

# Ανασκόπηση Review

## Ο ρόλος του επικλινούς πυρήνα στις ψυχιατρικές διαταραχές

I. Μαυρίδης

*Εργαστήριο Περιγραφικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα*

Ψυχιατρική 2015, 26:282–294

Ο επικλινής πυρήνας είναι το κατώτερο τμήμα του ραβδωτού σώματος και συνδέεται κυρίως με το μεταιχμιακό σύστημα. Διαιρείται νευροχημικά και ανοσοϊστοχημικά σε κέλυφος εξωτερικά (περιφερικά) και κεντρικό τμήμα εσωτερικά (κεντρικά). Ως κεντρική λειτουργικά δομή ανάμεσα στην αμυγδαλή, τα βασικά γάγγλια, τις μεσομεταιχμιακές ντοπαμινεργικές περιοχές, τον ραχιαίο έσω θάλαμο και τον προμετωπιαίο φλοιό, ο επικλινής πυρήνας φαίνεται να παίζει έναν τροποποιητικό ρόλο στη ροή της πληροφορίας από το αμυγδαλοειδές σύμπλεγμα προς τις περιοχές αυτές. Η ντοπαμίνη είναι ένας κύριος νευροδιαβιβαστής στον επικλινή και ο πυρήνας αυτός έχει τροποποιητική λειτουργία στο κύκλωμα αμυγδαλή-βασικά γάγγλια-προμετωπιαίος φλοιός. Μαζί με τον προμετωπιαίο φλοιό και την αμυγδαλή, ο επικλινής πυρήνας αποτελεί τμήμα του εγκεφαλικού κυκλώματος που ρυθμίζει τις λειτουργίες που σχετίζονται με την προσπάθεια. Είναι ανατομικά τοποθετημένος κατά μοναδικό τρόπο ώστε να εξυπηρετεί τις συγκινησιακές και συμπεριφορικές συνιστώσες του συναισθήματος. Ο επικλινής πυρήνας θεωρείται ως ο νευρικός διαμεσολαβητής μεταξύ κινήτρων και δράσης, έχοντας έναν ρόλο κλειδί στην πρόσληψη τροφής, στη σεξουαλική συμπεριφορά, στη συμπεριφορά με κίνητρο την ανταμοιβή, στη σχετιζόμενη με το stress συμπεριφορά και στις ουσιοεξαρτήσεις. Εμπλέκεται σε αρκετές νοητικές, συναισθηματικές και ψυχοκινητικές λειτουργίες, που αλλάζουν σε μερικές περιπτώσεις ψυχοπαθολογίας. Συγκεκριμένα εμπλέκεται σε μερικές από τις πιο συχνές και σοβαρές ψυχιατρικές διαταραχές, όπως είναι η κατάθλιψη, η σχιζοφρένεια, η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή και άλλες αγχώδεις διαταραχές, καθώς και σε καταστάσεις εθισμού και εξαρτήσεων, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης ναρκωτικών ουσιών, του αλκοολισμού και του καπνίσματος. Ενέχεται επίσης και σε άλλες ψυχιατρικές διαταραχές όπως η διπολική διαταραχή, η διαταραχή διάσπασης της προσοχής/υπερκινητικότητας και η διαταραχή μετατραυματικού stress. Εξαιτίας των πλούσιων ντοπαμινεργικών προβολών του, ο πυρήνας αυτός έχει αποτελέσει αντικείμενο μελετών, τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους, που συνδέουν τη δυσλειτουργία του με τη διαταραχή της διαδικασίας της ανταμοιβής που παρατηρείται στην κατάθλιψη. Σε αυστηρά επιλεγμένους ασθενείς που πάσχουν από φαρμακοανθεκτική κατάθλιψη, ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, σύνδρομο Tourette και εξάρτη-

ση από οποιοδήποτε ή αλκοόλ, εφαρμόζονται τα τελευταία χρόνια νευροτροποποιητικές παρεμβάσεις με στόχο τον επικλινή πυρήνα. Συγκεκριμένα, αμφοτερόπλευρη και ετερόπλευρη (δεξιά) εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση του επικλινούς πυρήνα έχει εφαρμοστεί σε ιδεοψυχαναγκαστικούς ασθενείς οδηγώντας σε σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής τους. Η ίδια επέμβαση έχει συσχετισθεί επίσης με αντικαταθλιπτική και αγχολυτική επίδραση, καθώς και βελτίωση της ποιότητας ζωής ασθενών με βαριά ανθεκτική κατάθλιψη. Τέλος, αυτή η ελάχιστη επεμβατική στερεοτακτική μέθοδος έχει αποδειχθεί επωφελής για όλες τις φαινοτυπικές συνιστώσες του συνδρόμου Tourette, με σημαντική μείωση των κινητικών εκδηλώσεων του συνδρόμου, συμπεριλαμβανομένων των tics.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Επικλινής πυρήνας, ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, κατάθλιψη, νευροτροποποίηση, ψυχιατρικές διαταραχές.

## Εισαγωγή

Ο επικλινής πυρήνας είναι το κατώτερο τμήμα του ραβδωτού σώματος και συνδέεται κυρίως με το μεταιχμιακό σύστημα.<sup>1-3</sup> Παλαιότερα ονομαζόταν λοφίδιο του κερκοφόρου πυρήνα επειδή φαίνεται σαν προσεκβολή της κεφαλής του κερκοφόρου πυρήνα προς τα κάτω και έσω, κοντά στη βάση του διαφανούς διαφράγματος.<sup>4</sup> Επίσης ονομαζόταν πυρήνας επικλινής του διαφανούς διαφράγματος (nucleus accumbens septi), λόγω της θέσης του, αλλά σήμερα αναγνωρίζεται ως ένα μείζον τμήμα του κοιλιακού ραβδωτού σώματος.<sup>1,3</sup> Διαιρείται νευροχημικά και ανοσοϊστοχημικά σε κέλυφος (shell) εξωτερικά (περιφερικά) και κεντρικό τμήμα (core) εσωτερικά (κεντρικά).<sup>5,6</sup> Οι ακριβείς ανατομικές του συνδέσεις στον ανθρώπινο εγκέφαλο δεν είναι ακόμα πλήρως καθορισμένες σε όλη τους την έκταση.<sup>7</sup>

Ως κεντρική λειτουργικά δομή ανάμεσα στην αμυγδαλή, τα βασικά γάγγλια, τις μεσομεταιχμιακές ντοπαμινεργικές περιοχές, τον ραχιαίο έσω θάλαμο και τον προμετωπιαίο φλοιό, ο επικλινής φαίνεται να παίζει έναν τροποποιητικό ρόλο στη ροή της πληροφορίας από το αμυγδαλοειδές σύμπλεγμα προς τις περιοχές αυτές. Η ντοπαμίνη είναι ένας κύριος νευροδιαβιβαστής στον επικλινή και ο πυρήνας αυτός έχει τροποποιητική λειτουργία στο κύκλωμα αμυγδαλή-βασικά γάγγλια-προμετωπιαίος φλοιός.<sup>5</sup>

Ο επικλινής πυρήνας θεωρείται ως ο νευρικός διαμεσολαβητής μεταξύ κινήτρων και δράσης, έχοντας έναν ρόλο κλειδί στην πρόσληψη τροφής, στη σεξουαλική συμπεριφορά, στη συμπεριφορά με κίνητρο την ανταμοιβή (reward), στη σχετιζόμενη με το

stress συμπεριφορά και στην εξάρτηση από ουσίες. Το κέλυφός του φαίνεται να συμπεριφέρεται σαν ένας «ανιχνευτής συμπτώσεων», που μπορεί να ενεργοποιηθεί κατά τη διάρκεια συμπεριφορικών καταστάσεων προσαρμοστικής αξίας, χάρη στις συνδέσεις του με τον προμετωπιαίο φλοιό, την αμυγδαλή και τον ιππόκαμπο. Η ενεργοποίηση του κελύφους του οδηγεί στην ενίσχυση κινητικών αλληλουχιών για συγκεκριμένο σκοπό που διαμεσολαβούνται από το κεντρικό τμήμα του και τον προμετωπιαίο φλοιό, περιοχές που συνδέονται με το πυραμιδικό και το εξωπυραμιδικό κινητικό σύστημα. Η ντοπαμίνη που απελευθερώνεται εντός του επικλινούς θα μπορούσε να δρα ως «νευροσταθεροποιητής» τέτοιων διαδικασιών. Ο επικλινής πυρήνας αποτελείται δηλαδή από έναν «ηλεκτροφυσιολογικό ανιχνευτή συμπτώσεων» ή κέλυφος που συνδέεται σειριακά με έναν «ρυθμιστή κινητικών αλληλουχιών» ή κεντρικό τμήμα, αμφότερα υποστηρίζοντα τον ρόλο του επικλινούς ως μεταιχμιο-κινητικού διαμεσολαβητή.<sup>8</sup>

