

Resumen

El consumo excesivo de alcohol se posiciona entre los primeros cinco factores de riesgo de enfermedad y discapacidad a nivel mundial. El balance del cerebro se altera a nivel estructural y funcional y puede causar serios problemas de salud y sociales, como trastornos por consumo de alcohol (TCA). La imagen por resonancia magnética (RM) es la técnica más adecuada para caracterizar las diferencias en los diferentes estadios de los TCA, favoreciendo su diagnóstico y tratamiento. Además, los estudios de neuroimagen en modelos preclínicos bien establecidos que evitan las comorbilidades asociadas están empezando a revelar los fundamentos biológicos de la dependencia al alcohol. El objetivo de esta Tesis Doctoral fue investigar los efectos del consumo crónico y excesivo de alcohol en el cerebro desde una perspectiva funcional y estructural, mediante análisis de imágenes multimodales de RM.

Para conseguir este objetivo principal realizamos tres estudios con objetivos específicos:

i) Para entender cómo las neuroadaptaciones desencadenadas por el consumo de alcohol se ven reflejadas en la conectividad cerebral funcional en estado de reposo entre redes cerebrales, así como en la actividad cerebral, realizamos estudios longitudinales y transversales en grupos de 18 ratas *Marchigian Sardinian alcohol-preferring* (msP). Nuestro principal interés fue el paso de abuso de alcohol al de dependencia del alcohol, para lo que comparamos las imágenes en las condiciones de control y tras un mes con acceso a etanol. Para obtener las señales específicas de las redes cerebrales de cada sujeto, a las imágenes funcionales de RM en estado de reposo (RMf-er) les aplicamos análisis probabilístico de componentes independientes a nivel grupal, y posteriormente regresión espacial. Después, estimamos la conectividad cerebral en estado de reposo mediante correlación parcial regularizada. Para eliminar los factores de confusión asociados a la anestesia, necesariamente utilizados para RMf-er, realizamos un experimento con imágenes de RM realizadas con manganeso. Esta técnica utiliza la captación de manganeso como una lectura de la actividad neuronal, en animales despiertos y en movimiento libre. En la condición de alcohol encontramos hipoconectividades entre la red visual y las redes estriatal y sensorial; todas contuvieron regiones con incrementos en actividad. Por el contrario, hubo hiperconectividades entre tres pares de redes cerebrales en estado de reposo: 1) red prefrontal cingulada media y red estriatal, 2) red sensorial y red parietal de asociación y 3) red motora-retroesplial

y red sensorial, siendo la red parietal de asociación la única red sin incremento de actividad. Interesantemente, las hipoconectividades pudieron explicarse como transiciones de la condición control a la condición de alcohol en las que la conectividad pasó de ser directa a indirecta entre el par de redes estudiado. Además, las hiperconectividades reflejaron el cambio de una conexión indirecta a otra conexión aún más indirecta. Estos resultados indican que las redes cerebrales ya se alteran desde una fase temprana de consumo continuo y prolongado de alcohol, disminuyendo el control ejecutivo y la flexibilidad comportamental. De manera global, nuestros resultados en términos de conectividad cerebral funcional y actividad cerebral complementan una hipótesis previa (Müller-Oehring y otros, 2015) que podría ayudar a diseñar tratamientos que se centren en el remodelado de redes cerebrales.

ii) Para comparar el volumen de materia gris (MG) cortical entre 34 controles sanos y 35 pacientes con dependencia al alcohol, desintoxicados y en abstinencia de 1 a 5 semanas, realizamos un análisis de morfometría basado en vóxel. Las principales estructuras cuyo volumen de MG disminuyó en los sujetos en abstinencia fueron el giro precentral (GPreC), el giro postcentral (GPostC), la corteza motora suplementaria (CMS), el giro frontal medio (GFM), el precúneo (PCUN) y el lóbulo parietal superior (LPS). Disminuciones de MG en el volumen de esas áreas pueden dar lugar a cambios en el control de los movimientos (GPreC y CMS), en el procesamiento de información táctil y propioceptiva (GPostC), personalidad, previsión (GFM), reconocimiento sensorial, entendimiento del lenguaje, orientación (PCUN) y reconocimiento de objetos a través de su forma (LPS). Es importante recalcar que la mayoría de las diferencias en MG entre el estado control y el de abstinencia fueron explicadas por correlaciones parciales negativas, ajustadas por edad, entre el volumen de MG y tres variables de consumo de alcohol: 1) gramos de alcohol por día de consumo en los 90 días previos a la adquisición de imágenes (Form 90); 2) gramos totales de alcohol (Form 90); y principalmente 3) la puntuación según la escala de dependencia al alcohol. GPreC, GPostC, CMS y GFM fueron las regiones claves en estas correlaciones. No hubo una relación significativa entre el volumen de MG y los días en abstinencia durante los 90 días previos a la adquisición de imágenes. Esto puede indicar que el daño iniciado por el consumo de alcohol no se revirtió en la abstinencia temprana.

iii) Caracterizar estados cerebrales dinámicos en señales de RMf mediante una metodología basada en un modelo oculto de Markov (HMM en inglés)-Gaussiano en un paradigma con diseño de bloques, junto con distintas señales temporales de múltiples redes: componentes independientes y modos funcionales probabilísticos (PFMs en

inglés) en 14 sujetos sanos. Cuatro condiciones experimentales formaron el paradigma de bloques: reposo, visual, motora y visual-motora. Mediante la aplicación de HMM-Gaussiano a los PFM, pudimos caracterizar cuatro estados cerebrales a partir de la actividad media de cada PFM, obteniendo una tasa de éxito del 48.68 %. Los cuatro mapas espaciales obtenidos fueron llamados HMM-reposo, HMM-visual, HMM-motor y HMM-RND (red neuronal por defecto). HMM-motor y HMM-visual contuvieron regiones cerebrales responsables de las tareas correspondientes, mientras que HMM-reposo tuvo el signo opuesto a ambos, y HMM-RND estuvo formado por la RND. HMM-reposo y HMM-motor prevalecieron en su condición experimental, mientras que HMM-visual estuvo presente tanto en la condición visual como en la condición visual-motora. El cuarto estado, HMM-RND apareció una vez el estado de tarea se había estabilizado. En un futuro cercano se espera obtener estados cerebrales en nuestros datos de RMf-er en ratas, para comparar dinámicamente el comportamiento de las redes cerebrales como un biomarcador de TCA.

En conclusión, las técnicas de neuroimagen aplicadas en imagen de RM multimodal para estimar la conectividad cerebral en estado de reposo, la actividad cerebral y el volumen de materia gris han permitido avanzar en el entendimiento de los mecanismos homeostáticos del cerebro para hacer frente a los TCA. Estas alteraciones funcionales y estructurales son un biomarcador del consumo crónico de alcohol, que explican deficiencias en el control ejecutivo, la evaluación de recompensa y el procesamiento visoespacial.