



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Π.Μ.Σ. «ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΝΕΥΡΟΑΝΑΤΟΜΙΑ»

ΜΑΘΗΜΑ: «ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΝΕΥΡΟΑΝΑΤΟΜΙΑ ΙΙΙ: ΕΝ ΤΩ ΒΑΘΕΙ
ΔΟΜΕΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ»

27 Ιανουαρίου 2018

ΕΠΙΚΛΙΝΗΣ ΠΥΡΗΝΑΣ: ΑΝΑΤΟΜΙΑ, ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ, ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

Ιωάννης Ν. Μαυρίδης, MD, PhD

Νευροχειρουργική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Κ.Α.Τ.-Ε.Κ.Α.», Αθήνα

Υπάρχει μια περιοχή του εγκεφάλου...

- ...που ενεργοποιείται καθημερινά στη ζωή μας
- ...που διαμορφώνει σε σημαντικό βαθμό τις αποφάσεις μας
- ...που αποκαλείται ο «βασιλιάς των νευροεπιστημών»
- ...που τη μελετούν χιλιάδες ερευνητές παγκοσμίως
- ...που ενδιαφέρει ψυχιάτρους, νευρολόγους, νευροχειρουργούς, νευροφυσιολόγους, νευροανατόμους, ψυχολόγους κ.ά. νευροεπιστήμονες
- ...που αποτελεί θεραπευτικό στόχο της νευροχειρουργικής του 21^{ου} αιώνα



Με μια ματιά

Επικλινής πυρήνας

- Ανατομία
- Περιγραφική
- Απεικονιστική
- Στερεοτακτική
- Χειρουργική



Με μια ματιά

Επικλινής πυρήνας

- Φυσιολογία

- Νευροχημεία / Νευροδιαβιβαστές
- Νευρωνικά κυκλώματα
- Λειτουργικά συστήματα
- Λειτουργίες



Με μια ματιά

Επικλινής πυρήνας

- Διαταραχές
 - Ψυχιατρικές
 - Νευρολογικές
 - Νευροχειρουργική σημασία



Στόχος

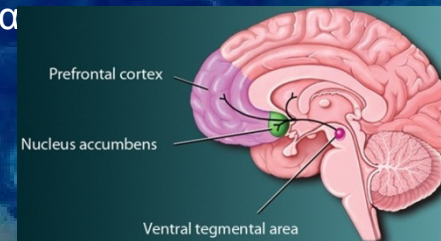
- Η **εξοικείωση** των φοιτητών με τον **επικλινή πυρήνα**:
 - Τη **θέση** του στον ανθρώπινο εγκέφαλο
 - Την ιδιαίτερη **ανατομία** του
 - Τις σημαντικές **λειτουργίες** του
 - Την **κλινική** του σημασία



Εισαγωγή

Ο επικλινής πυρήνας (nucleus accumbens):

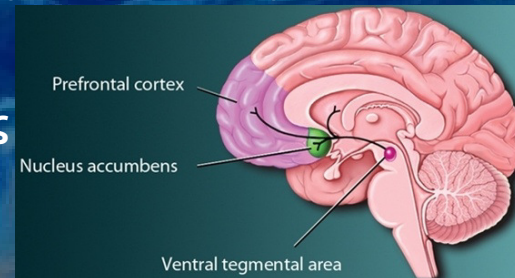
- Ομάδα νευρώνων στη βάση του προσθίου εγκεφάλου με μείζονα ρόλο στο **μεταιχμιακό** σύστημα
- Μείζον «**κέντρο ευχαρίστησης**» ('pleasure center') του εγκεφάλου
- Θεμελιώδης ρόλος στο σύστημα της **ανταμοιβής** (reward system)
- Διαδικασίες κινήτρων και συναισθήματος - **ντοπαμίνη**
- Μεταχμιο-κινητική διασύνδεση (limbic-motor interface)



Εισαγωγή

Ο επικλινής πυρήνας (ΕΠ):

- Νοητικές, συναισθηματικές και ψυχοκινητικές λειτουργίες που διαταράσσονται σε καταστάσεις ψυχοπαθολογίας
- Συνήθεις και σοβαρές νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές
- Στόχος της **στερεοτακτικής & λειτουργικής νευροχειρουργικής** σε ορισμένους προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς





Επικλινής πυρήνας

ANATOMIA

Περιγραφική ανατομία

- Η πρώτη δημοσιευμένη μελέτη για τον ΕΠ στο PubMed χρονολογείται από το 1967
- Εκτός από τον άνθρωπο, έχει μελετηθεί σε θηλαστικά (ποντικούς, αρουραίους, hamsters, πιθήκους, γάτες, σκύλους, λαγούς) και σε πτηνά (ορτύκια, όρνιθες)

Παλαιότερες ονομασίες

- *Λοφίδιο του κερκοφόρου πυρήνα*
- *Πυρήνας επικλινής του διαφανούς διαφράγματος (nucleus accumbens septi)*
- [ΕΤΥΜ. < ακ(κ)ουμπώ αρχική σημ. «ξαπλώνω», < λατ. *accumbo* «κατακλίνομαι» < *ad* + *cu(m)bo* «ξαπλώνω»]

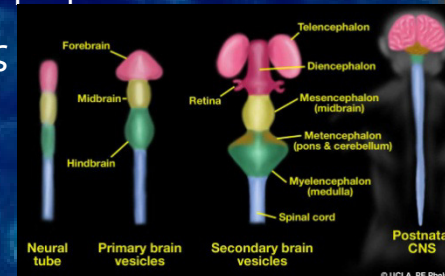
Περιγραφική ανατομία

Εμβρυολογία

- Νευρικός σωλήνας → πρόσθιο (1^ογενές) εγκεφαλικό κυστίδιο → νευροεπιθηλιακά κύτταρα στο έδαφος του τελικού εγκεφάλου → νευροβλάστες → ραβδωτό σώμα → ΕΠ

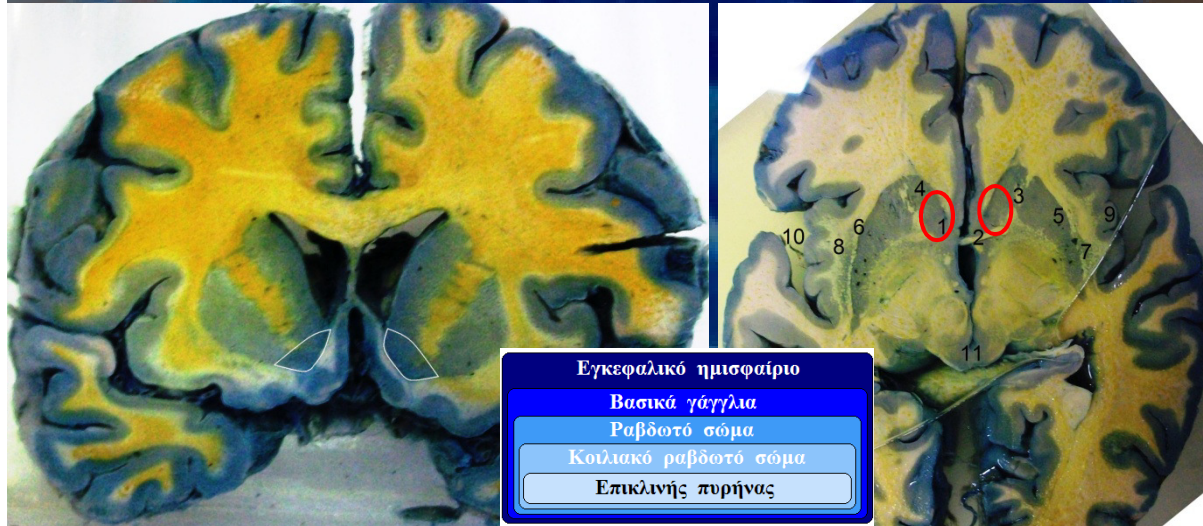
Εντόπιση

- Εκτενής περιοχή στο βασικό πρόσθιο εγκέφαλο, ρυγχαίως της προοπτικής περιοχής (πεδίο Brodmann 34)
- Περιοχή συνέχειας μεταξύ του κελύφους και της κεφαλής του κερκοφόρου πυρήνα, πλαγίως του διαφανούς διαφράγματος
- Τοποθετημένος συμμετρικά προσθίως του προσθίου συνδέσμου
- Παράλληλα στη μέση γραμμή



© UCLA, PE Photos

Περιγραφική ανατομία



Περιγραφική ανατομία

Όρια

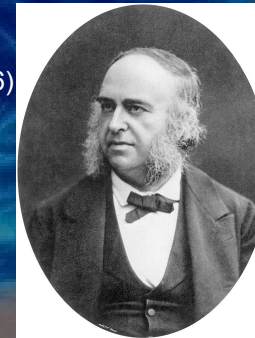
- **Φαία ουσία:** κερκοφόρος πυρήνας, κέλυφος, κλινοειδής πυρήνας της μεθορίου ταινίας (bed nucleus of the stria terminalis), προτείχισμα, απιοειδής φλοιός
- **Λευκή ουσία:** πρόσθιος σύνδεσμος, πρόσθιο σκέλος της έσω κάψας, διαγώνιος ταινία του Broca (κάθετο τμήμα της)

Μέγεθος

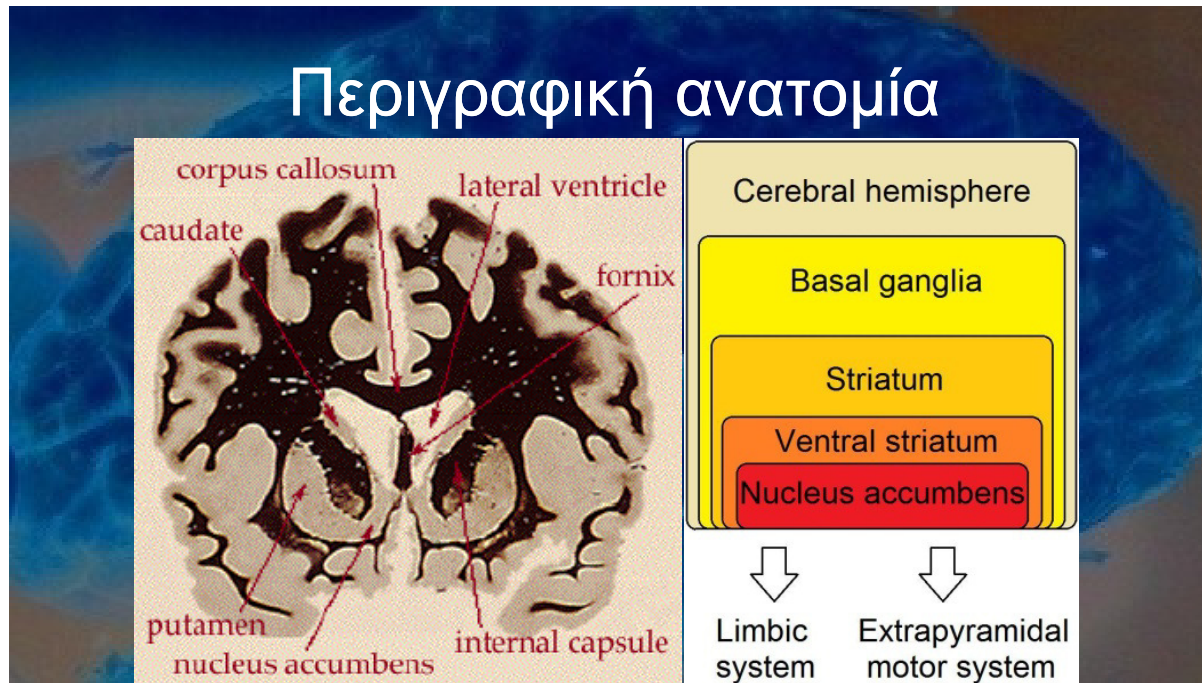
- Περίπου 18 x 12 x 12 mm (Mai et al., Atlas of the human brain, 2016)
- Μήκος > ύψος > πλάτος
- Δεν υφίσταται ημισφαιριο- ή ηλικιο-εξαρτώμενες μορφομετρικές αλλαγές
- Παραδόξως μακρύτερος στους ηλικιωμένους
- Η μέγιστη εγκάρσια διάμετρός του είναι μεγαλύτερη σε ανθρώπους με διευρυσμένους περιαργγειακούς χώρους

Σχήμα

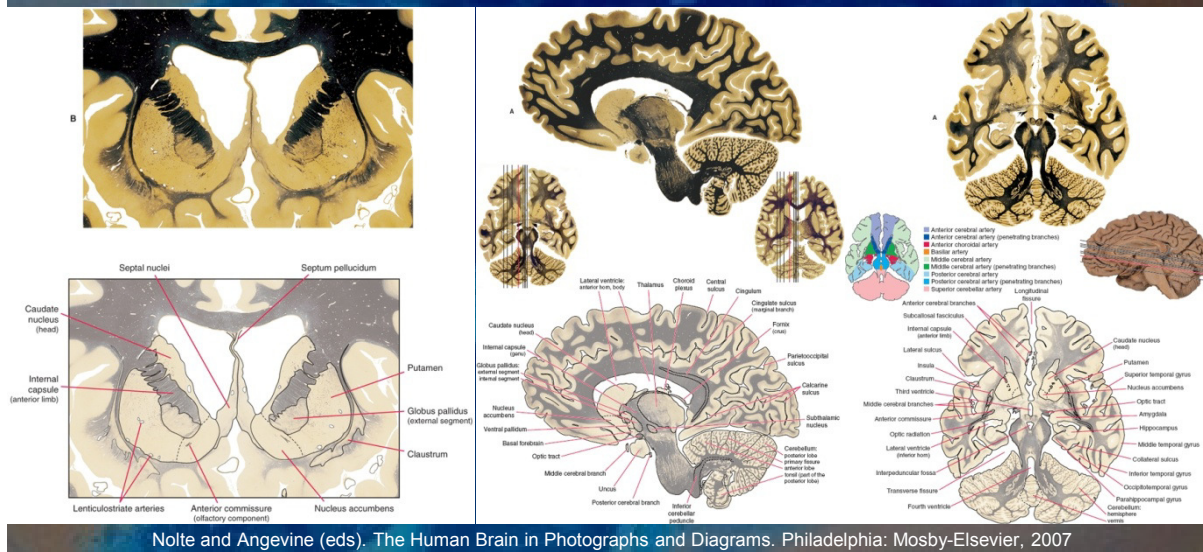
- Σφαιρικό, ραχιαίως-έξω αμφίκοιλο, καταδύεται ουραίως και μεταβάλλεται από σφαιρικό σε αποπλατυσμένο (Neto et al., Neuromodulation, 2008)