Μαζί με τον προμετωπιαίο φλοιό και την αμυγδαλή, ο επικλινής πυρήνας αποτελεί τμήμα του εγκεφαλικού κυκλώματος που ρυθμίζει τις λειτουργίες που σχετίζονται με την προσπάθεια. Μελέτες των εγκεφαλικών συστημάτων που ρυθμίζουν τις διαδικασίες που σχετίζονται με την προσπάθεια μπορεί να έχουν εφαρμογές στην κατανόηση της κατάχρησης ουσιών, καθώς επίσης και σε διαταραχές σχετιζόμενες με την ενεργητικότητα όπως η ψυχοκινητική επιβράδυνση, η κόπωση, και η ανεργία (anergia) στην κατάθλιψη. Μελέτες του ρόλου της ντοπαμίνης του επικλινούς στη συμπεριφορική δραστηριότητα, στις διαδικασίες που σχετίζονται με την προσπάθεια και άλλες

συμπεριφορικές λειτουργίες, οδηγούν σε μια βαθύτερη κατανόηση των εγκεφαλικών μηχανισμών που ρυθμίζουν τις ξεχωριστές πτυχές των κινήτρων και επίσης βοηθούν στην ανάδειξη της σχέσης μεταξύ διαδικασιών των κινήτρων και της ρύθμισης της δράσης (κίνησης).<sup>9</sup>

Ο επικλινής πυρήνας εμπλέκεται σε αρκετές νοητικές, συναισθηματικές και ψυχοκινητικές λειτουργίες, που αλλάζουν σε μερικές περιπτώσεις ψυχοπαθολογίας.<sup>2</sup> Συγκεκριμένα εμπλέκεται σε μερικές από τις πιο συχνές και σοβαρές νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές, όπως είναι η νόσος Parkinson, η κατάθλιψη, η σχιζοφρένεια, η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (OCD) και άλλες αγχώδεις διαταραχές, καθώς και σε καταστάσεις εθισμού και εξαρτήσεων, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης ναρκωτικών ουσιών.<sup>2,10-13</sup> Ακολούθως θα αναλυθούν οι σημαντικότερες από τις ψυχιατρικές διαταραχές στις οποίες εμπλέκεται ο επικλινής πυρήνας.

### **Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή**

Η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή είναι μια χρόνια ψυχιατρική διαταραχή που διαταράσσει σοβαρά την προσωπική, κοινωνική και επαγγελματική ζωή. Οι ασθενείς υποφέρουν από παλίνδρομες έμμονες ιδέες και ανεξέλεγκτες καταναγκαστικές αντιδράσεις, όπως επαναλαμβανόμενες συμπεριφορικές ή νοητικές δραστηριότητες που συμβαίνουν ως αντίδραση σε μια εμμονή. Η διαταραχή αυτή εμφανίζει συχνά συννοσηρότητα με άλλες αγχώδεις και καταθλιπτικές διαταραχές. Χαρακτηριστικά αμφοτέρων είναι η χρονιότητα και η δυσκολία στην αντιμετώπιση.<sup>5</sup>

Στα 1960, οι Leksell & Talairach εισήγαγαν την πρόσθια καψοτομή (anterior capsulotomy) ως θεραπευτικό μέσο για τη σοβαρή ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή και τις αγχώδεις διαταραχές.<sup>5</sup> Η νευροχειρουργική παρέμβαση έχει ένδειξη για μια υποκατηγορία ασθενών στους οποίους καμία άλλη συμβατική θεραπεία δεν είναι ικανοποιητική. Όλες οι χειρουργικές επεμβάσεις προσπαθούν να τροποποιήσουν τη δραστηριότητα του ραχιαίου-έξω μετωπιαίου φλοιού, του κογχομετωπιαίου φλοιού και του φλοιού της έλικας του προσαγωγίου, καθώς και τις αλληλεπιδράσεις αυτών με τα βασικά γάγγλια και τον θάλαμο.<sup>14</sup> Σήμερα, οι κυριότερες χειρουργικές επιλογές κατάλυσης με στερεοτακτικό πλαίσιο (frame-based) είναι η προσαγωγιοτομή (cingulotomy), η πρόσθια καψο-

τομή, η μεταιχμιακή λευκοτομή (limbic leucotomy) και η υποκερκοφόρος δεσμιδοτομή (subcaudate tractotomy). Η δημιουργία υποκερκοφόρου τοπικής καταστροφής ινών θα μπορούσε εμμέσως να διορθώσει τη δυσλειτουργία του επικλινούς πυρήνα.<sup>14</sup>

Οι Meyerson et al (1998) και οι Sturm et al (2003) συμφωνούν ότι, στην εφαρμογή της πρόσθιας καψοτομής σε ασθενείς με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή και αγχώδεις διαταραχές, η πρόκληση βλάβης (lesioning) στο κοιλιακό-ουραίο τμήμα της έσω κάψας είναι αποφασιστικής σημασίας για την επιτυχή θεραπεία. Παρόμοιο συμπέρασμα αναφέρεται και από τους Rasmussen & Greenberg (2002) για τη γκαψοτομή (gamma-capsulotomy). Η θερμοπηξία και η νέκρωση με ακτινοβολία στο κοιλιακό άκρο της έσω κάψας είναι πιθανό να επηρεάζουν επίσης τον επικλινή πυρήνα, συμπεριλαμβανομένου του κελύφους του.<sup>5</sup>

Το 1999 οι Nuttin & Cosyns αντικατέστησαν τις μη αναστρέψιμες τεχνικές πρόκλησης βλάβης με τη διέγερση σε υψηλές συχνότητες η οποία έχει ανασταλτικό αποτέλεσμα, πλήρως, όμως, αναστρέψιμο. Συγκεκριμένα εφάρμοσαν αμφοτερόπλευρη εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση (DBS) του προσθίου σκέλους της έσω κάψας επιτυγχάνοντας σημαντική βελτίωση των ιδεοψυχαναγκαστικών συμπτωμάτων σε τέσσερις ασθενείς.<sup>5,15</sup> Το γεγονός ότι ο κατώτερος πόλος του ηλεκτροδίου τοποθετήθηκε στο κοιλιακό άκρο της έσω κάψας, που εφάπτεται με τον επικλινή πυρήνα, καθώς και το υψηλό εύρος διέγερσης, καθιστούν πολύ πιθανή τη λειτουργική αναστολή της δραστηριότητας του επικλινούς πυρήνα.<sup>5</sup>

Οι Sturm et al (2003) αναφέρουν ότι τα επωφελή κλινικά αποτελέσματα της πρόσθιας καψοτομής θα μπορούσαν κάλλιστα να προέρχονται από αναστολή του κυκλώματος αμυγδαλοειδές σύμπλεγμα-βασικά γάγγλια-προμετωπιαίος φλοιός στο επίπεδο του κελύφους του επικλινούς πυρήνα και όχι από αποκλεισμό δεματιών ινών στην έσω κάψα, σημειώνοντας ότι όλες οι περιοχές αυτού του κυκλώματος εμπλέκονται στην παθολογική φυσιολογία των αγχωδών διαταραχών και της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής.<sup>5</sup>

Οι ερευνητές αυτοί εφάρμοσαν εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση στο κέλυφος του επικλινούς πυρήνα και στο κοιλιακό τμήμα του προσθίου σκέλους της έσω κάψας δεξιά, σε τέσσερις ασθενείς που υπέφεραν από σοβαρές αγχώδεις διαταραχές και ιδεο-

ψυχαναγκαστική διαταραχή. Αναρωτήθηκαν αν μια δυσλειτουργία του επικλινούς πυρήνα, που οδηγεί σε ανικανότητα κατάλληλης τροποποίησης του κυκλώματος αμυγδαλή-βασικά γάγγλια-προμετωπιαίος φλοιός, θα μπορούσε να βρίσκεται στην πηγή των αγχωδών διαταραχών και της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής.<sup>5</sup>

Παρότι δεν είναι ακόμη γνωστά τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της εφαρμογής εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης σε μεγάλες σειρές ασθενών με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, εντούτοις τα μέχρι σήμερα δεδομένα από μικρές σειρές ασθενών φαίνονται να είναι ενθαρρυντικά.<sup>14</sup> Οι Greenberg et al (2006) περιέγραψαν μια σειρά δέκα ασθενών με βαριά φαρμακοανθεκτική ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή που υποβλήθηκαν σε εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση της κοιλιακής έσω κάψας και του κοιλιακού ραβδωτού σώματος.<sup>16</sup> Ο κατώτερος πόλος του ηλεκτροδίου ήταν τοποθετημένος στο ουραίο τμήμα του επικλινούς πυρήνα. Οι οκτώ εκ των ασθενών είχαν παρακολουθηθεί ήδη επί τρία χρόνια μετεγχειρητικώς και παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής των ασθενών. Για πρώτη φορά στην παγκόσμια βιβλιογραφία μια μελέτη έδειξε ενθαρρυντικά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης σε ασθενείς με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή.<sup>16</sup>

Επιπλέον, οι Huff et al (2010) εφάρμοσαν μονόπλευρη, αντί για αμφοτερόπλευρη, εν τω βάθει διέγερση του επικλινούς πυρήνα σε ασθενείς με ανθεκτική μορφή ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής. Σημείωσαν ότι η διέγερση του δεξιού επικλινούς είχε καλύτερα αποτελέσματα ενώ η αμφοτερόπλευρη διέγερση δεν παρείχε κάποιο επιπλέον όφελος.<sup>17</sup>

