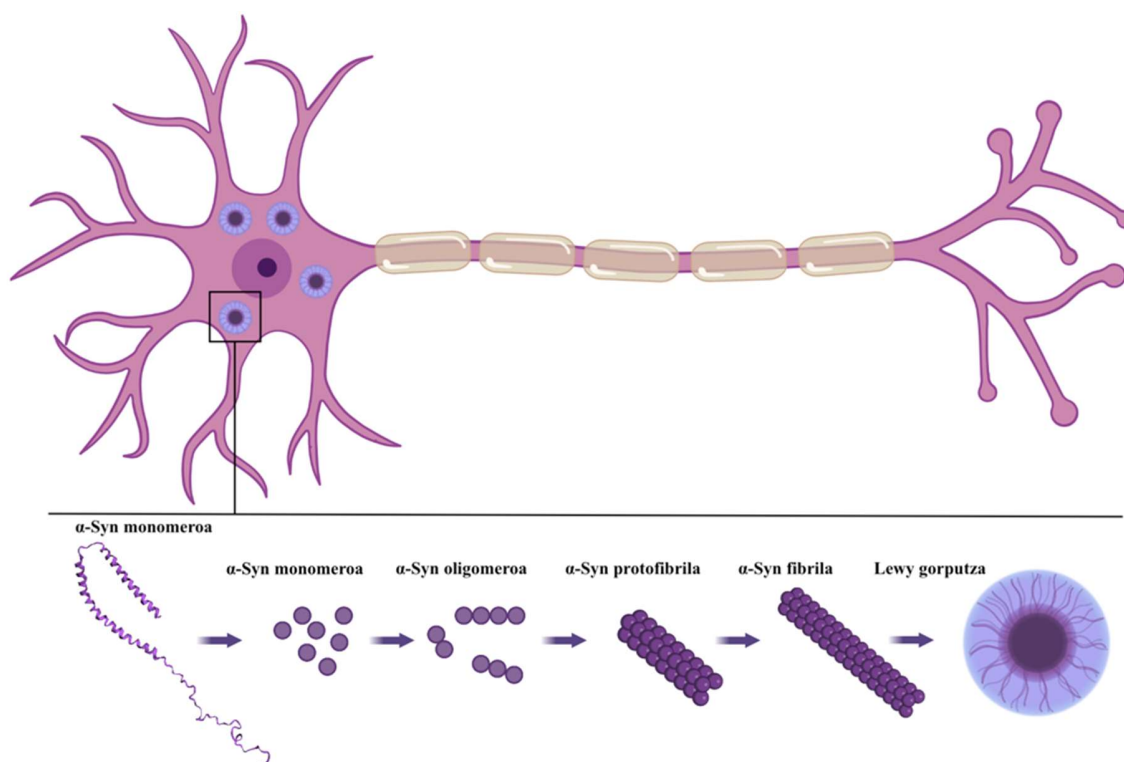
1. Irudia. Locus Coeruleus-eko proiektzio eramaleak eta ekarleak. Hipokanpoa (HPC), gorputz amigdaloidia (AMY), garuntxoa (Cb), bizkarrezur-muina (SpC), hipotalamoa (HY), goiko kolikulua (SC), aurreko tegmentu eremua (VTA), kortexa (Ctx), atzeko errafe-nukleoa (DR), substantia nigra pars compacta (SNc),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

3.2. Parkinson gaixotasunaren neuropatologia

PG-aren ezaugarri neuropatologiko nagusia Lewy-ren gorputzen presentzia da. Lewy-ren 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-ren gorputzetan metatzen direnak (**2. irudia**). Metaketa patologiko horiek SNc-n agertzen direnean neurona dopaminergikoen galera eragiten dute sintoma motor klasikoak sortuz. SNc-n ez ezik metaketak beste garun nukleo batzuetan ere behatzen dira eta beste neurotransmisore-sistema batzuk kaltetzen dituzte, hala nola,

sistema noradrenergikoa. Honek sintoma ez-motorrak eragiten ditu, eta adibidez, alterazio kognitiboak gertarazten duela uste da.

Nahiz eta α -syn-ren metaketak PG-aren 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 bezalako zelulen garbiketa-sistema hondatuak. Mekanismo hauek elkarri lotuta daude zelulen garbiketa prozesuan eraginkortasun galduz eta α -syn-ren agregazioa erraztuz [14]. Gainera, mikroglia eragindako neuroinflamazioa PG-aren faktore garrantzitsu gisa identifikatu da. Mikroglia zelulak garuneko zelula immune nagusiak dira eta egoera patologikoetan, gaixotasuna areagotzen duen hantura-inguruneari laguntzen diotela iradoki da [15].