Περιγραφική ανατομία

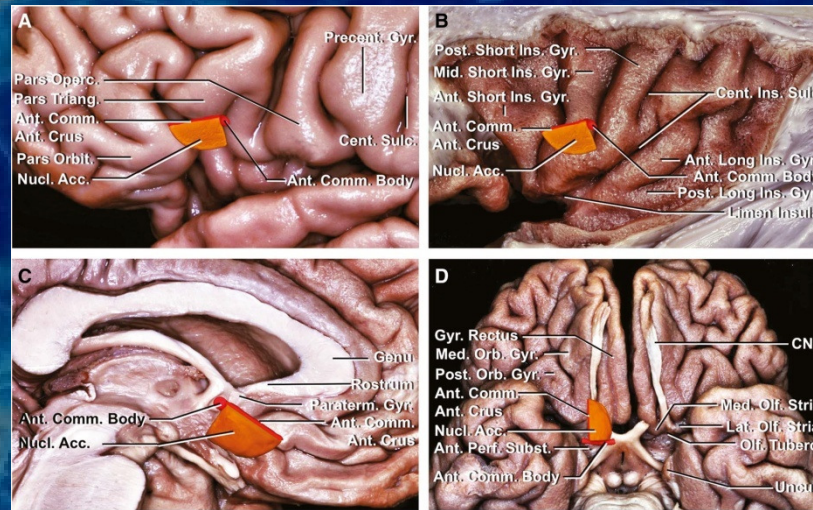


Περιγραφική ανατομία



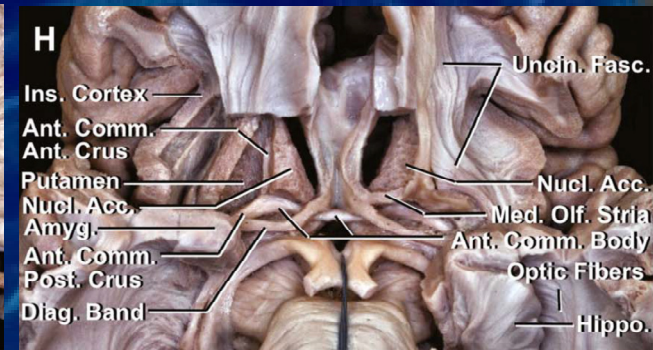
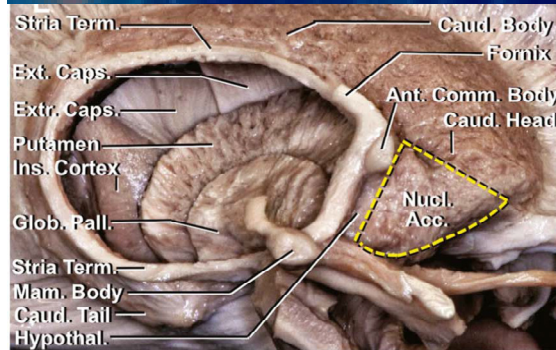
Nolte and Angevine (eds). The Human Brain in Photographs and Diagrams. Philadelphia: Mosby-Elsevier, 2007

Περιγραφική ανατομία



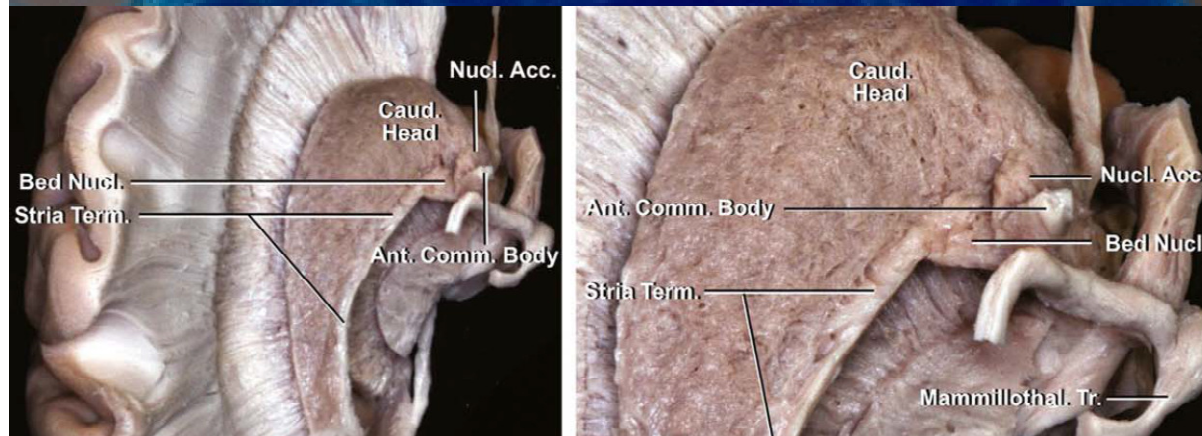
Baydin et al. Operative Neurosurgery, 2016; 12(3): 269-88

Περιγραφική ανατομία



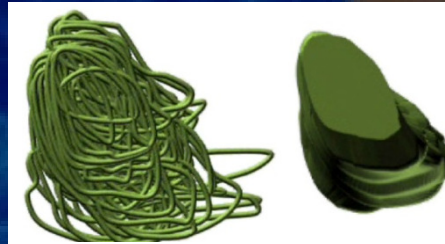
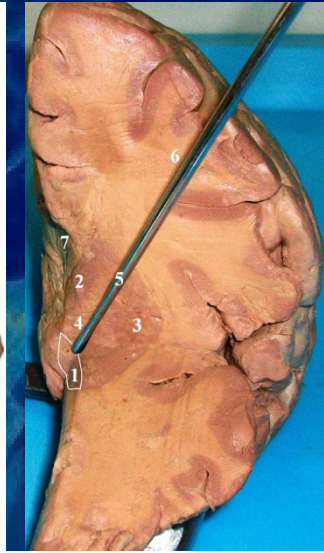
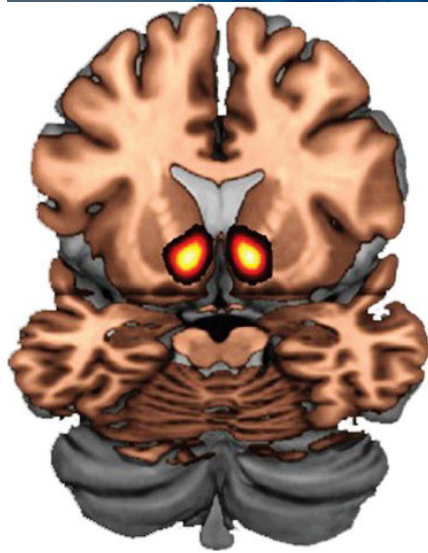
Baydin et al. Operative Neurosurgery, 2016; 12(3): 269-88

Περιγραφική ανατομία

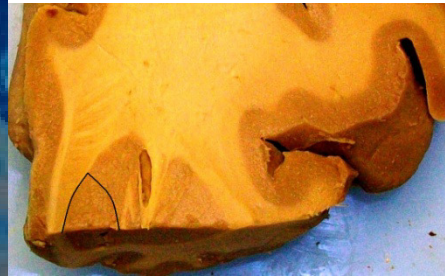


Baydin et al. Operative Neurosurgery, 2016; 12(3): 269-88

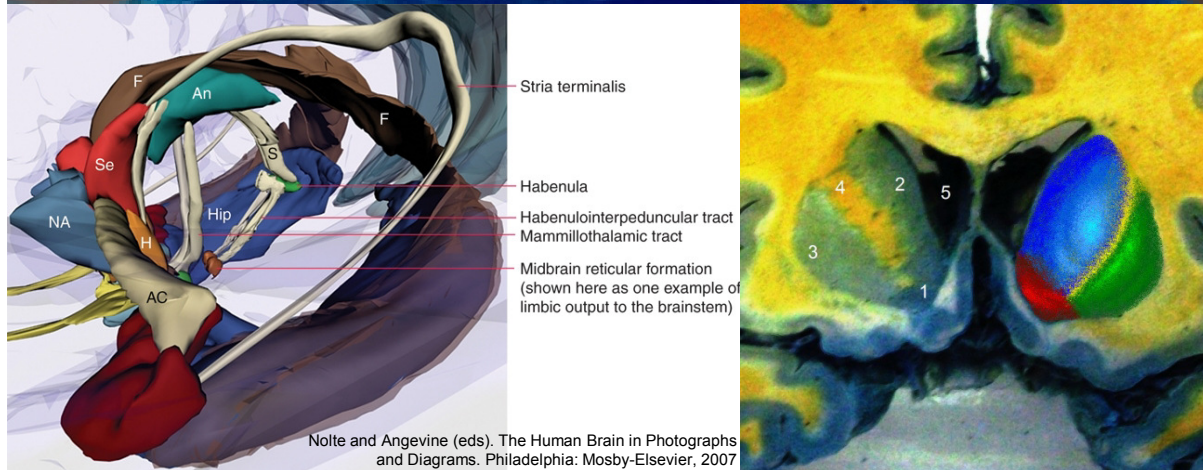
Περιγραφική ανατομία



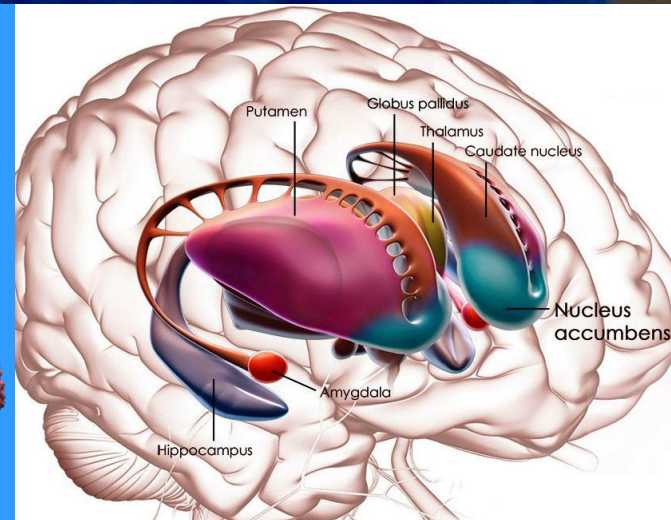
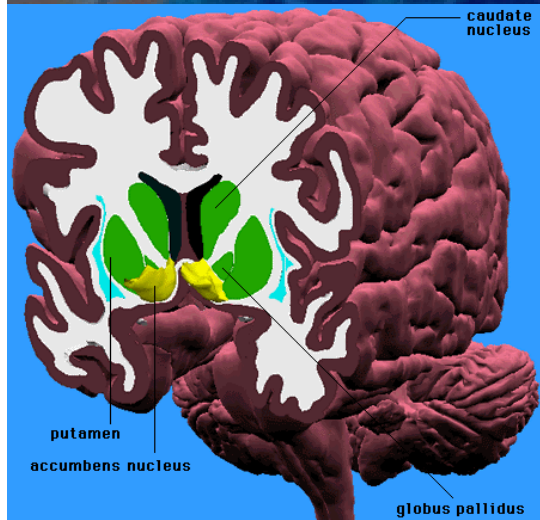
Lucas-Neto et al. Acta Neurochir (Wien) 2013; 155(12): 2389-98



Περιγραφική ανατομία



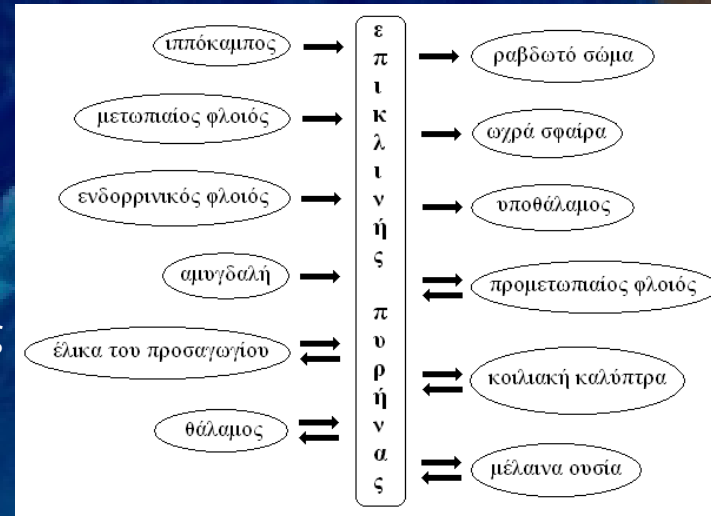
Περιγραφική ανατομία



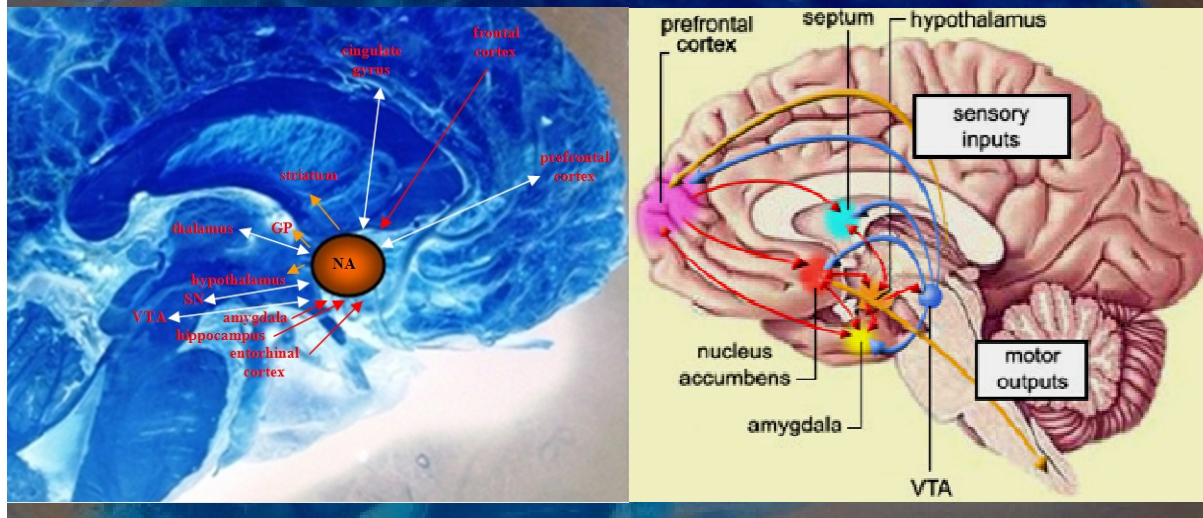
Περιγραφική ανατομία

Συνδέσεις

- Βασικά γάγγλια, φλοιώδεις περιοχές, μεταχιακές δομές
- Απουσία μορφομετρικής συσχέτισης
- Η παχύτερη φλοιώδης σύνδεση: η έλικα του προσαγωγίου