Τέλος, η μεγαλύτερη, μέχρι σήμερα, δημοσιευμένη σειρά ιδεοψυχαναγκαστικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε εν τω βάθει διέγερση του επικλινούς προέρχεται από τους Greenberg et al (2010) και αφορά σε 26 ασθενείς στις ΗΠΑ και στο Βέλγιο,<sup>18</sup> ενώ η μεγαλύτερη σειρά παρόμοια χειρουργημένων ασθενών σε ένα μόνο κράτος προέρχεται από τους Denys et al (2011) στην Ολλανδία, που δημοσίευσαν δεδομένα 16 ασθενών.<sup>19</sup>

## Κατάθλιψη

Η χρόνια κατάθλιψη είναι μια από τις σοβαρότερες ψυχιατρικές διαταραχές και αποτελεί παγκοσμίως την πρώτη αιτία αναπηρίας (disability) υπολογιζόμενη σε έτη ζωής με αναπηρία (Years Lived with Disability), σύμφωνα με στοιχεία της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (World Health Organization, WHO). Αν και η φαρμακολογική αντιμετώπιση της κατάθλιψης έχει ουσιαδώς προοδεύσει τα τελευταία χρόνια, υπάρχουν ακόμα ασθενείς που δεν ωφελούνται από τη φαρμακοθεραπεία.<sup>20</sup>

Προκειμένου να βρεθούν επαρκή μέσα αντιμετώπισης των ασθενών αυτών έχουν γίνει προσπάθειες βελτίωσης των μη φαρμακολογικών μεθόδων ψυχιατρικής αντιμετώπισης. Οι σωματικές μη φαρμακολογικές βιολογικές μέθοδοι αντιμετώπισης των ανθεκτικών στη θεραπεία καταθλιπτικών ασθενών περιλαμβάνουν την ηλεκτροσπασμοθεραπεία (Electroconvulsive Therapy, ECT), τη διακρανιακή μαγνητική διέγερση (Transcranial Magnetic Stimulation), τη διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου (Vagus Nerve Stimulation), τις ψυχοχειρουργικές μεθόδους και, τα τελευταία χρόνια, την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση.<sup>20</sup>

Όλες αυτές οι μέθοδοι βασίζονται στη θεωρία ότι κατεστραμμένα εγκεφαλικά κυκλώματα, που θεωρούνται ότι ενέχονται αιτιολογικά στην παθοφυσιολογία της ενδογενούς ή μείζονος κατάθλιψης, μπορούν να στοχευθούν εκλεκτικά. Για παράδειγμα η δραστηριότητα περιοχών όπως ο προμετωπιαίος φλοιός και το μεταιχμιακό σύστημα, που διασυνδέονται από ρυθμιστικά κυκλώματα ή αγκύλες ανατροφοδότησης (feedback loops), ρυθμίζεται από τις αναφερθείσες μεθόδους προκειμένου να βελτιωθεί η μεταξύ τους επικοινωνία.<sup>20</sup> Οι ψυχοχειρουργικές παρεμβάσεις σε αυτά τα κυκλώματα βελτιώνουν τα κλινικά συμπτώματα κατάθλιψης και συμπεριφορικών αλλαγών σε αντίστοιχα ζωικά πρότυπα, προτείνοντας τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα των χειρουργικών μέσων. Αυτές οι μέθοδοι έχουν επίσης οδηγήσει σε μια βαθύτερη γνώση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της κατάθλιψης.<sup>20</sup>

Ο επικλινής πυρήνας είναι ανατομικά τοποθετημένος κατά μοναδικό τρόπο ώστε να εξυπηρετεί τις συγκινησιακές και συμπεριφορικές συνιστώσες του συναισθήματος. Σε ζωικά πρότυπα η διέγερση του

επικλινούς επάγει ηδονικά στοιχεία με αποτέλεσμα αυξημένη εξερευνητική συμπεριφορά και πρόσληψη τροφής, ενώ τα πειραματόζωα μαθαίνουν εύκολα διαδικασίες που σχετίζονται με αύξηση της συχνότητας των ηλεκτρικών παλμών που φτάνουν στον επικλινή πυρήνα. Εξαιτίας των πλούσιων ντοπαμινεργικών προβολών του, ο πυρήνας αυτός έχει αποτελέσει αντικείμενο μελετών, τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους, που συνδέουν τη δυσλειτουργία του με τη διαταραχή της διαδικασίας της ανταμοιβής που παρατηρείται στην κατάθλιψη.<sup>21</sup> Επίσης, νευρωνικές μορφολογικές αλλαγές στον επικλινή έχουν παρατηρηθεί σε μοντέλο καταθλιπτικών συμπεριφορών σε αρουραίου.<sup>22</sup>

Ο επικλινής πυρήνας εμπλέκεται λοιπόν στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης και μάλιστα αποτελεί στόχο εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης (κατάψεις με ρυθμιζόμενο διεγέρτη) για επιλεγμένους ασθενείς που υποφέρουν από φαρμακοανθεκτική κατάθλιψη.<sup>23</sup> Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση του επικλινούς πυρήνα έχει συσχετιστεί με αντικαταθλιπτική και αγχολυτική επίδραση σε μικρό δείγμα ασθενών με κατάθλιψη ανθιστάμενη στη θεραπεία (treatment-resistant depression) που παρακολούθηθηκαν επί ένα έτος μετεγχειρητικά.<sup>24</sup>

Οι Bewernick et al (2012) από τη Γερμανία ανέφεραν μακροπρόθεσμα αποτελέσματα αμφοτερόπλευρης εν τω βάθει διέγερσης του επικλινούς σε ασθενείς με κατάθλιψη ανθιστάμενη στη θεραπεία. Περιέγραψαν δεδομένα από 11 ασθενείς που παρακολούθηθηκαν επί τέσσερα έτη μετεγχειρητικώς. Τόσο η κατάθλιψη όσο και το άγχος μειώθηκαν σημαντικά στο σύνολο των ασθενών, ήδη από τον πρώτο μήνα διέγερσης. Επίσης σε όλους παρατηρήθηκε βελτίωση της ποιότητας ζωής.<sup>24</sup> Οι πέντε από αυτούς κρίθηκαν ως ανταποκριθέντες στη θεραπεία κατά την εκτίμησή τους έναν χρόνο μετά την επέμβαση και παρέμειναν έτσι κατά την επανεκτίμησή τους στην τετραετία. Για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία υπήρξαν δεδομένα που υποστήριζαν ότι η διέγερση του επικλινούς έχει μια σταθερή αντικαταθλιπτική και αγχολυτική επίδραση και οδηγεί σε βελτίωση της ποιότητας ζωής ασθενών με βαριά ανθεκτική κατάθλιψη.<sup>24</sup>

Τέλος, η μεγαλύτερη, μέχρι σήμερα, δημοσιευμένη σειρά καταθλιπτικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε εν τω βάθει διέγερση του επικλινούς προέρχεται από τους Malone et al (2009) και αφορά σε 15 ασθενείς

στις ΗΠΑ.<sup>25</sup> Η επέμβαση ήταν σε όλους τους ασθενείς αμφοτερόπλευρη. Το 40% των ασθενών κρίθηκαν ως ανταποκριθέντες στη θεραπεία έξι μήνες μετά την επέμβαση και το ποσοστό ανήλθε σε 53,3% κατά την τελευταία επανεκτίμησή τους, η οποία για μερικούς υπερέβαινε την τετραετία. Οι ερευνητές αυτοί, με βάση τα αποτελέσματά τους, πρότειναν ότι η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση της κοιλιακής έσω κάψας και του κοιλιακού ραβδωτού σώματος είναι μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής μείζονος κατάθλιψης.<sup>25</sup>

### Σύνδρομο Tourette

Το σύνδρομο Tourette (Gilles de la Tourette) είναι μια χρόνια νευροψυχιατρική διαταραχή με τυπική έναρξη στην παιδική ηλικία, που χαρακτηρίζεται από τη χρόνια εκδήλωση tics.<sup>26,27</sup> Τα tics είναι ακούσιες, επαναλαμβανόμενες μυϊκές συσπάσεις (κινητικά tics) ή ήχοι (φωνητικά tics). Μπορεί να είναι αιφνίδιας έναρξης, ταχεία και σύντομα (κλονικά tics) ή βραδέα και παρατεταμένα (δυστονικά ή τονικά tics). Τα κινητικά πρότυπα των tics μπορεί να περιλαμβάνουν μεμονωμένους μυς ή μικρές ομάδες μυών (απλά tics) ή περισσότερους μυς που παράγουν πιο περίπλοκες κινήσεις, οι οποίες μπορεί να μιμούνται εκούσιες κινήσεις (σύνθετα tics).<sup>26</sup>

Το σύνδρομο Tourette σχετίζεται στενά με το φάσμα των ιδεοψυχαναγκαστικών διαταραχών. Ως παθοφυσιολογικός μηχανισμός για το σύνδρομο αυτό έχει προταθεί η διαταραχή ρύθμισης του κοιλιακού ραβδωτού σώματος εντός των φλοιο-ραβδωτο-ωχρο-θαλαμο-φλοιωδών κυκλωμάτων.<sup>28</sup> Πιστεύεται ευρέως ότι διαταραχές στη νευροδιαβίβαση της ντοπαμίνης παίζουν έναν θεμελιώδη ρόλο στην παθογένεια του συνδρόμου Tourette.<sup>26,28</sup>