2. Irudia. Alfa-sinukleinen eraketa. α -syn monomeroak agregatuz, α -syn oligomeroak sortzen dira, eta hauek agregatuz, α -syn fibriletan bihurtzen dira. Azkenik, Lewy gorputzak eratzen dira.

3.3. Locus Coeruleusaren asaldura goiztiarrak Parkinson gaixotasunean

PG-ean SNC-ko neuronen galera aurkikuntza patologiko nagusitzat hartzen bada ere, garun eremu honen endekapenak ez ditu gaixotasunaren sintoma guztiak azaltzen. Zentzu horretan, LC-a da

gaixotasunaren hasierako faseetan kaltetzen den lehen eremuetako bat [16]. LC-a bereziki zaugarria da honek dituen hainbat ezaugarri anatomiko eta fisiologikoengatik, hala nola, axoien adarkatze zabala, energia-eskari handia, neuromelaninaren metaketa eta metabolismotik eratorritako produktuen presentzia. Horrez gain, SNc-ko neurona dopaminergikoekin propietateak partekatzen ditu, Cav1 eta Cav3 kaltzio kanalen adierazpena barne [17]. Ezaugarri hauek estres oxidatibo, metaboliko eta hanturazkoarekiko duen sentikortasuna areagotzen dute, neuroendekapena bultzatuz. Ikusi bezala, LC-aren endekapen goiztiarra ziurrenik Lewy gorputzen presentziarekin, neuroinflamazioarekin eta disfuntzio mitokondrialarekin lotuta dago. Lewy-ren gorputz hauek LC-ean kokatzen dira eta gaixotasunaren hasierako faseetan metatzen hasten dira [16].

PG-ean LC-ean ematen den neurona-galera %21-etik %94-ra bitartekoa dela kalkulatu da, eskualde honetako kalteen larritasuna islatuz. Ondorioz, nerbio-sistema zentralako eta periferikoko inerbazio noradrenergikoa kaltetuta geratzen da, eta inerbazio murrizte horrek narriadura kognitiboa bezalako sintoma goiztiarrak, besteak beste, eragin ditzakeela behatu da [18].

Postmortem egindako ikerketek baieztatu dute LC-sistema noradrenergikoaren (LC-NA) endekapena goiz hasten dela PG-ren eboluzioan eta uniformeki aurrera egiten duela gaixotasunak aurrera egin ahala. LC-NA-ren kaltetze goiztiar hau uste da NA-ren gutxitzearekin lotuta dagoela. Behaketa hau neuromelaninarekiko sentikorrak diren erresonantzia magnetikoko (NM-EM) ikerketek berretsi dute. Teknika berri honek LC-ea eta SNc *in vivo* ebaluatzea ahalbidetzen du. Ikerketa hauen arabera, PG pazienteetan, NM-EM seinalearen murrizketa nabarmena ikusi da bai LC-ean bai SNc-n kontrol osasuntsuekin alderatuta, kontraste-erlazioa, kontraste-zarata eta LC bolumena gutxitu daudelarik PG-n, neuronen galera islatuz. Metaanalisiek erakutsi dutenez, neurketa hauek sentikortasuna eta espezifikotasuna dute PG duten pazienteak bereizteko [19].

4. LOCUS COERULEUSAREN ERAGINA PARKINSONAREN SINTOMA KOGNITIBOETAN

LC-ak kognizioan duen papera ulertzeko, zientzialariek hainbat animalia-eredu experimental erabili dituzte. Horretarako, LC-an lesioak eragin, farmako espezifikoak aplikatu eta optogenetika bezalako teknikak erabili dituzte. Horrela, LC-NA sistemaren asalduren ondorioak aztertu ahal izan dituzte karraskarietan. Bereziki, ikasketa, oroimena eta erabakiak hartzeko gaitasuna izan dira aztergai. Adibidez, LC-aren 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, NA-ren manipulazio farmakologikoak erabakiak hartzeko gaitasuna

murritzten du [21]. LC-ak oroimenean duen eragina ere aldakorra da zeregin motaren eta maneiatzen den unearen arabera. Hainbat ikerketek frogatu dute LC-NA-ren jarduera aldatzeak oroimenaren prozesuaren hainbat fase eraldatzen dituela [22]. Bestalde, atomoxetina farmakoa, NA-ren birkaptazioaren inhibitzaile selektiboa, lesio noradrenergikoa duten animaliei administratzen zainean, malgutasun kognitiboa hobetzen du [23].