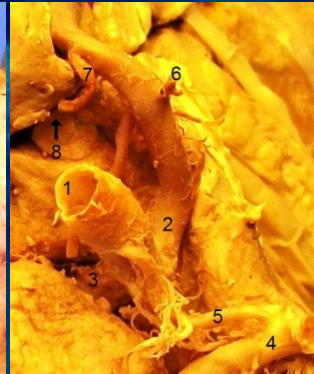
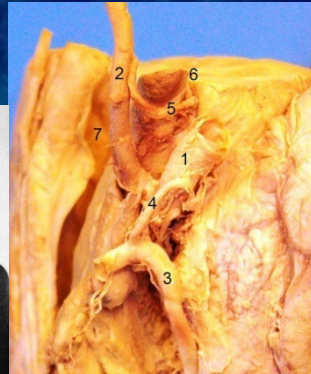
Περιγραφική ανατομία-συνδέσεις



Περιγραφική ανατομία

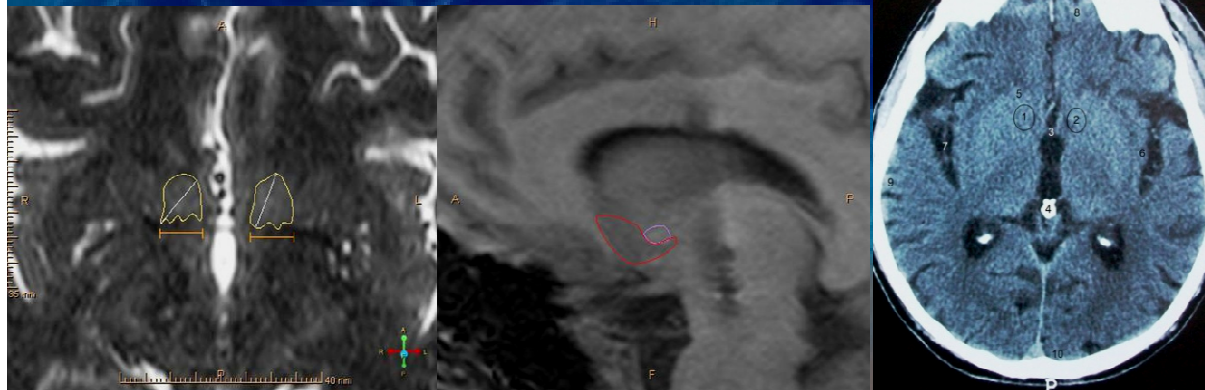
Αιμάτωση

- Παλίνδρομος αρτηρία του Heubner
(κλάδος της πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας)

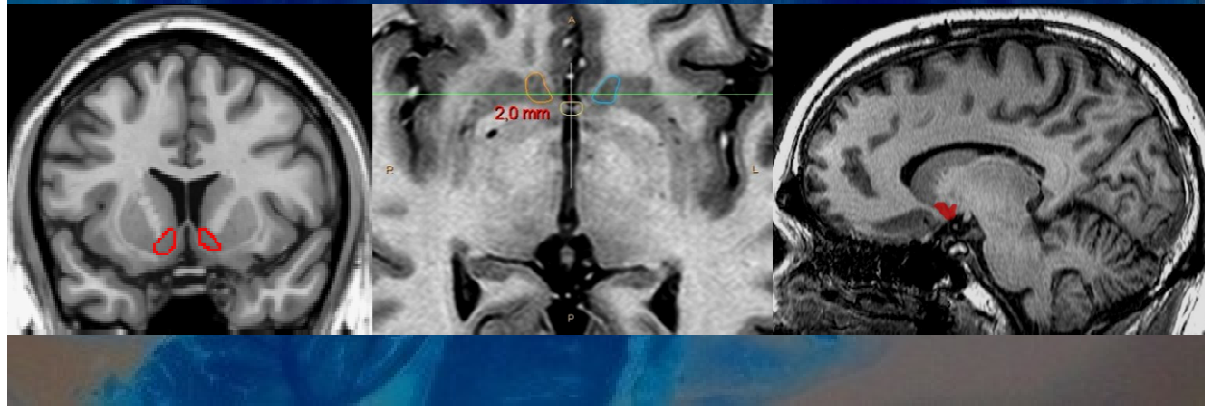


Απεικονιστική ανατομία

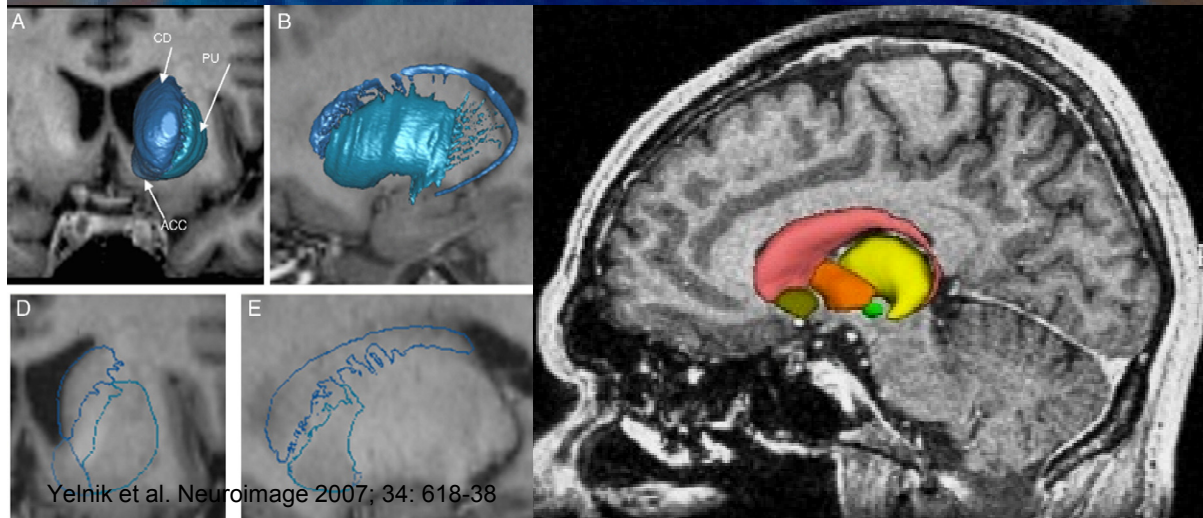
- Προσδιορίζεται εύκολα στις μαγνητικές τομογραφίες (MRIs)



Απεικονιστική ανατομία

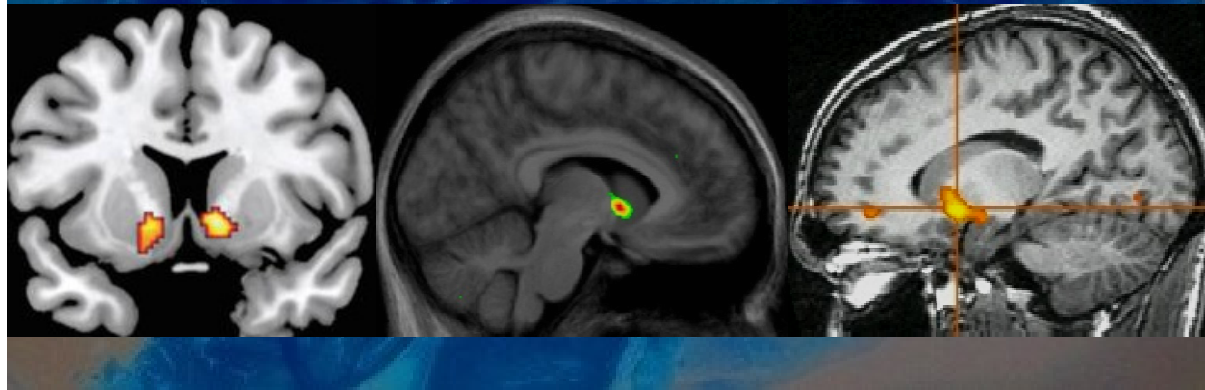


Απεικονιστική ανατομία

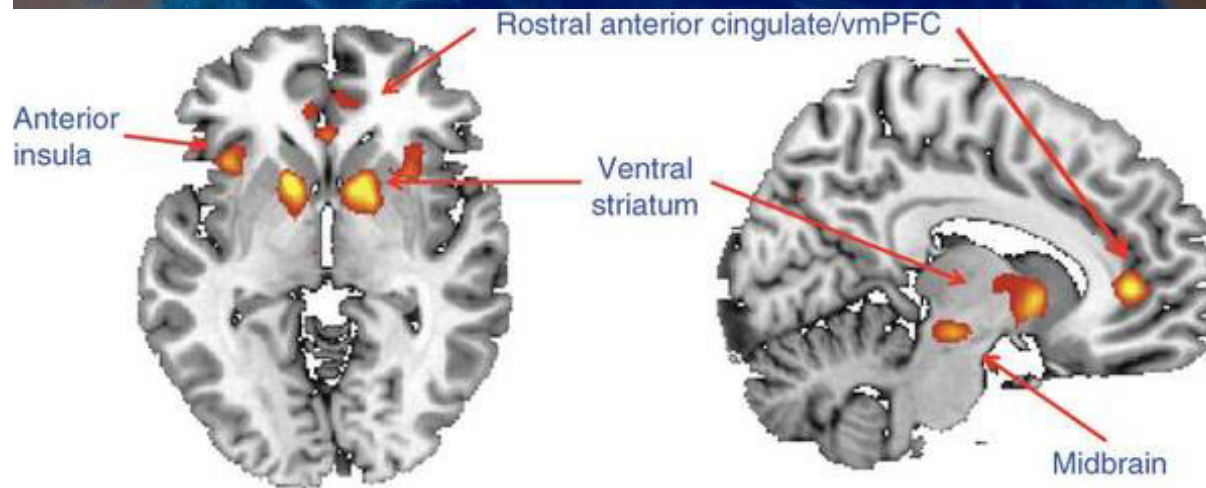


Απεικονιστική ανατομία

- Λειτουργικές απεικονίσεις (fMRI, PET) - ενεργοποίηση του ΕΠ



Απεικονιστική ανατομία

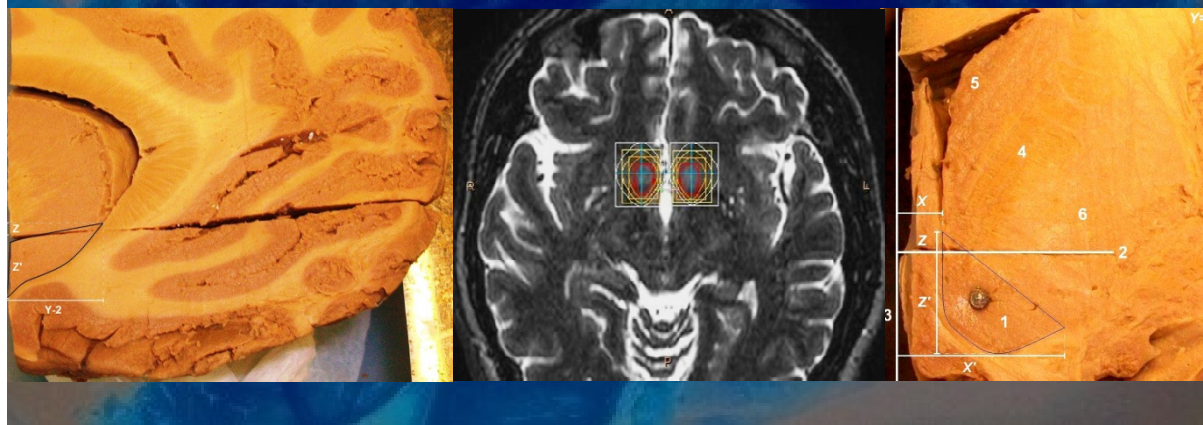


Απεικονιστική ανατομία



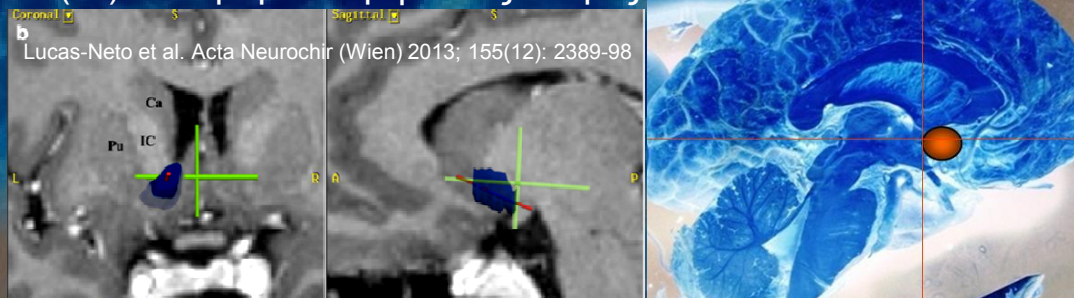
Στερεοτακτική ανατομία

- Στερεοτακτικές ανατομικές και απεικονιστικές (MRI) μελέτες



Στερεοτακτική ανατομία

- Εκτείνεται ύπερθεν του διασυνδεσμικού επιπέδου
- Δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές των συντεταγμένων του μεταξύ δεξιού και αριστερού ημισφαιρίου
- Η απόλυτη τιμή της συντεταγμένης του οπισθίου ορίου του (Y') είναι μεγαλύτερη στους άνδρες