Αρκετές μελέτες έχουν προτείνει ότι τα συμπτώματα του συνδρόμου προκύπτουν από διαταραγμένη ρύθμιση των μεταιχμιακών-ραβδωτών κυκλωμάτων και των κυκλωμάτων που συνδέουν τον κορχομετωπιαίο φλοιό με τους έσω θαλαμικούς πυρήνες. Το πρόσθιο σκέλος της έσω κάψας εξυπηρετεί κυκλώματα του μεταιχμιακού συστήματος και περιέχει αμφίδρομες μετωποθαλαμικές και μετωποραβδωτές συνδέσεις σημαντικές σε κινητικές, νοητικές και συναισθηματικές λειτουργίες.<sup>29</sup>

Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση του επικλινούς πυρήνα και της έσω κάψας έχει πρόσφατα αποδειχθεί επωφελής για όλες τις φαινοτυπικές συνιστώσες του συνδρόμου Tourette. Έχει αναφερθεί σημαντική μείωση των κινητικών εκδηλώσεων του συνδρόμου και των tics.<sup>26,28</sup> Έχει προταθεί ένα παθοφυσιολογικό μοντέλο για το σύνδρομο Tourette με βάση το οποίο εξωτερικά και εσωτερικά συμβάντα που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του νευρικού συστήματος επάγουν ρυθμιστικές αλλαγές στον επικλινή πυρήνα.<sup>26</sup>

Οι Flaherty et al (2005) ανέφεραν την εφαρμογή αμφοτερόπλευρης εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης του προσθίου σκέλους της έσω κάψας σε μια 37χρονη γυναίκα με σύνδρομο Tourette. Τα συμπτώματά της περιελάμβαναν βίαια οπισθοτονικά τινάγματα της κεφαλής και κινήσεις των βραχιόνων. Είχε επίσης συχνά φωνητικά tics, τα οποία περιελάμβαναν γρυλίσματα. Τα εμφυτευμένα ηλεκτρόδια κατέληγαν στο όριο του επικλινούς πυρήνα προκειμένου να διεγείρουν αμφοτέρωθεν το πρόσθιο σκέλος της έσω κάψας και το κοιλιακό ραβδωτό σώμα. Η συχνότητα και η βαρύτητα των tics μειώθηκε κατά 45%, και η ικανότητα της ασθενούς να καταστέλλει τα tics της αυξήθηκε.<sup>29</sup>

Με βάση τις παρατηρήσεις τους υποστήριξαν ότι διέγερση των ανώτερων πόλων του ηλεκτροδίου, που ήταν τοποθετημένοι στο πρόσθιο σκέλος της έσω κάψας, θα μπορούσε να έχει μια ευθεία επίδραση στις μεταχιαστικές προβολές που εμπλέκονται στη διάθεση και στο άγχος, ενώ διέγερση των κατώτερων πόλων του ηλεκτροδίου, που ήταν τοποθετημένοι στα όρια του επικλινούς πυρήνα, θα μπορούσε να διακόπτει τα σήματα που είναι γνωστό ότι εμπλέκονται στην ευχαρίστηση και στην προσανατολισμένη στην επίτευξη συγκεκριμένου σκοπού (goal-oriented) συμπεριφορά.<sup>29</sup> Επίσης πρότειναν ότι η υψηλής συχνότητας διέγερση των δεματίων του προσθίου σκέλους της έσω κάψας μπορεί να προκαλέσει αποτέλεσμα παρόμοιο με τις βλάβες κατάλυσης (ablative lesions).<sup>29</sup>

Οι Kuhn et al (2008) ανέφεραν αμφοτερόπλευρη εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση του επικλινούς και της έσω κάψας σε άνδρα ασθενή με σύνδρομο Tourette. Βίωνε ένα ευρύ φάσμα αυξημένης συχνότητας απλών (μορφασμοί προσώπου, βλεφαρισμοί, «βαρύ» βάδισμα) και σύνθετων κινητικών (συμπερι-

λαμβανομένης της κοπροπραξίας και του αγγίγματος των άλλων) και φωνητικών tics («καθάρισμα» του λαιμού, βήχας) και ιδεοψυχαναγκαστικών συμπτωμάτων,<sup>28</sup> που σχεδόν πάντα συνοδεύουν αυτό το σύνδρομο.<sup>27</sup> Το όφελος ήταν μια μείωση των tics της τάξης του 50%.<sup>28</sup>

Δεν υπάρχει μέχρι σήμερα καμία δημοσιευμένη σειρά χειρουργημένων στον επικλινή ασθενών με σύνδρομο Tourette. Όλες οι αναφορές αφορούν σε μεμονωμένες περιπτώσεις. Οι Servello et al (2009) από την Ιταλία περιέγραψαν αποτελέσματα εν τω βάθει διέγερσης του επικλινούς από τέσσερεις ασθενείς με αυτό το σύνδρομο, που είχαν όμως συνοδό ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή.<sup>30</sup>

### Εθισμός-εξαρτήσεις

Ο εθισμός ή ουσιοεξάρτηση είναι μια ψυχιατρική διαταραχή με μεγάλη συχνότητα στον γενικό πληθυσμό. Έχουν προταθεί διάφορες θεωρίες σχετικά με τις νευροβιολογικές συνιστώσες του εθισμού. Ιδιαίτερη προσοχή έχει δοθεί σε μοντέλα διαταραγμένης ρύθμισης του συστήματος της ανταμοιβής και του συστήματος ανασταλτικού ελέγχου εντός των οδών φλοιού-βασικών γαγγλίων και των θαλαμοφλοιωδών οδών.<sup>31</sup>

Οι φυσικές διεργασίες και τα τεχνητά χημικά ερεθίσματα που προκαλούν ευχαρίστηση, δρουν στις ίδιες περιοχές, αλλά ενώ οι φυσικές διεργασίες ελέγχονται από μηχανισμούς ανατροφοδότησης που ενεργοποιούν κέντρα αποστροφής, δεν υφίστανται τέτοιοι περιορισμοί για τις αντιδράσεις στα τεχνητά ερεθίσματα. Υπάρχουν αρκετές ομάδες ουσιών που ενεργοποιούν το σύστημα της ανταμοιβής και μπορεί να προκαλέσουν εθισμό, ο οποίος στους ανθρώπους είναι μια χρόνια, υποτροπιάζουσα ασθένεια που χαρακτηρίζεται από απόλυτη κυριαρχία της συμπεριφοράς αναζήτησης των ουσιών αυτών.<sup>32</sup>

Οι Luigjes et al (2012) παρουσίασαν πρόσφατα μια αναλυτική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τους δυνητικούς στόχους εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης για τη θεραπεία του εθισμού. Πρότειναν ότι ο επικλινής πυρήνας είναι σήμερα ο πιο πολλά υποσχόμενος στόχος εν τω βάθει διέγερσης για την αντιμετώπιση ασθενών με μορφές εθισμού που ανθίστανται στις άλλες θεραπείες.<sup>33</sup>

## Ναρκωτικά

Η εξάρτηση από ναρκωτικές ουσίες μπορεί να θεωρηθεί διαταραχή του συστήματος ανταμοιβής του εγκεφάλου. Αυτό το σύστημα, το οποίο σχετίζεται στενά με το σύστημα δημιουργίας των συναισθημάτων, εντοπίζεται κυρίως στις μεταιχμιακές δομές του εγκεφάλου. Η ύπαρξή του αποδείχθηκε με την ανακάλυψη των «κέντρων ευχαρίστησης». Παρότι η ντοπαμίνη είναι ο κύριος νευροδιαβιβαστής που εμπλέκεται στην ανταμοιβή, άλλες μονοαμίνες όπως η ακετυλοχολίνη μπορούν επίσης να συμμετέχουν. Αρκετές από τις δομές-στόχους των ντοπαμινεργικών νευρώνων της κοιλιακής καλύπτρας (επικλινής πυρήνας, αμυγδαλή, προμετωπιαίος φλοιός, άλλες δομές του προσθίου εγκεφάλου) μπορεί να ενέχονται ειδικά στην ευχαρίστηση που προκαλείται από διάφορες ουσίες.<sup>32</sup>

Η έντονη επιθυμία που επάγεται από τις εξαρτησιογόνες ουσίες αναστέλλει την εκδήλωση άλλων συμπεριφορών. Η προσαρμογή ενός οργανισμού σε μια χρόνια λήψη ναρκωτικών περιλαμβάνει την ανάπτυξη προσαρμοστικών αλλαγών, ευαισθητοποίησης και ανοχής. Πιστεύεται ότι το χάσμα ανάμεσα στην ανάπτυξη ευαισθητοποίησης για την ανταποδοτική αξία της ουσίας και στην ανοχή στην ανταμοιβή που επάγεται από την κατανάλωσή της, αποτελεί το υπόστρωμα του βίαιου κύκλου γεγονότων που οδηγούν στην ουσιοεξάρτηση. Η ευαλωτότητα στον εθισμό εξαρτάται από περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες.<sup>32</sup>

Οι Robbins et al (2008) μελέτησαν τον εθισμό σε ναρκωτικές ουσίες και συγκεκριμένα την υπόθεση ότι η κατάχρηση ναρκωτικών αλληλεπιδρά με διακριτές εγκεφαλικές δομές που εμπλέκονται στα συστήματα της μνήμης. Εκτός από την αμυγδαλή και τον ιππόκαμπο, οι δομές αυτές περιλαμβάνουν τον επικλινή πυρήνα και το ουραίο τμήμα του ραβδωτού σώματος.<sup>34</sup>