PG-aren testuinguruan, berriki egindako ikerketek erresonantzia magnetiko bidez erakutsi dute gaitasun kognitiboa kaltetuta duten pazienteetan LC-aren seinalea gutxituta dagoela, nukleoaren disfunzioaren seinale [24–26]. Duela gutxi egindako beste azterlan batean, Lin eta lankideek PG zuten pazienteen garunak aztertu zituzten hedapen-erresonantzia magnetikoa erabiliz. LC-aren konektibitatea aldatuta zegoela behatu zuten funtsezko eremu kortikalekin, hala nola, bekoki-aurreko kortexarekin, hipokanpoarekin eta zingulu kortexarekin [27]. Alterazio horiek kognizio eta portaera defizitekin lotuta daudela frogatu da [28–30]. Era berean, Sun eta taldekideek PG zuten pazienteetan garuneko konektibitate funtzionala aztertu zuten. LC-arekin eta kognizioarekin erlazioa zuten zenbait garun eremuren konektibitatea kaltetuta zegoela aurkitu zuten, hala nola, bekoki-aurreko kortexa, pareta kortexa eta kortex tenporalaren konektibitatea [31].

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

5. INPLIKAZIO TERAPEUTIKOA

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

Gehien aztertutako tratamenduetako bat atomoxetina da, NA-ren berreskurapenaren inhibitzailea, funtzio kognitiboa zaintzeko efektu positiboak erakutsi dituena. Onura hori nabarmenagoa da LC-a kaltetuagoa duten pazienteetan, tratamenduaren eraginkortasuna sistema noradrenergikoaren egoeraren arabera dela iradokiz. PG pazienteetan egindako ikerketek ere erakutsi dute atomoxetina erabiliz

NA-ren mailak manipulatzeko atentzioa hobetzen duela [33]. Hala ere, entsegu kliniko gehiago behar dira honen efikazia frogatzeko [34]. Testuinguru honetan, neuromelaninarekiko sentikorrak diren erresonantzia magnetikoko irudiak, LC-aren endekapena ebaluatzeko aukera ematen dutenak, funtsezko tresna izan litezke terapia mota honen onura gehien izango luketen pazienteak identifikatzeko. Biomarkatzaile hauetan oinarritutako hurbilketa pertsonalizatu batek tratamenduaren eraginkortasuna optimizatzeaz gain, neuroendekapenezko inplikazio gutxiago duten pazienteetan efektu kaltegarriak gutxitzen lagunduko luke [35].

Bestalde, dopaminaren mailak igotzeak PG duten pazienteetan erantzun positiboak erakutsi dituzte sintoma kognitiboetan [36–38]. Hau LC-arekin modu zuzenean erlazionatuta ez dagoela dirudien arren, LC-ak lotura handia dauka dopaminarekin. Adibidez, dopamina NA-ren aurrekaria da [39] eta gainera, LC-ak dopamina ere aska dezake [40–42]. Honetaz gain, LC-a SNc-ren aktibitatea zuzenean modulatzeko gai da [43]. Hortaz, dopaminak eragindako sintoma kognitiboen hobekuntzak LC-aren ongizatearekin ere erlazio zuzena duela proposatu da.

Tratamendu farmakologikotik haratago, larruazalean zeharreko nerbio bagoaren estimulazioa (NBE) PG-erako aukera terapeutiko itxaropentsu gisa agertu da. Berriki, prozedura hau modu ez-inbaditzaile batean aztertu da belarrian elektrodoak jarritz LC-eko neuronak estimulatzeko eta segurua dela dirudi [35]. Gainera, ikerketa preklinikoek erakutsi dutenez, NBE aplikatu ondoren, animalia-ereduetan lokomozioan hobekuntza nabarmenak ikusten dira eta neuronen galaren murrizketa ematen da, efektu neurobabesle bat iradokiz [44]. Beraz, badirudi terapia honek LC-NA sistemaren endekapena moteldu dezakeela eta bide nigroestriataleko neuronak babestu ditzakeela, horrela, funtzio motorrari mesede eginez. Gainera, NBE-ak neurona dopaminergikoetan α -syn-aren metaketa patologikoa murrizten duela aurkitu da, ziurrenik hanturaren aurkako propietateengatik. Neuroinflamazioaren testuinguruan, NBE-ak astrozitoen eta mikrogliaaren aktibazioa murrizten duela behatu da LC-ean eta SNc-n. Hau funtsezko faktorea izan daiteke neuronen babeserako [45].

Giza ikerketetan, NBE-ren bidez eragindako LC-ren estimulazioak oroimenean hobekuntzak ere erakutsi ditu. Berriki egindako ikerketa batek aurkitu du NBE-ak LC-aren jardueran eragiten duela eta oroimena sustatzen duela, 25 Hz-ko maiztasuna eta 5 mA-ko intentsitatea erabiliz. Gainera, LC-aren estimulazio fasea pupilaren dilatazio handituarekin lotu zen eta dilatazio-aldaketa hauek LC-NA-ren jardueraren adierazle gisa balio dezakete [46]. Aurkikuntza hauek indartzen dute NBE-a PG-aren 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-hartze hauek garuneko sare funtzional desberdinen konektibitatea hobetzen dutela frogatu da, hala nola, sare frontoestriatalarena, zeinak oldarkortasunaren kontrolean eta integrazio sensoriomotorean parte hartzen duen. Horrek iradokitzen du estrategia hauek defizit kognitiboak ez ezik, PG-aren beste sintoma ez-motorrak ere zuzendu ditzaketela [11,12,48].