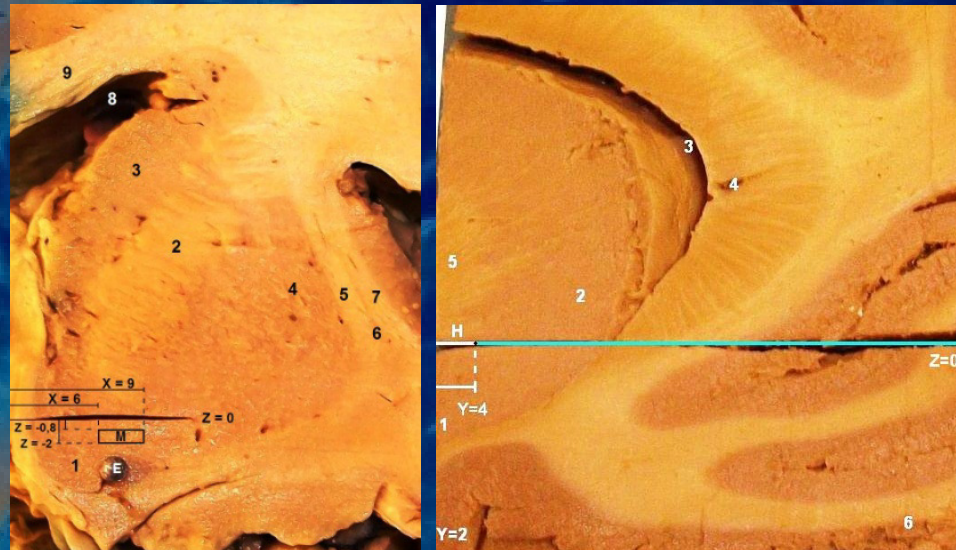


Στερεοτακτική ανατομία

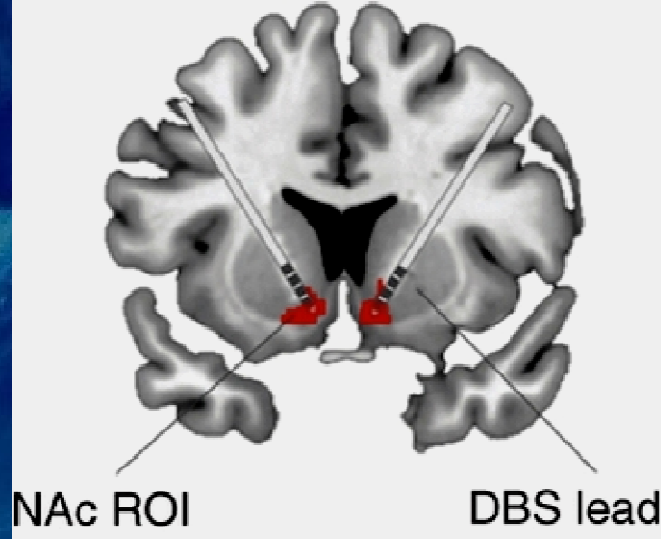
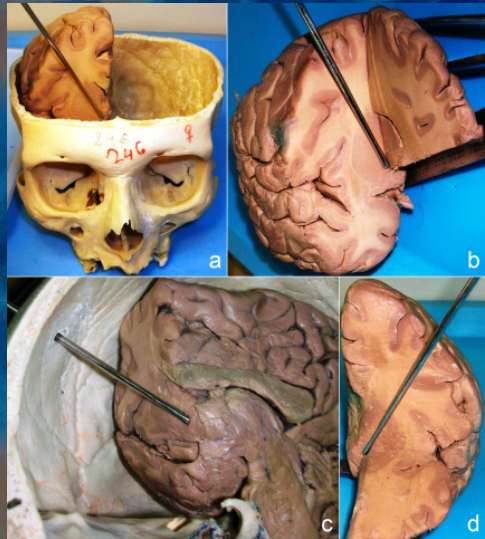
- Στερεοτακτικά σταθερές περιοχές (Surg Radiol Anat, 2011)
- Εισαγωγή στερεοτακτικής μικροανατομίας



Στερεοτακτική μικροανατομία

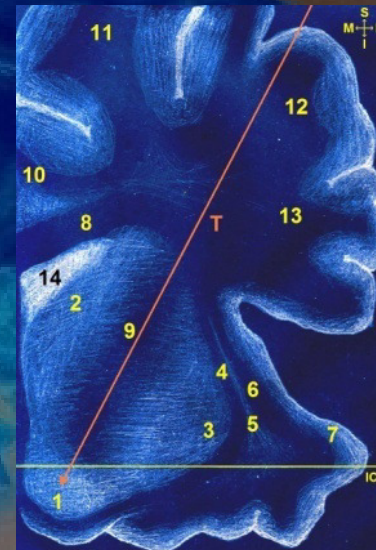


Νευροχειρουργική ανατομία

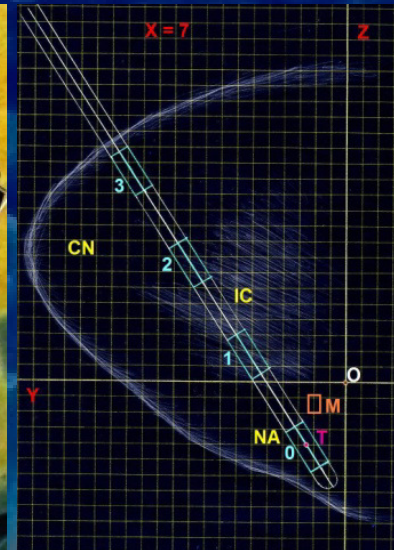
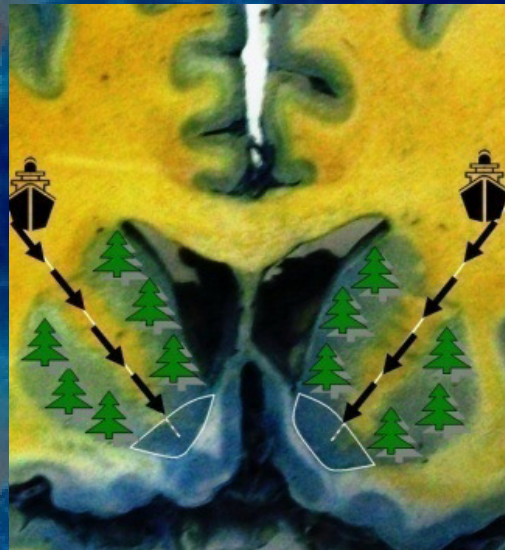


Νευροχειρουργική ανατομία

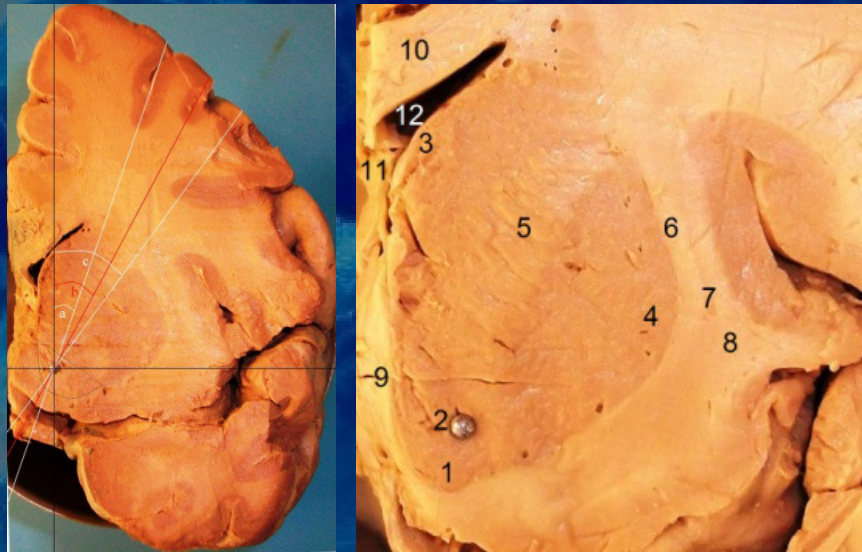
- Μοντέλο ασφαλούς πλοήγησης (μοντέλο του «λιμανιού» ('port' model) παράμετροι της ασφαλέστερης ηλεκτροδιακής τροχιάς:
 - γωνία $29,1 \pm 9,1^\circ$
 - ενδοπυρηνικό μήκος 7.3 ± 1.7 mm
 - 90%: από τη μέση μετωπιαία έλικα
 - τα τελευταία 2/5 του μήκους: κρίσιμα για την ασφάλεια
- Σημείο-στόχος του ηλεκτροδίου



Νευροχειρουργική ανατομία



Νευροχειρουργική ανατομία





Επικλινής πυρήνας

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

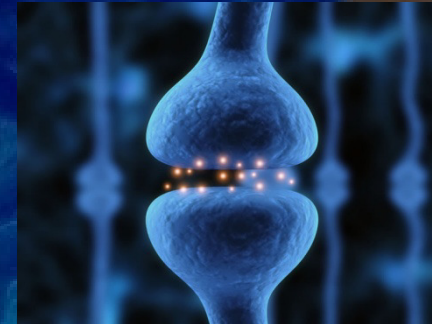
Νευροχημεία

Χημικώς διακριτά μέρη

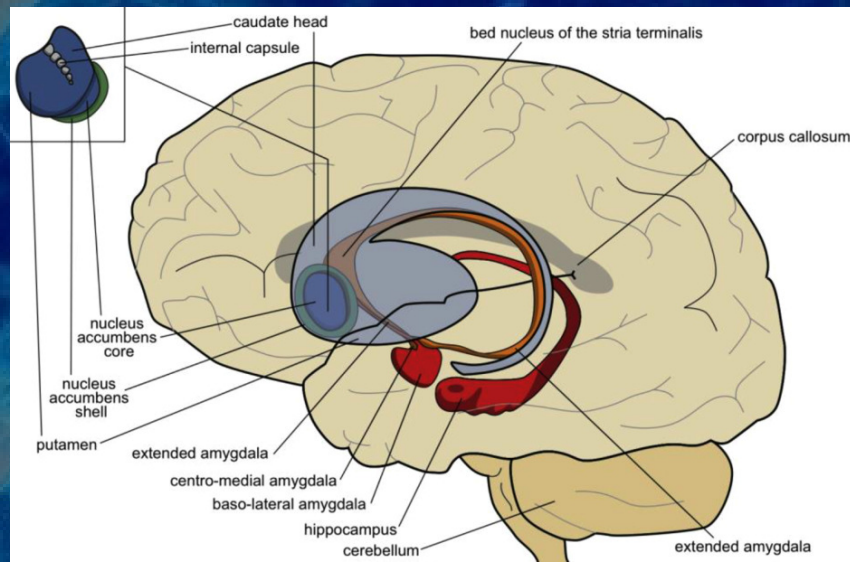
- Κέλυφος (shell), εξωτερικά ⇒ μεταχιακό σύστημα
- Κεντρικό τμήμα (core), εσωτερικά ⇒ εξωπυραμιδικό κινητικό σύστημα

Κέλυφος:

- Απαγωγοί ίνες στους έξω υποθαλαμικούς πυρήνες και στην “εκτεταμένη” αμυγδαλή (extended amygdala)
- Βιοχημικώς όμοιο με τον κεντρικό αμυγδαλοειδή πυρήνα (↑ D1- & D3-υποδοχείς, VIP, CCK, εγκεφαλίνες, ουσία P, νευροτασίνη)



Νευροχημεία - τμήματα



Μικροπεριβάλλον

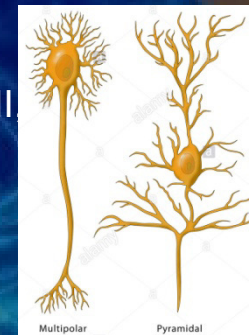
Νευρώνες του ΕΠ

- Κεντρικό τμήμα:

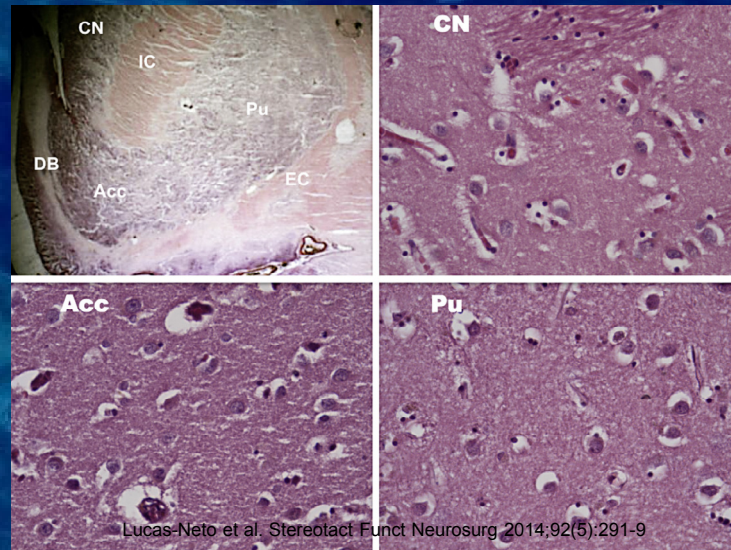
- Χαμηλή πυκνότητα από νευρώνες κυρίως τύπου III, **πυραμιδοειδείς (pyramidal-like) νευρώνες**, με άκανθες (spines) στις δευτερογενείς αποφυάδες τους και σπανίως πολύπολοι νευρώνες τύπου IV

- Κέλυφος:

- Υψηλή πυκνότητα από νευρώνες κυρίως τύπου I και IV, **πολύπολοι νευρώνες**, πλούσιοι σε άκανθες στις δευτερογενείς και τριτογενείς δενδριτικές αποφυάδες τους