Νωρίτερα οι Parsons et al (1996) είχαν αναφέρει ότι τα συμπτώματα στέρησης των εξαρτημένων από κοκαΐνη ανθρώπων πιστεύεται ότι σχετίζονται με σεροτονινεργική δυσλειτουργία. Σημείωσαν δε, με βάση τα αποτελέσματά τους, ότι η συγκέντρωση της εξωκυττάριας σεροτονίνης είναι σημαντικά μειωμένη στον επικλινή πυρήνα κατά τη διάρκεια στέρησης της κοκαΐνης. Η βαρύτητα αυτής της μείωσης

εξαρτάται από τον χρόνο της προηγηθείσας χρήσης της ουσίας αυτής.<sup>35</sup> Επίσης έχει βρεθεί αύξηση του μεγέθους του επικλινούς πυρήνα σε νεότερους εξαρτημένους από μεθαμφεταμίνη οροθετικούς (HIV) ασθενείς.<sup>36</sup>

Η πρόσφατη μελέτη των Zhao et al (2012), από το νευροχειρουργικό κέντρο της Κίνας που πέρασε στην κλινική πράξη τη στερεοτακτική κατάλυση (ablation) του επικλινούς πυρήνα, περιγράφει τη μεγαλύτερη μέχρι σήμερα δημοσιευμένη σειρά εξαρτημένων ασθενών που χειρουργήθηκαν στον επικλινή. Αφορά σε 78 ασθενείς εθισμένους σε οπιοειδή που υποβλήθηκαν στη στερεοτακτική αυτή επέμβαση για την αντιμετώπιση του εθισμού τους.<sup>37</sup>

Οι Zhou et al (2011) επίσης από την Κίνα δημοσίευσαν πρόσφατα τη μοναδική μέχρι σήμερα αναφορά εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης του επικλινούς πυρήνα για τη θεραπεία ασθενούς εξαρτημένου από οπιοειδή, συγκεκριμένα ηρωίνη. Σύμφωνα με το αποτέλεσμα που περιγράφουν, ο ασθενής απεξαρτήθηκε χωρίς κάποια συμπληρωματική θεραπεία για την εξάρτησή του και κατά την εξαετή μετεγχειρητική του παρακολούθηση δεν παρουσίασε υποτροπή. Βελτιώθηκε σημαντικά η ποιότητα ζωής του και μείωσε σημαντικά και τα τσιγάρα που κάπνιζε ημερησίως.<sup>38</sup>

## Αλκοόλ-αλκοολισμός

Οι Sullivan et al (2005) μελέτησαν ογκομετρικά εγκεφαλικούς πυρήνες σε σχέση με διαταραχές κίνησης και μνήμης στον αλκοολισμό και πρότειναν ότι ο επικλινής πυρήνας μπορεί να είναι ειδικά ευαίσθητος στην πρόσφατη έκθεση σε αλκοόλ.<sup>39</sup>

Οι Makris et al (2008) μελέτησαν ογκομετρικά το σύστημα της ανταμοιβής στον αλκοολισμό. Βρήκαν μείωση του συνολικού όγκου του στους αλκοολικούς που ήταν περισσότερο έντονη στον δεξιό ραχιαίο-έξω προμετωπιαίο φλοιό, στη δεξιά πρόσθια νήσο, στον δεξιό επικλινή πυρήνα και στην αριστερή αμυγδαλή. Στους ασθενείς αυτούς ο όγκος του επικλινούς πυρήνα και της πρόσθιας νήσου αυξανόταν με τον χρόνο αποχής από το αλκοόλ, ενώ ο όγκος όλου του συστήματος αλλά και της αμυγδαλής συσχετιζόταν θετικά με την επίδοση στα test μνήμης. Με βάση τα ευρήματά τους συμπέραναν ότι ο αλκοολισμός σχετίζεται με αλλαγές στο σύστημα της ανταμοιβής

και ότι υπάρχουν δομικές-λειτουργικές σχέσεις μεταξύ αλκοολισμού και συναισθηματικών και νοητικών διαδικασιών.<sup>40</sup>

Οι Bragulat et al (2008) μελέτησαν λειτουργικές μαγνητικές τομογραφίες εγκεφάλου ανθρώπων με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης αλκοολισμού και βρήκαν ότι σε αυτούς, τα ερεθίσματα που σχετίζονται με την πρόσληψη αλκοόλ προκαλούν μεγαλύτερη ενεργοποίηση του επικλινούς πυρήνα σε σχέση με άλλα ερεθίσματα.<sup>41</sup>

Οι Heinze et al (2009) από τη Γερμανία δημοσίευσαν την πρώτη, μικρή (αλλά μεγαλύτερη μέχρι σήμερα) σειρά ασθενών εξαρτημένων από αλκοόλ που υποβλήθηκαν θεραπευτικά σε εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση του επικλινούς πυρήνα.<sup>42</sup> Οι Kuhn et al (2011)<sup>43</sup> και οι Heldmann et al (2012)<sup>44</sup> επίσης από τη Γερμανία, δημοσίευσαν πρόσφατα άλλες δύο αναφορές περιπτώσεων εν τω βάθει διέγερσης του επικλινούς πυρήνα για τη θεραπεία ασθενών εξαρτημένων από αλκοόλ.

Σύμφωνα με το αποτέλεσμα που περιέγραψαν οι Kuhn et al (2011) ο ασθενής τους διέκοψε πλήρως την κατανάλωση αλκοόλ έναν χρόνο μετά την επέμβαση. Οι ερευνητές αυτοί υποστήριξαν την υπόθεση ότι η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση του επικλινούς θα μπορούσε να έχει μια θετική επίδραση στον εθισμό μέσω ομαλοποίησης της έντονης επιθυμίας που σχετίζεται με δυσλειτουργία του πρόσθιου μεσο-προσαγωγίου φλοιού (anterior mid-cingulate cortex).<sup>43</sup>

Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι οι ίδιοι ερευνητές από τη Γερμανία είχαν δημοσιεύσει τέσσερα χρόνια νωρίτερα την περίπτωση ενός 54χρονου ασθενούς με σοβαρή αγχώδη διαταραχή και συνοδό κατάθλιψη που υπεβλήθη σε εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση του επικλινούς πυρήνα. Ο ασθενής αυτός ήταν επίσης εξαρτημένος από το αλκοόλ και παρατήρησαν δραστική μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ μετεγχειρητικά, χωρίς κάτι τέτοιο να έχει περιληφθεί στους στόχους της επέμβασης.<sup>45</sup>

Τέλος, οι Münte et al (2012) στην πρόσφατη ανασκόπησή τους σχετικά με την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση ως θεραπεία για τον εθισμό στο αλκοόλ, κατέληξαν ότι η επέμβαση αυτή στον επικλινή πυρήνα αποτελεί μια ελπιδοφόρο θεραπευτική επιλογή του εθισμού, που αξίζει να ερευνηθεί περισσότερο.<sup>46</sup>

Στερεοτακτική κατάλυση του επικλινούς πυρήνα, για τη θεραπεία εξαρτημένων από αλκοόλ ασθενών, έχει επίσης εφαρμοσθεί.<sup>47</sup>

### **Νικοτίνη-κάπνισμα**

Η πλειονότητα των συστηματικών καπνιστών δυσκολεύεται πολύ να διακόψει αυτή τη συνήθεια επειδή έχουν εθιστεί στη νικοτίνη που περιέχει ο καπνός. Η νικοτίνη, όπως και άλλες ψυχοτρόπες εθιστικές ουσίες, αυξάνει την απελευθέρωση ντοπαμίνης στον κύριο τελικό αποδέκτη του μεσομεταιχμιακού συστήματος, τον επικλινή πυρήνα, και υπάρχουν στοιχεία ότι αυτός εξυπηρετεί την ευχαρίστηση που προκαλείται από την ουσία, ενισχύοντας την επιθυμία για χρήση της ξανά.<sup>48</sup>

Οι Balfour et al (2000) πρότειναν ότι ο εθισμός στη νικοτίνη, και σε άλλες ουσίες, βασίζεται στην ικανότητά τους να προκαλούν παρατεταμένη αύξηση της απελευθέρωσης της ντοπαμίνης απευθείας στον εξωκυττάριο χώρο του επικλινούς πυρήνα, όπου διεγείρει εξωσυναπτικούς υποδοχείς της. Αυτοί απευαισθητοποιούνται από την παρατεταμένη έκθεση στη νικοτίνη σε συγκεντρώσεις που βρίσκονται συνήθως στο πλάσμα των καπνιστών.<sup>48</sup>

Οι David et al (2005) μελέτησαν με λειτουργική μαγνητική τομογραφία τους εγκεφάλους, καπνιστών και μη, ατόμων, και βρήκαν ότι η περιοχή του επικλινούς πυρήνα (και άλλες περιοχές του συστήματος της ανταμοιβής) παρουσίαζε σημαντικά μεγαλύτερη ενεργοποίηση στους καπνιστές όταν έβλεπαν ένα ερέθισμα σχετικό με το κάπνισμα.<sup>49</sup>

