

Título: CORRELATOS CLÍNICOS, ELECTROFISIOLÓGICOS Y DE NEURODEGENERACIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON INTERVENIDOS CON ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA

Nombre: SANMARTINO, FLORENCIA

Universidad: Universidad de Cádiz

Departamento: Psicología

Fecha de lectura: 21/11/2022

Mención a doctor europeo: concedido

Programa de doctorado: Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud por la Universidad de Cádiz

Dirección:

> **Director:** JAVIER JESÚS GONZÁLEZ ROSA

Tribunal:

> **presidente:** VINCENZO ROMEI

> **secretario:** MARÍA HIDALGO FIGUEROA

> **vocal:** FERNANDO ALONSO FRECH

Descriptores:

> NEUROCIENCIAS

> NEUROFISIOLOGIA HUMANA

> TRATAMIENTO DE SEÑALES

> PSICOLOGIA EXPERIMENTAL

El fichero de tesis ya ha sido incorporado al sistema

Localización: UNIVERSIDAD DE CÁDIZ

Resumen: Los avances en las técnicas de neuroimagen han mejorado nuestra comprensión sobre los efectos fisiológicos que la estimulación cerebral profunda (DBS, del inglés: deep brain stimulation) tiene en el núcleo subtalámico (STN, del inglés: subthalamic nucleus) y en la actividad de los circuitos de los ganglios basales (GB)-tálamo-corticales, proporcionando una caracterización electrofisiológica respecto a la respuesta clínica, la actividad neuronal y la progresión de la neurodegeneración durante el curso de la enfermedad de Parkinson (EP). Sin embargo, es necesario incrementar mucho más los esfuerzos en investigación de cara a desarrollar biomarcadores funcionales y estructurales de respuesta clínica y de los cambios inmediatos en los síntomas motores y no motores, por lo que quedan aún muchas preguntas generales por responder, particularmente sobre el patrón de las alteraciones cerebrales estructurales inducidas por la DBS en el STN. Dentro de este marco, el actual proyecto de tesis, que fue dividido en tres estudios independientes, tiene como objetivo abordar estos desafíos mediante el uso de las tendencias actuales en neuromodulación, electrofisiología invasiva, biomarcadores de neurodegeneración en suero y de neuroimagen estructural. Ello nos permitirá desarrollar un enfoque multimodal que ayude a caracterizar el sello distintivo del funcionamiento cerebral y conductual durante

el procesamiento motor, cognitivo y emocional en pacientes con EP, permitiendo a su vez identificar su relación con la sintomatología y con la respuesta a la DBS.

En el Estudio I, gracias a la ventaja de trabajar con pacientes con electrodos externalizados ubicados en el STN, investigamos la asociación del volumen global y regional de la sustancia gris (SG) y el grosor cortical (CT, del inglés: cortical thickness) en la red GB-cortical con la presencia de la actividad oscilatoria beta en el STN en pacientes con EP en estado de reposo y en estado OFF de medicación y estimulación. Tras controlar los efectos de la edad, el nivel educativo y la duración de la enfermedad, nuestros resultados indicaron que un volumen menor del putamen derecho y un CT reducido en el giro frontal medio izquierdo estuvieron fuertemente asociados con el aumento de la potencia del ritmo beta en el STN. Estos resultados sugieren que las frecuencias beta en el STN pueden estar particularmente relacionadas con la puesta en marcha de diferentes procesos neurodegenerativos paralelos, como son la reducción del volumen de SG en el estriado dorsal y la reducción de CT de regiones asociativas prefrontales.

En el Estudio II, co-registramos de forma simultánea la actividad de local field potentials (LFP) y de electroencefalografía (EEG) de superficie para caracterizar los patrones oscilatorios a nivel del STN y de regiones corticales en pacientes con EP durante la visualización de imágenes diseñadas para inducir reacciones emocionales discretas (manipulando tanto la valencia emocional como la orientación de la atención). Nuestros hallazgos indicaron que el procesamiento emocional explícito se encontraba más alterado en la EP que el procesamiento emocional implícito, lo que sugiere que la dinámica cerebral relacionada con las emociones y dependiente de la atención puede estar afectada en estos pacientes. Conjuntamente, encontramos que había patrones oscilatorios específicos tanto en el STN como en la corteza, mediados por la actividad en los rangos de frecuencia alfa y beta principalmente durante el procesamiento emocional explícito, mientras que había un patrón de actividad oscilatoria en el rango de la frecuencia theta el cual se dio únicamente en el STN y durante el procesamiento implícito. Estos resultados enfatizan el papel del STN como un componente clave del circuito de los GB que podría estar involucrado tanto en un procesamiento emocional más automático e implícito como en la ejecución de la acción.

Finalmente, el Estudio III fue diseñado para examinar el impacto a corto plazo de la STN-DBS sobre los síntomas motores y no motores en pacientes con EP y, a su vez, representa un nuevo enfoque para evaluar si en estos pacientes se desarrollan cambios a nivel de atrofia cerebral, adelgazamiento cortical y en la concentración en suero de los neurofilamentos de cadena ligera (sNfL, del inglés: serum neurofilament light chain) como indicadores de los procesos neurodegenerativos secundarios a la progresión de la enfermedad y/o a la STN-DBS. Tras un seguimiento a corto plazo y en comparación con las medidas previas a la intervención, la función motora, las complicaciones motoras y las actividades de la vida diaria mejoraron con el tratamiento bilateral de STN-DBS. No se observaron cambios importantes globales o específicos en el funcionamiento cognitivo y neuropsiquiátrico, aunque a nivel grupal, se identificó una disminución en los niveles de sNfL a lo largo del tiempo que se relacionó con una mejoría en las complicaciones motoras. Sorprendentemente, y tras un año de seguimiento, también se observó un claro aumento del volumen ventricular y una disminución del volumen regional de la SG a nivel orbitofrontal, parietal inferior y del cerebelo, además de un aumento del volumen de SG en subnúcleos talámicos. Estos hallazgos indican que, aparte de los notables beneficios clínicos que ofrece la estimulación del STN, existen cambios estructurales y de reorganización de regiones cerebrales críticas que podrían estar contribuyendo tanto a la recuperación funcional clínica como a los posibles efectos secundarios observados en los pacientes con EP tratados con STN-DBS.

A la espera de poder ser validados en estudios futuros, los resultados actuales ofrecen una evaluación cerebral estructural y funcional más detallada desde una perspectiva invasiva y no invasiva, la cual tiene el potencial de

impulsar el desarrollo y el perfeccionamiento de novedosos enfoques que ayuden a dilucidar mejor la dinámica cerebral subyacente del circuito GB-cortical, a mejorar significativamente el pronóstico de la enfermedad y a optimizar las estrategias de tratamiento, no solo para la reducción de los síntomas motores, sino también de los no motores en la EP.