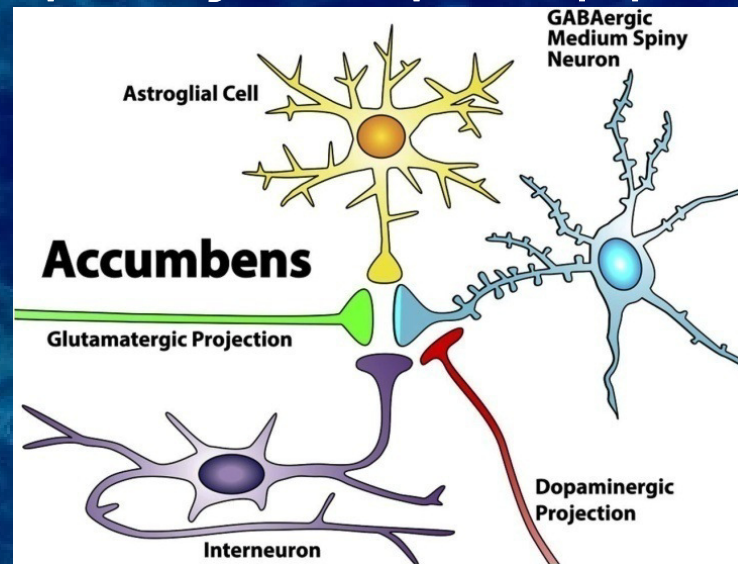


Νευρώνες

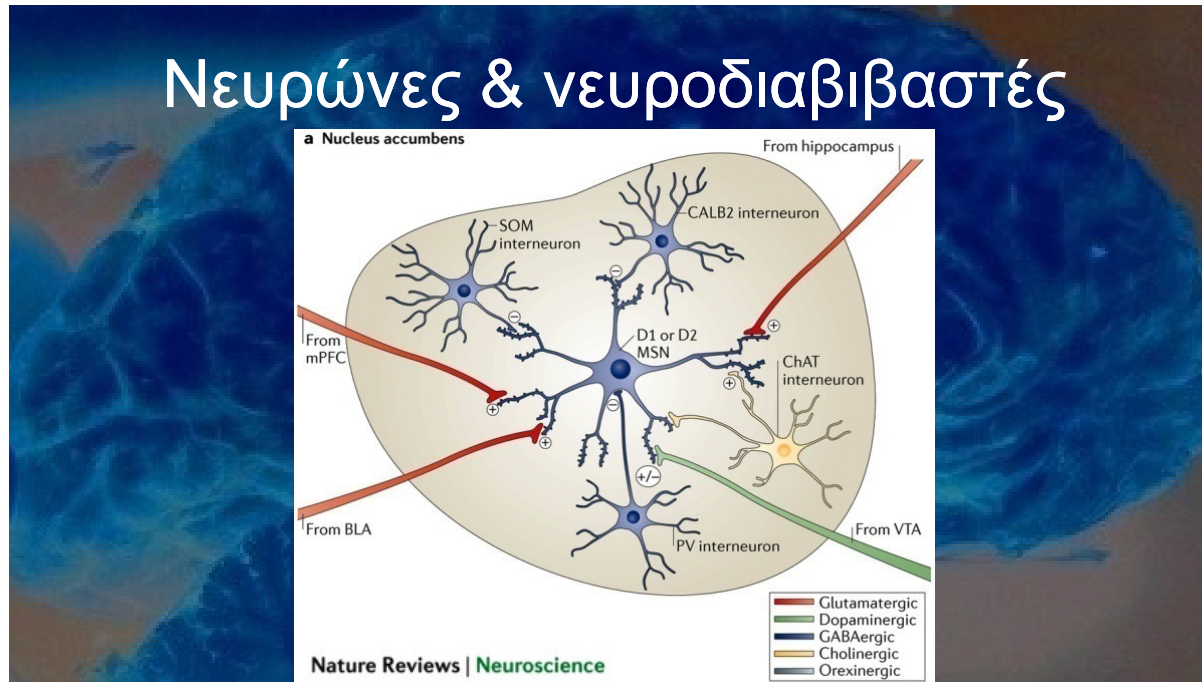


Lucas-Neto et al. Stereotact Funct Neurosurg 2014;92(5):291-9

Νευρώνες & νευροδιαβιβαστές



Νευρώνες & νευροδιαβιβαστές



Λειτουργίες

- **Κίνητρα** & συναισθηματικές διαδικασίες → ντοπαμίνη
- Νευρική διασύνδεση μεταξύ κινήτρων και δράσης
- Εξυπηρετεί τις συγκινησιακές και συμπεριφορικές συνιστώσες των **συναισθημάτων**
- Ρόλο κλειδί σε:
 - πρόσληψη τροφής
 - σεξουαλική συμπεριφορά
 - συμπεριφορά με κίνητρο την ανταμοιβή / ικανοποίηση
 - στη σχετιζόμενη με το stress συμπεριφορά
 - εξαρτήσεις / εθισμούς

ΣΥΓΚΙΝΗΣΗ

EMOTION

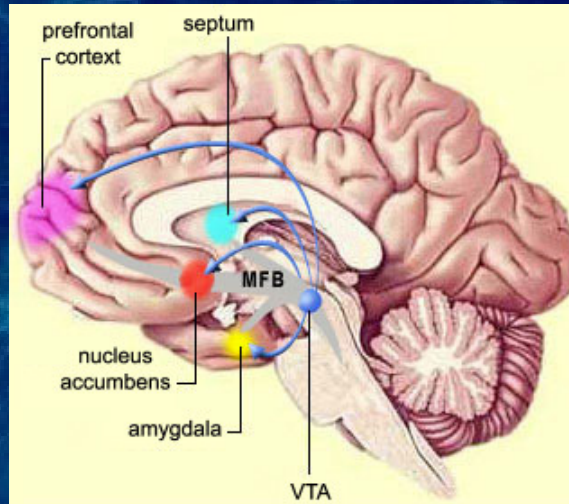
Λειτουργική ανατομία

- Αναπόσπαστο και σημαντικό τμήμα των μεταχιακών και προμετωπιαίο-ραβδωτο-ωχρο-θαλαμικών κυκλωμάτων
- Λειτουργικώς κεντρική δομή ανάμεσα στην αμυγδαλή, τα βασικά γάγγλια, τις μεσομεταιχμιακές ντοπαμινεργικές περιοχές, το ραχιαίο έσω θαλαμικό πυρήνα και τον προμετωπιαίο φλοιό - τροποποιητικό ρόλο στη ροή της πληροφορίας από το αμυγδαλοειδές σύμπλεγμα προς τις περιοχές αυτές
- Μέρος του εγκεφαλικού κυκλώματος που ρυθμίζει τις λειτουργίες που σχετίζονται με την **προσπάθεια** (ΕΠ - προμετωπιαίος φλοιός - αμυγδαλή)

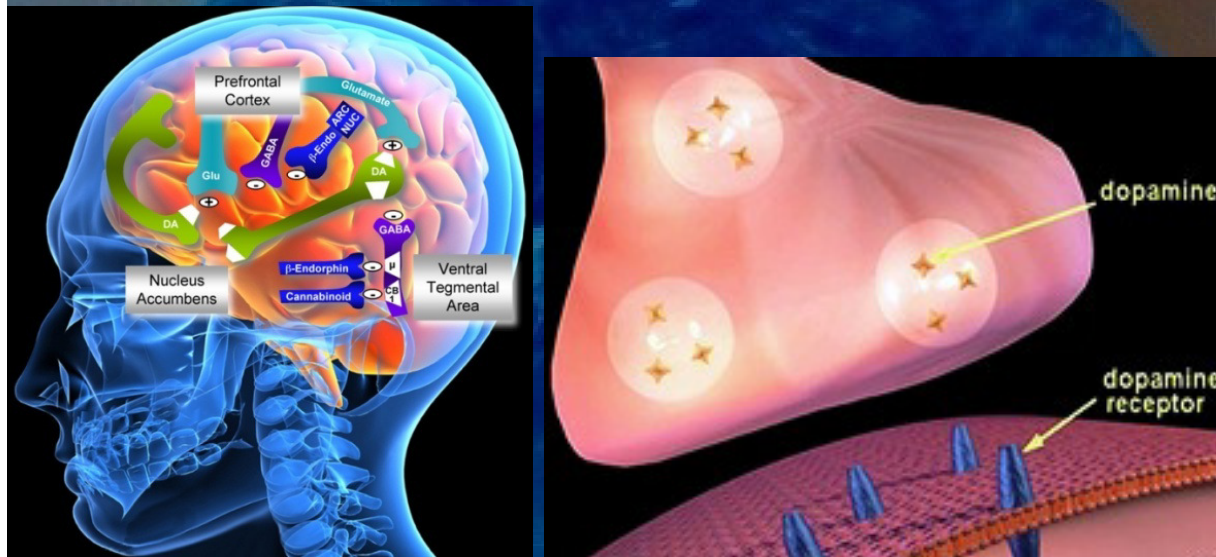


Λειτουργική ανατομία

Μεσοφλοιομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα

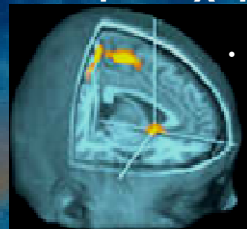


Νευροδιαβιβαστές

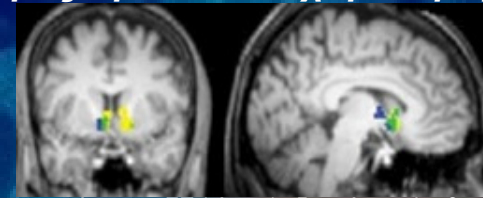


Λειτουργίες

- Νευρική ενσωμάτωση σημάτων που κωδικοποιούνται από γλουταμινικό και ντοπαμίνη εντός του ΕΠ: βασικός καθοριστής της **κυτταρικής πλαστικότητας στη μάθηση λόγω ανταμοιβής** (Hernandez et al., Learn Mem, 2005)
- Χιούμορ, φόβος, επιθυμία απόκτησης / δωρεάς αγαθών
- **«Κέντρο ευχαρίστησης» - Τι μας προκαλεί ευχαρίστηση;**



• 3D MRI-
ενεργοποίηση του
ΕΠ μετά από μη
αναμενόμενο
ευχάριστο
ερέθισμα



Ενεργοποίηση του ΕΠ (κίτρινο) - δωρεά σε φιλανθρωπίες

Φαγητό...



Λειτουργίες - πρόσληψη τροφής

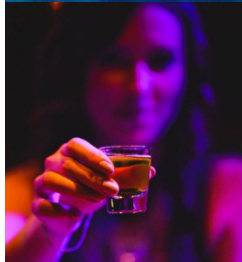
Αποτελέσματα πειραμάτων σε αρουραίους:

- Το **ενδογενές GABA** στο κέλυφος του ΕΠ έχει σημαντικό ρόλο στην πρόσληψη τροφής
- Το κοιλιακό έσω τμήμα του κελύφους του ΕΠ είναι η **πιο ευαίσθητη περιοχή του εγκεφάλου για τη λήψη τροφής.**
- **Αντίληψη της γεύσης της τροφής ως ευχάριστης**
- Ο περιορισμός της τροφής αλλάζει τη λειτουργία των ντοπαμινεργικών νευρώνων του ΕΠ
- DBS?

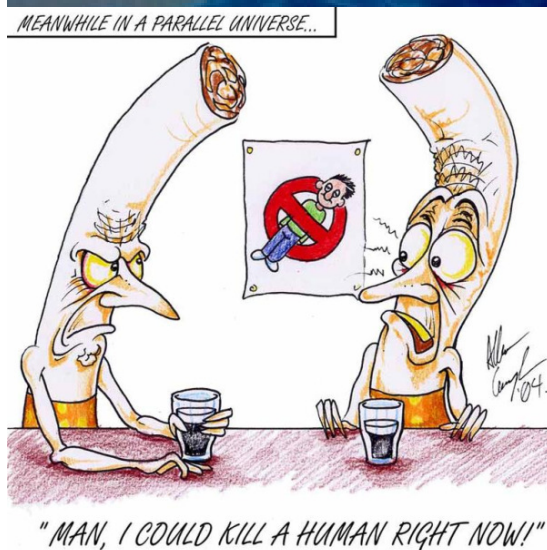


Ποτό...

- Το κεντρικό τμήμα του ΕΠ: πολύπλοκο αλλά επιλεκτικό ρόλο στη διαχείριση εξωτερικών και εσωτερικών ερεθισμάτων σχετιζόμενων με το αλκοόλ



Κάπνισμα...



- Νικοτίνη: αυξάνει την απελευθέρωση ντοπαμίνης στον ΕΠ (όπως και άλλες ψυχοτρόπες εθιστικές ουσίες), τον κύριο τελικό αποδέκτη του μεσομεταιχμιακού συστήματος
- ΕΠ: εξυπηρετεί την ευχαρίστηση που προκαλείται από την ουσία, ενισχύοντας ξανά την επιθυμία για χρήση της

Κάπνισμα...

- Μελέτες fMRI: σημαντικά **μεγαλύτερη ενεργοποίηση** του ΕΠ στους καπνιστές, όταν έβλεπαν ένα ερέθισμα σχετικό με το κάπνισμα
- Χορήγηση νικοτίνης σε αρουραίους: σημαντικές **αλλαγές της σχετικής αιμάτωσης** του ΕΠ (Choi et al. 2006)
- DBS του ΕΠ για ψυχιατρικές διαταραχές: μεγαλύτερη συχνότητα **επιτυχούς διακοπής** του καπνίσματος (Kuhn et al. 2009)



Καφές...

- Καφεΐνη: σε υψηλές δόσεις αυξάνει τη χρησιμοποίηση γλυκόζης στο κέλυφος του ΕΠ
- Χρόνια έκθεση στην καφεΐνη: ενισχύει την προκαλούμενη από τη νικοτίνη απελευθέρωση ντοπαμίνης στο κέλυφος του ΕΠ



Τζόγος...