Οι Choi et al (2006) μελέτησαν με φαρμακολογική μαγνητική τομογραφία (phMRI) εγκεφάλου την επίδραση της χορήγησης νικοτίνης σε αρουραίους. Βρήκαν ότι ο επικλινής πυρήνας ανήκε στις περιοχές εκείνες του εγκεφάλου που παρουσίασαν σημαντικές αλλαγές της σχετικής τους αιμάτωσης. Το πρότυπο της απόκρισης που παρατήρησαν ήταν συμβατό με διέγερση τόσο χολινεργικών όσο και ντοπαμινεργικών νευρωνικών κυκλωμάτων.<sup>50</sup>

Οι Kuhn et al (2009) από την Κολωνία μελέτησαν αναδρομικά την καπνιστική συμπεριφορά δέκα ασθενών που υποβλήθηκαν σε εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση του επικλινούς πυρήνα για την αντιμετώπιση ψυχιατρικών διαταραχών. Παρατήρησαν



μεγαλύτερη συχνότητα επιτυχούς διακοπής του καπνίσματος στους ασθενείς αυτούς σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.<sup>51</sup>

### Καφεΐνη

Η καφεΐνη είναι μια ευρύτατα διαδεδομένη ψυχοδραστική ουσία. Σε αντίθεση με τα κλασικά ναρκωτικά, η καφεΐνη, σε δόσεις που αντιστοιχούν στη συνήθη καθημερινή κατανάλωσή της από τον άνθρωπο, δεν επάγει απελευθέρωση ντοπαμίνης στο κέλυφος του επικλινούς πυρήνα αλλά οδηγεί σε απελευθέρωση ντοπαμίνης στον προμετωπιαίο φλοιό. Σε υψηλές δόσεις αυξάνει τη χρησιμοποίηση γλυκόζης στο κέλυφος του επικλινούς πυρήνα.<sup>52</sup>

Η συχνότητα του καπνίσματος και της κατανάλωσης καφέ κατατάσσουν τη νικοτίνη και την καφεΐνη μεταξύ των πιο ευρέως χρησιμοποιούμενων νόμιμων εθιστικών ουσιών σε πολλές κοινωνίες. Ορισμένες επιδημιολογικές αναφορές υποστηρίζουν ότι οι καπνιστές πίνουν καφέ για να ενισχύσουν την επίδραση της νικοτίνης. Πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η χρόνια έκθεση στην καφεΐνη ενισχύει την προκαλούμενη από τη νικοτίνη απελευθέρωση ντοπαμίνης στο κέλυφος του επικλινούς πυρήνα. Τα στοιχεία αυτά δείχνουν ότι η έκθεση στην καφεΐνη μπορεί να αποτελεί έναν σημαντικό περιβαλλοντικό παράγοντα στην έναρξη και διατήρηση της συνήθειας του καπνίσματος.<sup>53</sup>

### Τροφή-παχυσαρκία

Ο περιορισμός της τροφής αλλάζει τη λειτουργία των ντοπαμινεργικών νευρώνων του επικλινούς πυρήνα, ενισχύει τις κυτταρικές και συμπεριφορικές αποκρίσεις σε διέγερση των D1 και D2 υποδοχέων της ντοπαμίνης και αυξάνει την επαγόμενη από ερέθισμα συναπτική είσοδο AMPA [2-amino-3-(5-methyl-3-oxo-1,2-oxazol-4-yl)propanoic acid] υποδοχέων στον επικλινή πυρήνα.<sup>54</sup>

Οι Silveira et al (2006) μελέτησαν το πουργινοεργικό σύστημα στον επικλινή πυρήνα σε σχέση με την πρόσληψη τροφής σε αρουραίους. Βρήκαν ότι ο επικλινής πυρήνας είναι μια περιοχή έντονης αλληλεπίδρασης μεταξύ του αδενোসινοεργικού και του ντοπαμινεργικού συστήματος. Πρότειναν ότι η αδενοσίνη

μπορεί να ρυθμίζει τη νευροδιαβίβαση της ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα.<sup>55</sup>

Ο επικλινής πυρήνας σχετίζεται με την αντίληψη της γεύσης της τροφής ως ευχάριστης. Μικροηλεκτροδιακές καταγραφές στον επικλινή έχουν δείξει ότι σε μια υποομάδα νευρώνων του η συχνότητα πυροδότησης ήταν συνάρτηση της συγκέντρωσης της σουκρόζης. Επίσης, ενέσεις ανταγωνιστών ντοπαμίνης στον επικλινή έχει βρεθεί ότι καταστέλλουν την πρόσληψη τροφής, ενώ ενέσεις αγωνιστών υποδοχέων των οπιοειδών προκαλούν υπερφαγία (hyperphagia) και προτίμηση στην κατανάλωση λίπους, ανεξάρτητα από τη νευροδιαβίβαση της ντοπαμίνης, που όμως αναστέλλεται από τη συγχωρήγηση ναλτρεξόνης (naltrexone).<sup>56</sup>

Η παχυσαρκία είναι ένα αυξανόμενο παγκόσμιο πρόβλημα υγείας συχνά ανθεκτικό στις χρησιμοποιούμενες θεραπευτικές μεθόδους. Η αίσθηση ευχαρίστησης που σχετίζεται με την πλούσια σε θερμίδες τροφή ενέχεται στην υπερκατανάλωσή της και στην παχυσαρκία και μπορεί μερικώς να εξηγήσει τα ποσοστά αποτυχίας της συντηρητικής αντιμετώπισης και της βαριατρικής χειρουργικής. Έτσι, περιοχές του συστήματος ανταμοιβής του εγκεφάλου, όπως ο επικλινής πυρήνας, είναι πιθανοί στόχοι για εφαρμογή εν τω βάθει διέγερσης για την αντιμετώπιση ασθενών με παχυσαρκία ανθεκτική στις άλλες θεραπείες.<sup>56</sup>

Οι Halpern et al (2011) στην πρόσφατη ανασκόπησή τους για τον δυνητικό θεραπευτικό ρόλο της εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης στη θεραπεία της παχυσαρκίας και του εθισμού, καταλήγουν στο ότι πρέπει να ξεκινήσουν κλινικές δοκιμές σε προσεκτικά επιλεγμένους παχύσαρκους ασθενείς.<sup>57</sup>

### Παιχνίδια μέσω διαδικτύου (online gaming)

Οι Ko et al (2009) μελέτησαν με λειτουργικές μαγνητικές τομογραφίες εγκεφάλου δέκα εθισμένους σε παιχνίδια μέσω διαδικτύου (online gaming) ασθενείς και δέκα υγιείς εθελοντές. Κατά την επίδειξη εικόνων σχετικών με τα παιχνίδια αυτά οι εθισμένοι εμφάνισαν ενεργοποίηση ορισμένων περιοχών του εγκεφάλου, σε αντίθεση με τους υγιείς μάρτυρες. Ανάμεσα στις περιοχές αυτές ήταν και ο δεξιός επικλινής πυρήνας. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι το

νευρικό υπόστρωμα του εθισμού στο online gaming είναι παρόμοιο με αυτό των ουσιοεξαρτήσεων και πιθανώς μοιράζονται και τους ίδιους νευροβιολογικούς μηχανισμούς.<sup>58</sup>

### **Σχιζοφρένεια**

Ο όγκος του επικλινούς πυρήνα φαίνεται να αυξάνεται σε ασθενείς με σχιζοφρένεια.<sup>59</sup> Έχει προταθεί ότι η εφαρμογή εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης θα μπορούσε να έχει θέση και σε άλλες, ανθεκτικές στη θεραπεία, διαταραχές, μεταξύ των οποίων η σχιζοφρένεια, εξαιτίας των σοβαρών και δύσκολα αντιμετωπίσιμων συμπτωμάτων της. Για ορισμένα από αυτά η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση, πιθανότατα του επικλινούς πυρήνα, θα μπορούσε να θεωρηθεί στο μέλλον ως μια δυναμική θεραπευτική επιλογή.<sup>60</sup>

### **Διπολική διαταραχή**

Νεαροί ασθενείς με διπολική διαταραχή (bipolar disorder), σοβαρή διαταραχή ρύθμισης του θυμικού (severe mood dysregulation) και υγιείς μάρτυρες μελετήθηκαν με λειτουργική μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου κατά τη διάρκεια δραστηριότητας αναστολής κίνησης. Κατά τη διάρκεια αποτυχημένης αναστολής, οι διπολικοί ασθενείς, σε αντίθεση με τις άλλες δύο ομάδες, εμφάνισαν μειωμένη ενεργοποίηση του δεξιού προσθίου φλοιού του προσαγωγίου και του δεξιού επικλινούς πυρήνα.<sup>61</sup>

### **Διαταραχή διάσπασης της προσοχής/ υπερκινητικότητας**

Σημαντικός αριθμός παιδιών με διπολική διαταραχή έχουν συννοσηρότητα με διαταραχή διάσπασης της προσοχής/υπερκινητικότητας (attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD). Μελέτη με μαγνητικές τομογραφίες εγκεφάλου έδειξε ότι ο όγκος του επικλινούς πυρήνα αυξάνεται σε παιδιά με συννοσηρότητα διπολικής διαταραχής και διαταραχής διάσπασης της προσοχής/υπερκινητικότητας.<sup>62</sup>