6. ONDORIOAK

PG-ean sintoma ez-motorrak duten garrantzia kontuan hartuta, LC-ak funtsezko papera betetzen du bere fisiopatologian. Kaltetutako lehen egituretako bat izanik, bere endekapen goiztiarra alterazio kognitiboen agerpenarekin zuzenean lotuta dago. LC-ak 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.

LC-aren endekapena hainbat faktoreren ondorioz gertatzen da, hala nola, energia-eskaera handiaren eta gaixotasunaren ezaugarri diren prozesu patologikoen ondorioz, besteak beste, 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.

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

Horrez gain, neuroirudiko tekniken aurrerapenek, neuromelaninarekiko erresonantzia magnetikoaren irudiak esaterako, LC-aren endekapenaren ebaluazio zehatzagoa ahalbidetu dute, PG duten pazienteak bereizteko sentsibiltate handiarekin. Teknologia honek aukera berriak zabaltzen ditu diagnostiko goiztiarra eta ikuspegi terapeutiko eraginkorragoa izateko.

7. 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](https://doi.org/10.1176/JNP.14.2.223)
- [2] AARSLAND, D., BATZU, L., HALLIDAY, G. M., GEURTSSEN, 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 & 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., CAMICOLI, 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., WIERSELIS, 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., & 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](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](https://doi.org/10.1007/s00441-017-2649-1)
- [18] DEL TREDICI, K., RÜB, U., DE VOS, R. A. I., BOHL, J. R. E., & BRAAK, H. (2002). WHERE DOES PARKINSON DISEASE PATHOLOGY BEGIN IN THE BRAIN? *JOURNAL OF NEUROPATHOLOGY & EXPERIMENTAL NEUROLOGY*, **61**, 413–426. [HTTPS://DOI.ORG/10.1093/jnen/61.5.413](https://doi.org/10.1093/jnen/61.5.413)
- [19] WANG, X., ZHANG, Y., ZHU, C., LI, G., KANG, J., CHEN, F., & 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](https://doi.org/10.1007/s10072-019-04014-y)
- [20] ANLEZARK, G. M., CROW, T. J., & 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](https://doi.org/10.1126/science.181.4100.682)
- [21] AMEMIYA, S., KUBOTA, N., UMEYAMA, N., NISHIJIMA, T., & 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](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.09.002)
- [22] KHAKPOUR-TALEGHANI, B., LASHGARI, R., MOTAMEDI, F., & 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](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.11.001)
- [23] Newman, L. A., Darling, J., & McGaughy, 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., & 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](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., & 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](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., HANSEN, 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.00000000000012444.
 - [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., POWELS, 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., & Chen, N. (2015). Neuroimaging of Parkinson's disease: Expanding views. *Neuroscience & 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., & 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](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., & ROBBINS, T. W. (2014). TARGETING IMPULSIVITY IN PARKINSON'S DISEASE USING ATOMOXETINE. *BRAIN*, **137**, 1986–1997. [HTTPS://DOI.ORG/10.1093/BRAIN/AWU117](https://doi.org/10.1093/brain/awu117)

- [34] HOLLAND, N., ROBBINS, T. W., & ROWE, J. B. (2021). THE ROLE OF NORADRENALINE IN COGNITION AND COGNITIVE DISORDERS. *BRAIN*, **144**, 2243–2256. [HTTPS://DOI.ORG/10.1093/BRAIN/AWAB111](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., & 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](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3524-09.2009)
- [37] MCGUIGAN, S., ZHOU, S.-H., BROSNAN, M. B., THYAGARAJAN, D., BELLGROVE, M. A., & CHONG, T. T.-J. (2019). DOPAMINE RESTORES COGNITIVE MOTIVATION IN PARKINSON’S DISEASE. *BRAIN*, **142**, 719–732. [HTTPS://DOI.ORG/10.1093/BRAIN/AWY341](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., & 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](https://doi.org/10.2174/157015906776359559)
- [41] KEMPADOO, K. A., MOSHAROV, E. V., CHOI, S. J., SULZER, D., & 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](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., & 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](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., & 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](https://doi.org/10.1016/J.BRS.2017.08.008)

- [45] DEVOTO, P., FLORE, G., SABA, P., FÀ, M., & 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](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 (taVNS) 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](https://doi.org/10.1002/mds.29826)
- [48] REMBADO, I., SONG, W., SU, D. K., LEVARI, A., SHUPE, L. E., PERLMUTTER, S., FETZ, E., & 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](https://doi.org/10.1093/cercor/bhab158)