Online gaming

- Ενεργοποίηση του ΔΕ ΕΠ (fMRI) κατά την επίδειξη εικόνων σχετικών
- Νευρικό υπόστρωμα του εθισμού: παρόμοιο με αυτό των ουσιοεξαρτήσεων (Ko et al. 2009)

Shopping...



Ο μηχανισμός του shopping...

- Εθελοντές υπεβλήθησαν σε fMRI καθώς κοιτούσαν **επιθυμητά αγαθά** και τις **τιμές** τους
- Αν ο εθελοντής ήθελε το προϊόν δραστηριοποιούταν ο ΕΠ
- Τα αποτελέσματα τέτοιων ερευνών αναμένεται να συμβάλουν στην κατανόηση του πώς οι πιστωτικές κάρτες «ξεγελούν» τον εγκέφαλο στο να αγοράζει περισσότερο
- Πιθανό να κατανοήσουμε περισσότερα για τους εθισμένους αγοραστές και τζογαδόρους εντοπίζοντας προβλήματα σε εγκεφαλικές **ΠΕΡΙΟΧΕΣ** (Knutson et al., Neuron, 2007)



Έρωτας...



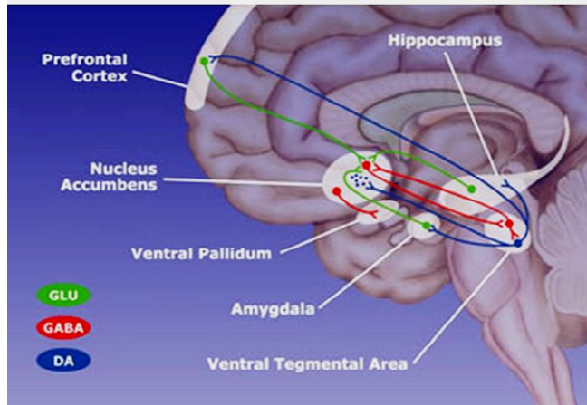
Ο έρωτας είναι...«ναρκωτικό»;

- Στον έρωτα παίζει ρόλο η ίδια χημική διεργασία του εγκεφάλου που είναι υπεύθυνη για τον εθισμό στις ουσίες
- Η ντοπαμίνη διεγείρει τον ΕΠ και κρατά «μονογαμικό» ένα είδος αρουραίων του αγρού (*μίκρωτες ωχρογάστορες*)
- Μετά το ζευγάριμα απελευθερώνεται ντοπαμίνη στον εγκέφαλο των αρσενικών επηρεάζοντας τον ΕΠ
- Πειραματική αναστολή της δράσης της: απιστία στους συντρόφους τους
- Η μελέτη αυτή είναι η πρώτη που δείχνει πώς αντιδρά ο εγκέφαλος για να οδηγήσει στη μονογαμία (Aragona et al., Nat Neurosci, 2006)

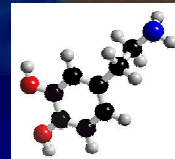
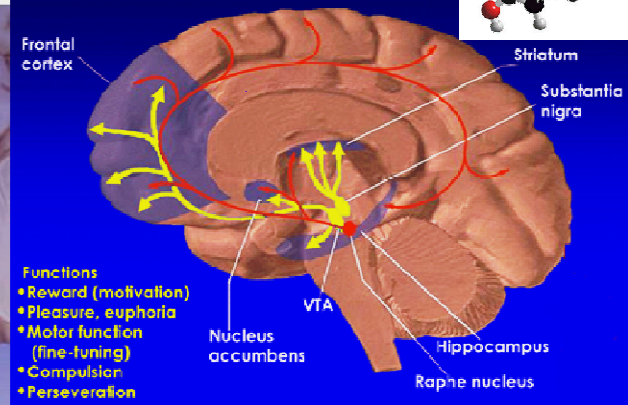


Λειτουργικά κυκλώματα

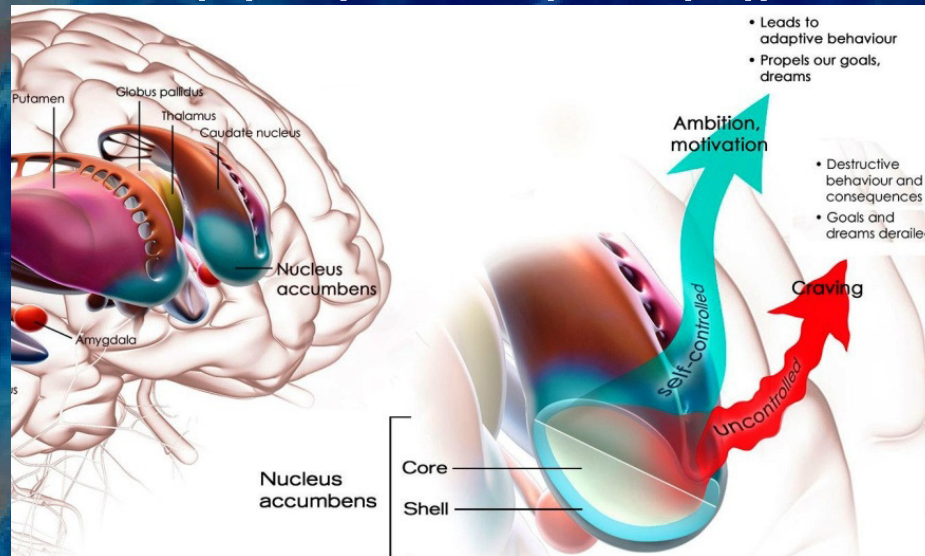
The Reward Circuit



Dopamine Pathways



Λειτουργική ανατομία τμημάτων



Μουσική

- Το άκουσμα της μουσικής επηρεάζει ισχυρά τη δραστηριότητα σε ένα δίκτυο μεσομεταιχμιακών δομών, περιλαμβανομένου του ΕΠ, που εμπλέκεται στη διαδικασία της ανταμοιβής
- Η μουσική που προκαλεί **ευχάριστο συναίσθημα** αυξάνει τη ντοπαμινεργική δραστηριότητα του ΕΠ



Μουσική

- Ειδικά ο ΕΠ επλέκεται περισσότερο στην εμπειρία της **συναισθηματικής αντίδρασης** στη μουσική
- Η ευχαρίστηση που προκαλείται από τη μουσική μπορεί να προβλεφθεί από τις πλούσιες λειτουργικές συνδέσεις του ακουστικού φλοιού, της αμυγδαλής και του κοιλιακού-έσω προμετωπιαίου φλοιού με τον ΕΠ





Επικλινής πυρήνας

ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

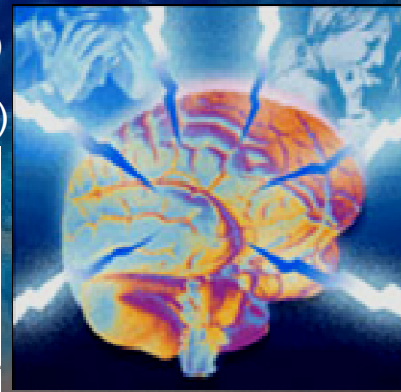
Κλινική σημασία

- Ψυχιατρική
- Νευρολογία
- Νευροχειρουργική



Ψυχιατρική

- Εξαρτήσεις (ναρκωτικά, αλκοόλ, κλπ.)
- Κατάθλιψη
- Ιδιοψυχαναγκαστική διαταραχή (OCD)
- Σύνδρομο **Tourette** (Gilles de la Tourette)

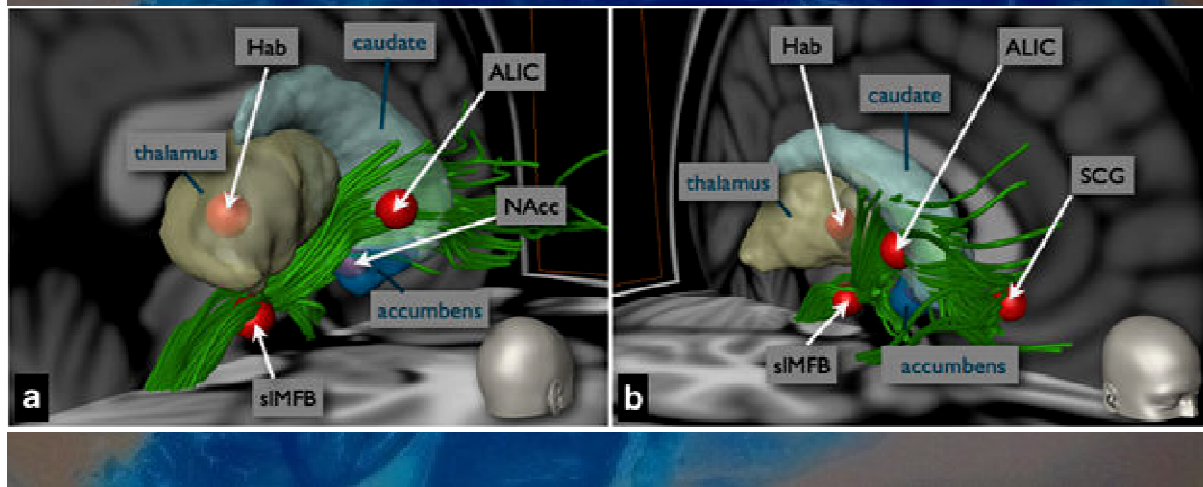


Ψυχιατρική - OCD

- **Συννοσηρότητα:** αγχώδεις διαταραχές, κατάθλιψη
- Χρονιότητα, δύσκολη αντιμετώπιση
- Χειρουργικές μέθοδοι αντιμετώπισης: υποομάδα ασθενών, προσπάθεια τροποποίησης
 - 1) **δραστηριότητας του φλοιού:** ραχιαίου-έξω μετωπιαίου, κογχομετωπιαίου, προσαγωγίου,
 - 2) **αλληλεπίδρασης του φλοιού** με τα βασικά γάγγλια & το θάλαμο
- Πρόσθια καψοτομή, προσαγωγιοτομή, υποκερκοφόρος δεσμιδοτομή, μεταιχμιακή λευκοτομή
- 1999: DBS του ΠΣΕΚ (Nuttin et al. Lancet)



Ψυχιατρική - OCD



Ψυχιατρική - OCD

- Υποκερκοφόρος δεσμιδοτομή: έμμεση **διόρθωση δυσλειτουργίας** του ΕΠ
- Πρόσθια καψοτομή: πιθανή αναστολή του κυκλώματος αμυγδαλοειδές σύμπλεγμα-βασικά γάγγλια-προμετωπιαίος φλοιός **στο επίπεδο του κελύφους του ΕΠ**
- ΠΣΕΚ DBS: πιθανή **λειτουργική αναστολή του ΕΠ**
- **2003: DBS του ΔΕ ΕΠ+ΠΣΕΚ** (Sturm et al., 'Cologne DBS Study Group')
- 2006, 2010: 26 ασθενείς, ΗΠΑ+Βέλγιο (Greenberg et al.)
- 2010: DBS του ΔΕ ΕΠ (Huff et al.)
- 2011: 16 ασθενείς, Ολλανδία (Denys et al.)



Ψυχιατρική - κατάθλιψη

- 1^η αιτία αναπηρίας (WHO)
- Μη φαρμακολογικές θεραπευτικές μέθοδοι: ECT, TMS, VNS, ψυχοχειρουργική, DBS
- Κατεστραμμένα εγκεφαλικά κυκλώματα μπορούν να στοχευθούν εκλεκτικά
- Βαθύτερη γνώση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών
- Δυσλειτουργία του ΕΠ: **διαταραχή της διαδικασίας της ανταμοιβής** που παρατηρείται στην κατάθλιψη
- Μοντέλο καταθλιπτικών συμπεριφορών σε αρουραίους: νευρωνικές **μορφολογικές αλλαγές** στον ΕΠ
- **DBS του ΕΠ**: αντικαταθλιπτική και αγχολυτική επίδραση



Ψυχιατρική - κατάθλιψη

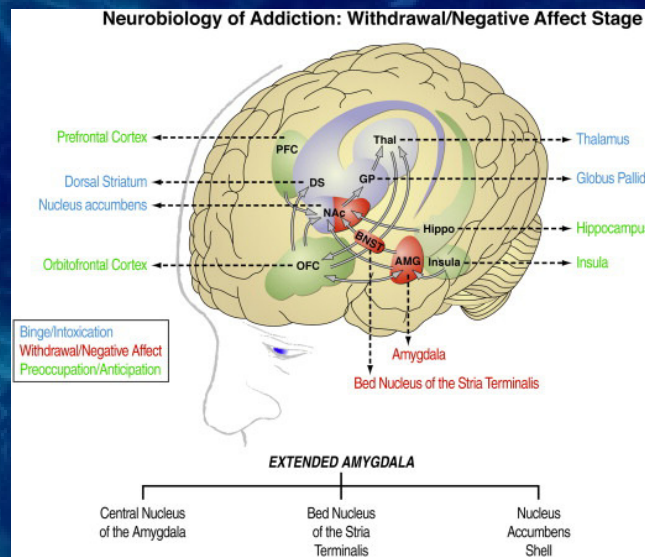
- 2009: η μεγαλύτερη δημοσιευμένη σειρά καταθλιπτικών με DBS του ΕΠ, 15 ασθενείς, 4ετές follow-up, ΗΠΑ (Malone et al.)
- 2012: DBS του ΕΠ, 11 ασθενείς, 4ετές follow-up, Γερμανία (Bewernick et al.), για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία υπήρξαν δεδομένα που υποστήριζαν ότι η διέγερση του ΕΠ έχει μια **σταθερή αντικαταθλιπτική και αγχολυτική επίδραση και οδηγεί σε βελτίωση της ποιότητας ζωής ασθενών με βαριά ανθεκτική κατάθλιψη**



Ψυχιατρική - σύνδρομο Tourette

- Παιδική ηλικία, tics (κινητικά, φωνητικά)
- Στενή σχέση με το φάσμα της OCD
- Παθοφυσιολογία: δυσλειτουργία του κοιλιακού ραβδωτού σώματος, διαταραχές στη νευροδιαβίβαση της ντοπαμίνης, μοντέλο: εξωτερικά & εσωτερικά συμβάντα κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του ΚΝΣ ► **ρυθμιστικές αλλαγές στον ΕΠ**
- Συμπτώματα: από διαταραχή ρύθμισης των μεταιχμιο-ραβδωτών κυκλωμάτων & των κυκλωμάτων που συνδέουν τον κογχομετωπιαίο φλοιό με τους έσω θαλαμικούς πυρήνες
- **DBS του ΕΠ+ΠΣΕΚ**: βελτίωση σε όλες τις φαινοτυπικές συνιστώσες, 50% μείωση των tics (Kuhn et al., 2008)

Ψυχιατρική - εξαρτήσεις



Ψυχιατρική - εξαρτήσεις

Εκατομμύρια άνθρωποι ζουν παγιδευμένοι σε ≥ 1 από τους πολλούς **εθισμούς**:

- στη σοκολάτα
- στην καφεΐνη
- στη νικοτίνη
- στον τζόγο
- στο αλκοόλ
- στα ναρκωτικά
- στο σεξ, ακόμη και στην αγάπη!