### **Διαταραχή μετατραυματικού stress**

Ασθενείς με διαταραχή μετατραυματικού stress (post-traumatic stress disorder) και υγιείς μάρτυρες μελετήθηκαν με λειτουργική μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου κατά τη διάρκεια δραστηριότητας λήψης

αποφάσεων. Οι ασθενείς παρουσίασαν συγκριτικά μειωμένη ενεργοποίηση του επικλινούς πυρήνα και του προμετωπιαίου φλοιού όταν προέκυπτε θετικό αποτέλεσμα από την απόφαση που έλαβαν. Αυτό ίσως αντανάκλα εξασθένηση των κινήτρων τους κατά τη διάρκεια της δραστηριότητας.<sup>63</sup>

### **Απάθεια**

Απάθεια (apathy) είναι ο περιορισμός της εκδήλωσης εκούσιας συμπεριφοράς και συνήθως περιγράφεται από οροθετικούς (HIV) ασθενείς. Σε αυτούς τους ασθενείς η αυξημένη συχνότητα απάθειας έχει συσχετιστεί με σημαντικά μικρότερο όγκο του επικλινούς πυρήνα, ο οποίος ρυθμίζει την έναρξη της συμπεριφορικής ενεργοποίησης. Η παρατήρηση αυτή δείχνει την άμεση προσβολή του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος στους οροθετικούς ασθενείς.<sup>64</sup>

### **Ύπνος**

Πειραματικά δεδομένα βλάβης των κυτταρικών σωμάτων του κεντρικού τμήματος του επικλινούς πυρήνα σε αρουραίους έδειξαν μείωση της εγρήγορσης κατά 26,72% καθώς και της διάρκειας του NREM (non-rapid eye movement) ύπνου. Επιπλέον, οι αρουραίοι αυτοί εκδήλωσαν υπερβολική δραστηριότητα ξυσίματος.<sup>65</sup>

### **Συμπεράσματα**

Ο επικλινής πυρήνας θεωρείται ως ο νευρικός διαμεσολαβητής μεταξύ κινήτρων και δράσης, και εμπλέκεται σε αρκετές νοητικές, συναισθηματικές και ψυχοκινητικές λειτουργίες, που αλλάζουν σε μερικές περιπτώσεις ψυχοπαθολογίας. Ειδικότερα, εμπλέκεται σε μερικές από τις πιο συχνές και σοβαρές ψυχιατρικές διαταραχές, όπως είναι η κατάθλιψη, η σχιζοφρένεια, η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή και άλλες αγχώδεις διαταραχές, καθώς και σε καταστάσεις εθισμού και εξαρτήσεων, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης ναρκωτικών ουσιών. Σε αυστηρά επιλεγμένους ασθενείς που πάσχουν από φαρμακοανθεκτική κατάθλιψη, ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, σύνδρομο Tourette και εξάρτηση από οποιοδήποτε ή αλκοόλ, εφαρμόζονται τα τελευταία χρόνια νευροτροποποιητικές παρεμβάσεις με στόχο τον επικλινή πυρήνα.

# The role of the nucleus accumbens in psychiatric disorders

I. Mavridis

*Department of Anatomy, University of Athens School of Medicine, Athens, Greece*

Psychiatriki 2015, 26:282–294

The nucleus accumbens is the most inferior part of the striatum and is mainly connected to the limbic system. It is neurochemically and immunohistochemically divided into a shell laterally and a core medially. As a functionally central structure between amygdala, basal ganglia, mesolimbic dopaminergic regions, mediodorsal thalamus and prefrontal cortex, the nucleus accumbens appears to play a modulative role in the flow of the information from the amygdaloid complex to these regions. Dopamine is a major neurotransmitter of the nucleus accumbens and this nucleus has a modulative function to the amygdala-basal ganglia-prefrontal cortex circuit. Together with the prefrontal cortex and amygdala, nucleus accumbens consists a part of the cerebral circuit which regulates functions associated with effort. It is anatomically located in a unique way to serve emotional and behavioral components of feelings. It is considered as a neural interface between motivation and action, having a key-role in food intake, sexual behavior, reward-motivated behavior, stress-related behavior and substance-dependence. It is involved in several cognitive, emotional and psychomotor functions, altered in some psychopathology. Moreover it is involved in some of the commonest and most severe psychiatric disorders, such as depression, schizophrenia, obsessive-compulsive disorder and other anxiety disorders, as well as in addiction, including drugs abuse, alcoholism and smoking. Nucleus accumbens has also a role in other psychiatric disorders such as bipolar disorder, attention deficit/ hyperactivity disorder and post-traumatic stress disorder. Because of its rich dopaminergic projections, this nucleus has been subject of many studies in animals as well as in humans, connecting its malfunction with the disturbed reward process observed in depression. Neuromodulation interventions targeting the nucleus accumbens are nowadays applied in strictly selected patients suffering from treatment-resistant depression, obsessive-compulsive disorder, Tourette syndrome and addiction to drugs or alcohol. Specifically, bilateral and unilateral (right) deep brain stimulation of the nucleus accumbens has been applied in obsessive-compulsive patients resulting into significant improvement of their symptoms and their quality of life. Nucleus accumbens deep brain stimulation has been also associated with antidepressant and anxiolytic effect, as well as quality of life improvement in patients suffering from severe resistant depression. Finally, this minimally invasive stereotactic procedure has been proved beneficial for all phenotypic components of the Tourette syndrome, with remarkable reduction of the syndrome's motor manifestations, including tics.

**Key words:** Nucleus accumbens, obsessive-compulsive disorder, depression, neuromodulation, psychiatric disorders.

## Βιβλιογραφία

1. Nolte J, Angevine JB Jr. *The Human Brain in Photographs and Diagrams*. 3rd ed. Mosby - (Elsevier), Philadelphia, 2007: 51,136,137,221,231
2. Neto LL, Oliveira E, Correia F, Ferreira GA. The human nucleus accumbens: where is it? A stereotactic, anatomical and magnetic resonance imaging study. *Neuromodulation* 2008, 11:13–22
3. Herrero MT, Barcia C, Navarro JM. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nerv Syst* 2002, 18:386–404
4. Αναγνωστοπούλου Σ. *Συνοπτική Ανατομική του Ανθρώπου: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα*. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 1987:121,122,124,212
5. Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, Treuer H, Herholz K, Klein JC et al. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive and anxiety disorders. *J Chem Neuroanat* 2003, 26:293–299
6. Meredith GE, Pattiselanno A, Groenewegen HJ, Haber SN. Shell and core in monkey and human nucleus accumbens