Ψυχιατρική - εξαρτήσεις

- Χρόνια, υποτροπιάζουσα ασθένεια
- Απόλυτη κυριαρχία της συμπεριφοράς αναζήτησης των ουσιών
- Μοντέλα διαταραγμένης ρύθμισης του συστήματος της ανταμοιβής και του συστήματος ανασταλτικού ελέγχου εντός των οδών φλοιού-βασικών γαγγλίων & των θαλαμοφλοιωδών οδών
- ΕΠ: ο πιο πολλά υποσχόμενος στόχος DBS για την αντιμετώπιση ασθενών με μορφές εθισμού (Luigjes et al., 2012)

Ψυχιατρική - εξαρτήσεις

Ναρκωτικά

- Διαταραχή του συστήματος ανταμοιβής του εγκεφάλου, σχετίζεται στενά με το **σύστημα δημιουργίας των συναισθημάτων**
- Αρκετές από τις δομές-στόχους των ντοπαμινεργικών νευρώνων της κοιλιακής καλύπτρας (ΕΠ, αμυγδαλή, προμετωπιαίος φλοιός, άλλες δομές του προσθίου εγκεφάλου) μπορεί να **ενέχονται ειδικά στην ευχαρίστηση** που προκαλείται από διάφορες ουσίες



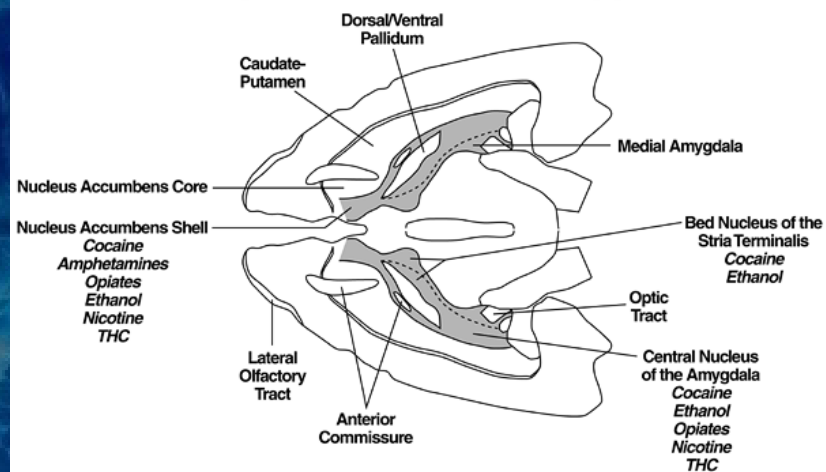
Ψυχιατρική - εξαρτήσεις

Ναρκωτικά

- Η συγκέντρωση της εξωκυττάριας σεροτονίνης είναι σημαντικά μειωμένη στον ΕΠ κατά τη διάρκεια στέρησης της ΚΟΚΑΪΝΗΣ (Parsons et al., 1996)
- 2011: 1^ο DBS του ΕΠ σε εθισμένο σε ηρωίνη, απεξάρτηση χωρίς άλλη θεραπεία, 6ετές follow up (Zhou et al.)
- 2012: κατάλυση του ΕΠ, 78 εθισμένοι σε οπιοειδή (Zhao et al.)

Ψυχιατρική - εξαρτήσεις

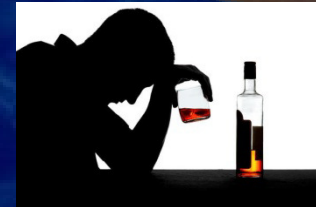
Effects of Drugs of Abuse on Subregions of the Extended Amygdala



Ψυχιατρική - εξαρτήσεις

Αλκοόλ

- ΕΠ: ειδικά ευαίσθητος στην πρόσφατη έκθεση σε αλκοόλ (Sullivan et al., 2005)
- Ογκομετρική μελέτη του συστήματος της ανταμοιβής στον αλκοολισμό: **μείωση του συνολικού όγκου του** στους αλκοολικούς που ήταν περισσότερο έντονη στο δεξιό ραχιαίο-έξω προμετωπιαίο φλοιό, στη δεξιά πρόσθια νήσο, στο δεξιό ΕΠ και στην αριστερή αμυγδαλή (Makris et al., 2008)
- Στους αλκοολικούς ασθενείς ο όγκος του ΕΠ και της πρόσθιας νήσου **αυξάνεται με το χρόνο αποχής από το αλκοόλ** (Makris et al., 2008)

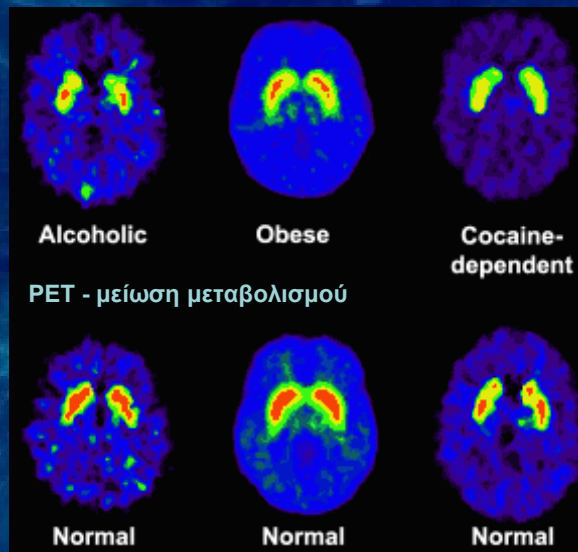


Ψυχιατρική - εξαρτήσεις

Αλκοόλ

- DBS του ΕΠ σε καταθλιπτικούς: **μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ** (Kuhn et al., 2007)
- 2009 (Heinze et al., Γερμανία): η πρώτη σειρά ασθενών εξαρτημένων από αλκοόλ που υποβλήθηκαν θεραπευτικά σε DBS του ΕΠ
- Δράση μέσω **ομαλοποίησης της έντονης επιθυμίας** που σχετίζεται με δυσλειτουργία του **προσθίου μεσο-προσαγωγίου φλοιού** (Kuhn et al., 2011)
- ΕΠ: ελπιδοφόρος θεραπευτική επιλογή στον εθισμό, που αξίζει να ερευνηθεί περισσότερο (Münte et al., 2012)

Ψυχιατρική - εξαρτήσεις



Ψυχιατρική

- Σχιζοφρένεια
- Διαταραχή υπερκινητικότητας/ελλειμματικής προσοχής (ADHD)
- Διπολική διαταραχή
- Σύνδρομο μετατραυματικού stress
- Αγχώδεις διαταραχές
- Απάθεια (apathy)
- Σοβαρή διαταραχή ρύθμισης του θυμικού
- Νευρογενής ανορεξία
- Παθολογική παχυσαρκία
- Σύνδρομο Kleefstra
- Επιθετικότητα
- Ύπνος
- Άλλες



Ψυχιατρική

Διπολική διαταραχή

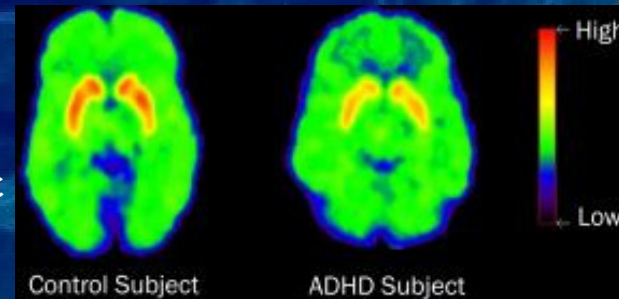
- Μειωμένη ενεργοποίηση του ΔΕ ΕΠ (fMRI) κατά τη διάρκεια αναστολής κίνησης

Σχιζοφρένεια

- Αυξάνεται ο όγκος του ΕΠ
- DBS?

ADHD

- Αυξάνεται ο όγκος του ΕΠ σε ασθενείς με συννοσηρότητα ADHD+BPD



ADHD-χαμηλότερα επίπεδα μεταφορέων ντοπαμίνης στον ΕΠ

Ψυχιατρική

Διαταραχή μετατραυματικού stress

- Μειωμένη ενεργοποίηση του ΕΠ (fMRI) κατά τη λήψη θετικών αποφάσεων, εξασθένιση των κινήτρων;

Απάθεια

- HIV (+) ασθενείς: σημαντικά μικρότερο όγκο του ΕΠ

Ύπνος

- Βλάβη στο κεντρικό τμήμα του ΕΠ σε αρουραίους:
 - μείωση της εγρήγορσης κατά 26,72%
 - μείωση της διάρκειας του NREM ύπνου



Νευρολογία

- Επιληψία
- Πόνος
- Νόσος Parkinson
- Μετωποκροταφική άνοια
- Νόσος Alzheimer
- Χορεία του Huntington
- Ναρκοληψία
- Άλλες



Νευρολογία - επιληψία

- Υποδοχείς ντοπαμίνης D1 και D2 στον ΕΠ: ιδιαίτερα σημαντικοί στην **καταστολή κρίσεων αφάιρεσης** σε αρουραίους
- Επιληπτικά ποντίκια: **χαμηλά επίπεδα ντοπαμίνης** στον ΕΠ
- Ψυχοκινητικές συμπεριφορές και οι αυτοματισμοί που επάγονται από κρίσεις του κροταφικού λοβού, **διαμεσολαβούνται από τον ΕΠ** (Leung et al., 2000)

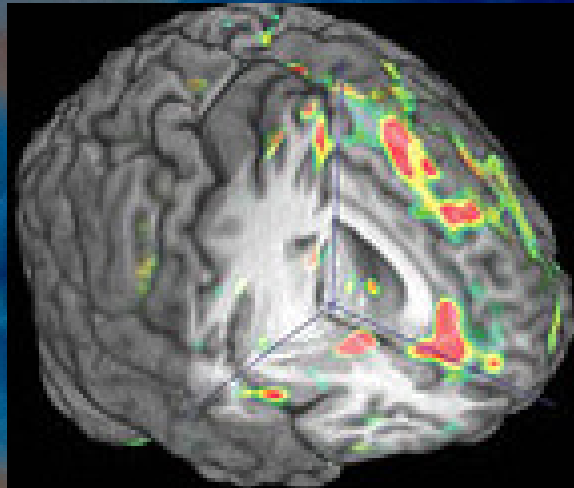


Νευρολογία - πόνος

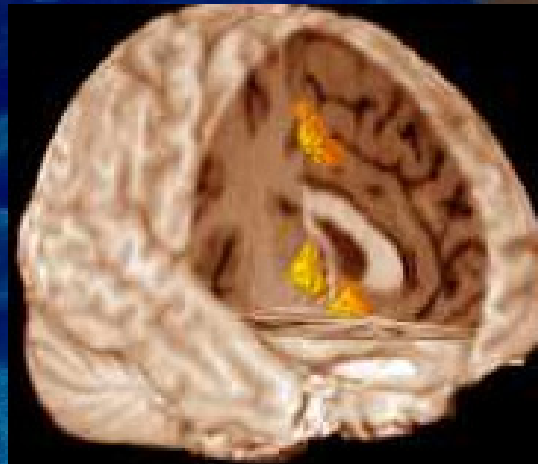
- Μαζί με τον υποθάλαμο: **κατιόν σύστημα καταστολής πόνου**
- Διέγερση του ΕΠ σε γάτες: **αναστολή των αισθητικών νευρώνων** (για την αίσθηση του πόνου) στο θάλαμο-αναστροφή με ναλοξόνη
- ΕΠ: σημαντική δομή για την **επαγόμενη από οπιοειδή & βελονισμό αναλγησία**
- ΕΠ: ενεργοποίηση σε επώδυνο θερμικό ερέθισμα



Νευρολογία - πόνος



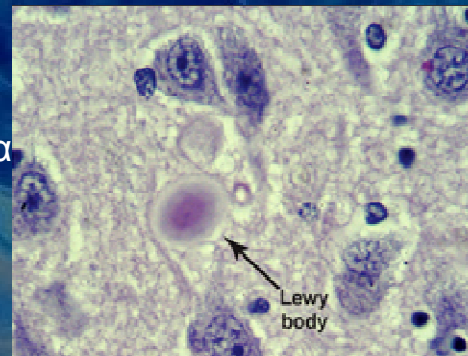
PET-ενεργοποίηση συστήματος ενδογενών οπιοειδών & μι-υποδοχέων των οπιοειδών κατά τη διάρκεια **placebo**



Σύστημα μι-υποδοχέων των οπιοειδών κατά τη διάρκεια παρατεταμένου πόνου-μείωση στην επίδραση του πόνου ή στη συναισθηματική ποιότητα της επώδυνης εμπειρίας