- identified with antibodies to calbindin-D28k. *J Comp Neurol* 1996, 365:628–639
7. Junhao T, Homykiewicz O, Kish JS. Identification of a noradrenaline-rich subdivision of the human nucleus accumbens. *J Neurochem* 2006, 96:349–354
  8. Fernandiz-Espejo E. How does the nucleus accumbens function? *Rev Neurol* 2000, 30:845–849
  9. Salamone JD, Correa M, Farrar A, Mingote SM. Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology (Berl)* 2007, 191:461–482
  10. Kandel ER. Διαταραχές της Σκέψης και της Βούλησης: Σχιζοφρένεια. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (eds) *Βασικές Αρχές Νευροεπιστημών*. Τόμος III (4η Αγγλική έκδοση), Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2006:1589–1616
  11. Barrot M, Olivier JDA, Perroti LI, DiLeone RJ, Berton O, Eisch AJ et al. CREB activity in the nucleus accumbens shell controls gating of behavioural responses to emotional stimuli. *PNAS* 2002, 99:11435–11440
  12. Cami J, Farre M. Drug addiction. *N Engl J Med* 2003, 349:975–986
  13. Everitt BJ, Wolf ME. Psychomotor stimulant addiction: a neural systems perspective. *J Neurosci* 2002, 22:3312–3320
  14. Woerdeman PA, Willems PWA, Noordmans HJ, Berkelbach van der Sprenkel JW, van Rijen PC. Frameless stereotactic subcaudate tractotomy for intractable obsessive-compulsive disorder. *Acta Neurochir (Wien)* 2006, 148:633–637
  15. Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 1999, 354:1526
  16. Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, Malloy PF et al. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006, 31:2384–2393
  17. Huff W, Lenartz D, Schormann M, Lee SH, Kuhn J, Koulousakis A et al. Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Outcomes after one year. *Clin Neurol Neurosurg* 2010, 112:137–143
  18. Greenberg BD, Gabriels LA, Malone DA Jr, Rezai AR, Friehs GM, Okun MS et al. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Mol Psychiatry* 2010, 15:64–79
  19. Denys D, Mantione M, Figee M, van den Munckhof P, Koerselman F, Westenberg H et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010, 67:1061–1068
  20. Juckel G, Uhl I, Padberg F, Brüne M, Winter C. Psychosurgery and deep brain stimulation as ultima ratio treatment for refractory depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009, 259:1–7
  21. Giacobbe P, Mayberg HS, Lozano AM. Treatment resistant depression as a failure of brain homeostatic mechanisms: implications for deep brain stimulation. *Exp Neurol* 2009, 219:44–52
  22. Morales-Medina JC, Sanchez F, Flores G, Dumont Y, Quirion R. Morphological reorganization after repeated corticosterone administration in the hippocampus, nucleus accumbens and amygdala in the rat. *J Chem Neuroanat* 2009, 38:266–272
  23. Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C, Kosel M, Brodesser D, Axmacher N et al. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 2008, 33:368–377
  24. Bewernick BH, Kayser S, Sturm V, Schlaepfer TE. Long-term effects of nucleus accumbens deep brain stimulation in treatment-resistant depression: Evidence for sustained efficacy. *Neuropsychopharmacology* 2012, 37:1975–1985
  25. Malone DA Jr, Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, Friehs GM, Eskandar EN et al. Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2009, 65:267–275
  26. Kopell BH, Greenberg BD. Anatomy and physiology of the basal ganglia: Implications for DBS in psychiatry. *Neurosci Biobehav Rev* 2008, 32:408–422
  27. Kuhn J, Lenartz D, Mai JK, Huff W, Lee SH, Koulousakis A et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens and the internal capsule in therapeutically refractory Tourette syndrome. *J Neurol* 2007, 254:963–965
  28. Kuhn J, Lenartz D, Huff W, Mai JK, Koulousakis A, Maarouf M et al. Transient manic-like episode following bilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens and the internal capsule in a patient with Tourette syndrome. *Neuromodulation* 2008, 11:128–131
  29. Flaherty AW, Williams ZM, Amirnovin R, Kasper E, Rauch SL, Cosgrove GR et al. Deep brain stimulation of the anterior internal capsule for the treatment of Tourette syndrome: technical case report. *Neurosurgery* 2005, 57(Suppl 4):E403, Discussion E403
  30. Servello D, Sassi M, Brambilla A, Porta M, Haq I, Foote KD et al. *De novo* and rescue DBS leads for refractory Tourette syndrome patients with severe comorbid OCD: a multiple case report. *J Neurol* 2009, 256:1533–1539
  31. Stelten BM, Noblesse LH, Ackermans L, Temel Y, Visser-Vandewalle V. The neurosurgical treatment of addiction. *Neurosurg Focus* 2008, 25:E5
  32. Vetulani J. Drug addiction. Part II. Neurobiology of addiction. *Pol J Pharmacol* 2001, 53:303–317
  33. Luigjes J, van den Brink W, Feenstra M, van den Munckhof P, Schuurman PR, Schippers R. Deep brain stimulation in addiction: a review of potential brain targets. *Mol Psychiatry* 2012, 17:572–583
  34. Robbins TW, Ersche KD, Everitt BJ. Drug addiction and the memory systems of the brain. *Ann N Y Acad Sci* 2008, 1141:1–21
  35. Parsons LH, Koob GF, Weiss F. Extracellular serotonin is decreased in the nucleus accumbens during withdrawal from cocaine self-administration. *Behav Brain Res* 1996, 73:225–228
  36. Jernigan TL, Gamst AC, Archibald SL, Fennema-Notestine C, Mindt MR, Marcotte TL et al. Effects of methamphetamine dependence and HIV infection on cerebral morphology. *Am J Psychiatry* 2005, 162:1461–1472
  37. Zhao HK, Chang CW, Geng N, Gao L, Wang J, Wang X et al. Associations between personality changes and nucleus accumbens ablation in opioid addicts. *Acta Pharmacol Sin* 2012, 33:588–593

38. Zhou H, Xu J, Jiang J. Deep brain stimulation of nucleus accumbens on heroin-seeking behaviors: a case report. *Biol Psychiatry* 2011, 69:e41–42
39. Sullivan EV, Deshmukh A, De Rosa E, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A. Striatal and forebrain nuclei volumes: contribution to motor function and working memory deficits in alcoholism. *Biol Psychiatry* 2005, 57:768–776
40. Makris N, Oscar-Berman M, Jaffin SK, Hodge SM, Kennedy DN, Caviness VS et al. Decreased volume of the brain reward system in alcoholism. *Biol Psychiatry* 2008, 64:192–202
41. Bragulat V, Dzemidzic M, Talavage T, Davidson D, O'Connor SJ, Kareken DA. Alcohol sensitizes cerebral responses to the odors of alcoholic drinks: an fMRI study. *Alcohol Clin Exp Res* 2008, 32:1124–1134
42. Heinze HJ, Heldmann M, Voges J, Hinrichs H, Marco-Pallares J, Hopf JM et al. Counteracting incentive sensitization in severe alcohol dependence using deep brain stimulation of the nucleus accumbens: clinical and basic science aspects. *Front Hum Neurosci* 2009, 3:22
43. Kuhn J, Gründler TO, Bauer R, Huff W, Fischer AG, Lenartz D et al. Successful deep brain stimulation of the nucleus accumbens in severe alcohol dependence is associated with changed performance monitoring. *Addict Biol* 2011, 16:620–623
44. Heldmann M, Berding G, Voges J, Bogerts B, Galazky I, Müller U et al. Deep brain stimulation of nucleus accumbens region in alcoholism affects reward processing. *PLoS One* 2012, 7:e36572
45. Kuhn J, Lenartz D, Huff W, Lee S, Koulousakis A, Klosterkötter J et al. Remission of alcohol dependency following deep brain stimulation of the nucleus accumbens: valuable therapeutic implications? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007, 78:1152–1153
46. Münte TF, Heinze HJ, Visser-Vandewalle V. Deep brain stimulation as a therapy for alcohol addiction. *Curr Top Behav Neurosci* 2013, 13:709–727
47. Wu HM, Wang XL, Chang CW, Li N, Gao L, Geng N et al. Preliminary findings in ablating the nucleus accumbens using stereotactic surgery for alleviating psychological dependence on alcohol. *Neurosci Lett* 2010, 473:77–81
48. Balfour DJ, Wright AE, Benwell ME, Birrell CE. The putative role of extra-synaptic mesolimbic dopamine in the neurobiology of nicotine dependence. *Behav Brain Res* 2000, 113:73–83
49. David SP, Munafò MR, Johansen-Berg H, Smith SM, Rogers RD, Matthews PM et al. Ventral striatum/nucleus accumbens activation to smoking-related pictorial cues in smokers and nonsmokers: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2005, 58:488–494
50. Choi JK, Mandeville JB, Chen YI, Kim YR, Jenkins BG. High resolution spatial mapping of nicotine action using pharmacologic magnetic resonance imaging. *Synapse* 2006, 60:152–157
51. Kuhn J, Bauer R, Pohl S, Lenartz D, Huff W, Kim EH et al. Observations on unaided smoking cessation after deep brain stimulation of the nucleus accumbens. *Eur Addict Res* 2009, 15:196–201
52. Nehlig A. Are we dependent upon coffee and caffeine? A review on human and animal data. *Neurosci Biobehav Rev* 1999, 23:563–576
53. Tanda G, Goldberg SR. Alteration of the behavioral effects of nicotine by chronic caffeine exposure. *Pharmacol Biochem Behav* 2000, 66:47–64
54. Carr KD. Food scarcity, neuroadaptations, and the pathogenic potential of dieting in an unnatural ecology: binge eating and drug abuse. *Physiol Behav* 2011, 104:162–167
55. Silveira PP, Cognato G, Crema LM, Pederiva FQ, Bonan CD, Sarkis JJ et al. Neonatal handling, sweet food ingestion and ectonucleotidase activities in nucleus accumbens at different ages. *Neurochem Res* 2006, 31:693–698
56. Halpern CH, Wolf JA, Bale TL, Stunkard AJ, Danish SF, Grossman M et al. Deep brain stimulation in the treatment of obesity. *J Neurosurg* 2008, 109:625–634
57. Halpern CH, Torres N, Hurtig HI, Wolf JA, Stephen J, Oh MY et al. Expanding applications of deep brain stimulation: a potential therapeutic role in obesity and addiction management. *Acta Neurochir (Wien)* 2011, 153:2293–2306
58. Ko CH, Liu GC, Hsiao S, Yen JY, Yang MJ, Lin WC et al. Brain activities associated with gaming urge of online gaming addiction. *J Psychiatr Res* 2009, 43:739–747
59. Lauer M, Senitz D, Beckmann H. Increased volume of the nucleus accumbens in schizophrenia. *J Neural Transm* 2001, 108:645–660
60. Kuhn J, Bodatsch M, Sturm V, Lenartz D, Klosterkötter J, Uhlhaas PJ et al (Deep brain stimulation in schizophrenia). *Fortschr Neurol Psychiatr* 2011, 79:632–641
61. Deveney CM, Connolly ME, Jenkins SE, Kim P, Fromm SJ, Pine DS et al. Neural recruitment during failed motor inhibition differentiates youths with bipolar disorder and severe mood dysregulation. *Biol Psychol* 2012, 89:148–155
62. Lopez-Larson M, Michael ES, Terry JE, Breeze JL, Hodge SM, Tang L et al. Subcortical differences among youths with attention-deficit/hyperactivity disorder compared to those with bipolar disorder with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009, 19:31–39
63. Sailer U, Robinson S, Fischmeister FP, König D, Oppenauer C, Lueger-Schuster B et al. Altered reward processing in the nucleus accumbens and mesial prefrontal cortex of patients with posttraumatic stress disorder. *Neuropsychologia* 2008, 46:2836–2844
64. Paul RH, Brickman AM, Navia B, Hinkin C, Malloy PF, Jefferson AL et al. Apathy is associated with volume of the nucleus accumbens in patients infected with HIV. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005, 17:167–171
65. Qiu MH, Vetrivelan R, Fuller PM, Lu J. Basal ganglia control of sleep-wake behavior and cortical activation. *Eur J Neurosci* 2010, 31:499–507