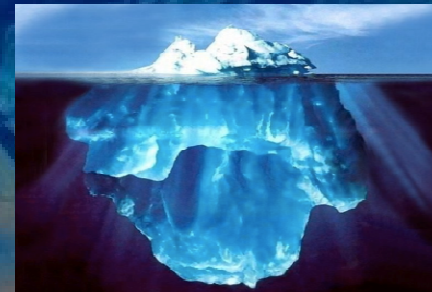
Νευρολογία - νόσος Parkinson

- **Ατροφία** κατά 11,77% στο σοβαρό παρκινσονισμό (2011)
- Νευρωνική απώλεια λόγω ντοπαμινεργικής εκφύλισης: κύρια αιτία της ατροφίας;
- Συνοδές λειτουργικές αλλαγές;
 - μειωμένη συγκέντρωση ντοπαμίνης
 - δυσλειτουργία του ΕΠ
 - αλλαγές στη συναπτική πλαστικότητα
- Επακόλουθο: εκφύλιση άλλων μεταχιακών περιοχών;
- Η ατροφία **ξεκινά πρώιμα** στην πορεία της νόσου (Lee et al., 2014)



Νευρολογία - νόσος Parkinson

- Συσχέτιση της ατροφίας με ψυχιατρικά συμπτώματα:
 - απάθεια ανθιστάμενη στη ντοπαμίνη
 - ιδεοψυχαναγκασμοί σχετιζόμενοι με τη φαρμακοθεραπεία
 - άρση αναστολών
- Συσχέτιση με νοητική δυσλειτουργία (Carriere et al., 2014): ήπια νοητική διαταραχή, διαταραχή μάθησης
- Συσχέτιση με κινητικά συμπτώματα;
- Παθο/μικά χαρακτηριστικά της ατροφίας;
- Παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση συγκεκριμένων συμπτωμάτων;
- Προγνωστικό της βαρύτητας της νόσου;



Νευρολογία

Χορεία του Huntington

- Οδόντωση στην πυρηνική μεμβράνη των κυττάρων του ΕΠ
- Φυσιολογικά επίπεδα σεροτονίνης & ντοπαμίνης σε αντίθεση με το υπόλοιπο ραβδωτό σώμα
- Αυξημένα επίπεδα σωματοστατίνης και νευροπεπτιδίου Υ

Νόσος του Alzheimer

- Η βαρύτητα της νοητικής έκπτωσης σχετίζεται με το βαθμό αλλοίωσης της επιφάνειας του ΕΠ (de Jong et al., 2011)

Μετωποκροταφική άνοια

- Η βαρύτητα της άρσης αναστολών σχετίζεται θετικά με ατροφία του δεξιού ΕΠ



Νευρολογία

ΑΕΕ / Υπέρταση

- Αλλαγή της τοπικής χρησιμοποίησης γλυκόζης στον ΕΠ μετά από έμφρακτο της μέσης εγκεφαλικής αρτ. σε αρουραίους
- ΕΠ: ανθεκτικότερος στην ισχαιμία σε σχέση με τον κερκοφόρο και το κέλυφος σε χοίρους
- Μείωση της περιοχικής χρησιμοποίησης γλυκόζης στον ΕΠ σε αρουραίους με δίαιτα υψηλή σε αλάτι

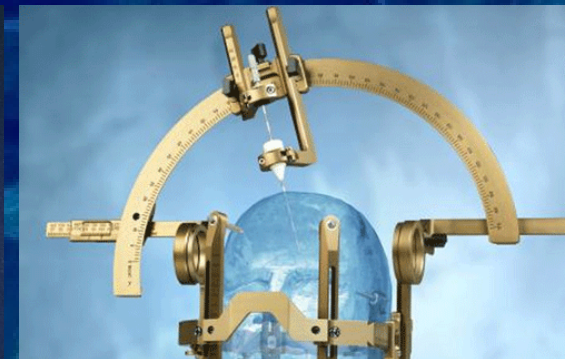
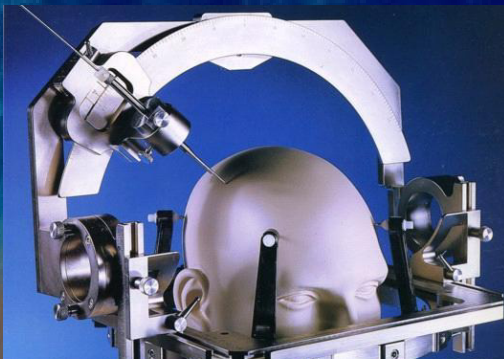


Ναρκοληψία

- Μειωμένη δραστηριότητα του κοιλιακού ραβδωτού σώματος σε διαδικασίες ανταμοιβής (fMRIs)
- Η δραστηριότητα του ΕΠ σχετίζεται με τη διάρκεια της νόσου

Νευροχειρουργική

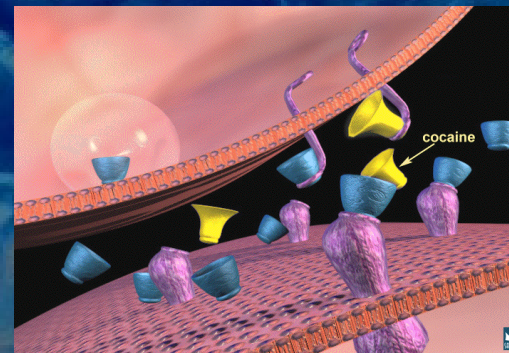
- Χρόνια εγκεφαλική βλάβη μετά από κάκωση
- Στερεοτακτική και Λειτουργική Νευροχειρουργική για τη θεραπεία **νευροψυχιατρικών διαταραχών**



Χειρουργικές επεμβάσεις

Εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση (DBS) του ΕΠ - αναφορές περιστατικών και μικρές σειρές ασθενών (2003-2017):

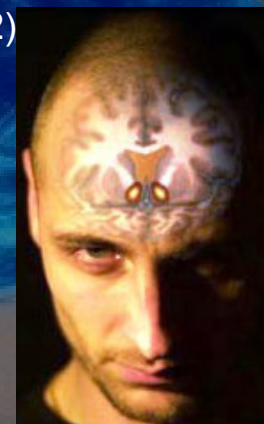
- **Ιδιοψυχαναγκαστική διαταραχή** (2003)
(ASSFN/CNS guidelines 2014)
- **Σύνδρομο Tourette** (2005)
- **Κατάθλιψη** (2007)
- **Αλκοολισμός** (2009)
- **Εξάρτηση από ηρωίνη** (2011)
- **Εξάρτηση από κοκαΐνη** (2012)



Χειρουργικές επεμβάσεις

Εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση (DBS) του ΕΠ - αναφορές περιστατικών και μικρές σειρές ασθενών (2003-2017):

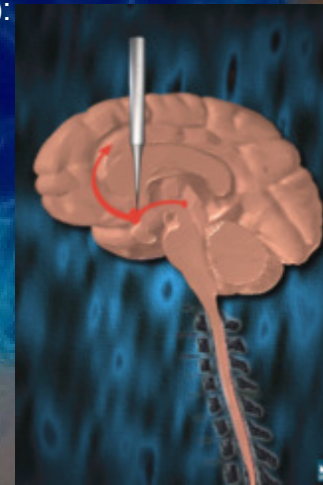
- Πόνος κεντρικής αιτιολογίας μετά από ΑΕΕ (2012)
- Νευρογενής ανορεξία (2013)
- Φαρμακοανθεκτική εστιακή επιληψία (2015)
- Σύνδρομο Kleefstra (2015)
- Σοβαρή επιθετικότητα ανθιστάμενη σε άλλες θεραπείες (2015)
- Χρόνια εγκεφαλική βλάβη μετά από ΚΕΚ (2016)
- Παθολογική παχυσαρκία (2016)
- Αυτισμός (2016)



Χειρουργικές επεμβάσεις

Εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση (DBS) του ΕΠ - αναφορές
περιστατικών και μικρές σειρές ασθενών (2003-2017):

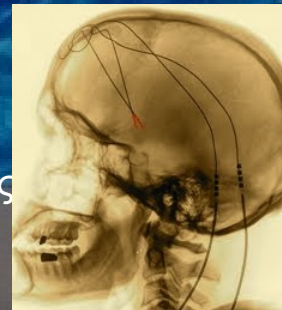
- Γερμανία 2003
- ΗΠΑ 2004
- Πολωνία 2008
- Γαλλία 2009
- Ιταλία 2009
- Βέλγιο 2010
- Ολλάνδια 2010
- Κίνα 2011
- Πορτογαλία 2012
- Ταϊβάν 2014
- Βραζιλία 2015
- Ισπανία 2015
- Ηνωμένο Βασίλειο 2016
- Νότιος Κορέα 2016



Νευροχειρουργική

DBS του ΕΠ

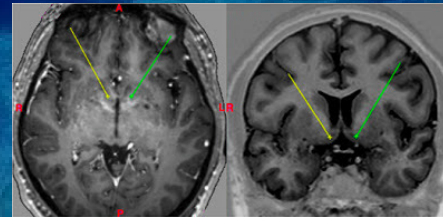
- **Εστιασμένη παρέμβαση στα νευρικά κυκλώματα**
- **Η πιο πολλά υποσχόμενη νέα τεχνική στη σύγχρονη χειρουργική των ψυχιατρικών διαταραχών**
- Άμεση ή έμμεση (μέσω αλλαγής της συναπτικής αποτελεσματικότητας) **τροποποίηση του ντοπαμινεργικού συστήματος**
- Επίδραση στην ανταμοιβή, στη γενική δραστηριότητα, στη συμπεριφορά μάχης ή φυγής (fight or flight), στην εξερευνητική συμπεριφορά, στην πρόσληψη τροφής, κινητικές εκδηλώσεις



Νευροχειρουργική

DBS του ΕΠ

- **Ανασταλτική επίδραση** στη διεγχειρόμενη περιοχή και μιμείται την πρόκληση ιστικής βλάβης (tissue lesioning)
- Υψηλής συχνότητας διέγερση του κελύφους του δεξιού ΕΠ:
 - **αναστολή** δραστηριότητας του ομόπλευρου ραχιαίου-έξω ρυγχαίου κελύφους (του φακοειδούς πυρήνα)
 - νευρωνική **ενεργοποίηση** του ομόπλευρου ραχιαίου-έξω προμετωπιαίου φλοιού και του φλοιού του προσαγωγίου



Νευροχειρουργική

- **Κέλυφος του ΕΠ:** λαιμός μπουκαλιού για τη μεταβίβαση των ερεθισμάτων από το αμυγδαλοειδές σύμπλεγμα προς τα βασικά γάγγλια, το ραχιαίο-έσω θάλαμο και τον προμετωπιαίο φλοιό, περιοχές που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία των αγχωδών και της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής
- Κατάλυση του ΕΠ με ραδιοσυχνότητες στην Κίνα (2003-2012) για εξάρτηση από οπιοειδή & αλκοόλ, μέλλον;



Συμπεράσματα

- Πολυάριθμες μελέτες σχετικά με τον ΕΠ, λίγες όμως εστιάζουν στη μοναδική και πολύπλοκη ανατομία του
- Περιοχή συνέχειας μεταξύ του κελύφους και της κεφαλής του κερκοφόρου πυρήνα
- Συμμετρικά τοποθετημένος προσθίως του προσθίου συνδέσμου, παράλληλα στη μέση γραμμή
- Περιτριγυρισμένος από πολλούς σημαντικούς πυρήνες και δεμάτια λευκής ουσίας
- Πολλές συνδέσεις με φλοιώδεις και υποφλοιώδεις δομές
- Μεταιχμιακό σύστημα - κινητικό σύστημα
- Κύκλωμα ανταμοιβής - οδοί ντοπαμίνης

Συμπεράσματα

- Εύκολα προσδιορίσιμος στις MRIs, στερεοτακτικές μελέτες
- Πληθώρα συναισθηματικών, συμπεριφορικών και ψυχοκινητικών λειτουργιών - νευρωνική διασύνδεση μεταξύ κινήτρων και δράσης
- Σοβαρές και συνήθεις νευροψυχιατρικές διαταραχές
- Στόχος στερεοτακτικής νευροχειρουργικής (DBS) σε επιλεγμένους ασθενείς (πρωτίστως φαρμακοανθεκτικές ψυχιατρικές διαταραχές)
- Δικαίως χαρακτηρίζεται ως ο «**βασιλιάς**» των **νευροεπιστημών**, με «στέμμα» του τη ντοπαμίνη



Ενδεικτική βιβλιογραφία

- Baydın et al. Microsurgical and fiber tract anatomy of the nucleus accumbens. **Operative Neurosurgery**, 2016; 12(3): 269-88
- Lucas-Neto L, Mourato B, Neto D, Oliveira E, Martins H, Correia F, Gonçalves-Ferreira A. The nucleus accumbens beyond the anterior commissure: implications for psychosurgery. **Stereotact Funct Neurosurg** 2014;92(5):291-9
- Lucas-Neto L, Neto D, Oliveira E, Martins H, Mourato B, Correia F, Rainha-Campos A, Gonçalves-Ferreira A. Three dimensional anatomy of the human nucleus accumbens. **Acta Neurochir (Wien)** 2013; 155(12): 2389-98
- Mavridis and Anagnostopoulou. The human nucleus accumbens as a target for deep brain stimulation: Anatomical study of electrode's target point and stereotactic coordinates. **Minim Invasive Neurosurg** 2009; 52(5-6): 212-5
- Mavridis and Anagnostopoulou. The safest electrode trajectory for deep brain stimulation of the human nucleus accumbens: a stereotactic anatomic study. **Minim Invasive Neurosurg** 2011; 54(1): 16-20
- Mavridis et al. Anatomy of the human nucleus accumbens: a combined morphometric study. **Surg Radiol Anat** 2011; 33(5): 405-14
- Mavridis et al. The human nucleus accumbens suffers parkinsonism-related shrinkage: a novel finding. **Surg Radiol Anat** 2011; 33(7): 595-9
- Mavridis IN. Deep Brain Stimulation for Treating Neuropsychiatric Disorders: Nucleus Accumbens Targeting and the Role of Mavridis' Area. In: Costa A and Villalba E (eds) *Horizons in Neuroscience Research. Volume 23*. Horizons in Neuroscience Research. New York: Nova Biomedical-Nova Science Publishers, 2015, pp 133-148
- Mavridis IN. Mavridis' Area: A Modern Stereotactic Microanatomic Guide for Deep Brain Stimulation of the Nucleus Accumbens. In: Costa A and Villalba E (eds) *Horizons in Neuroscience Research. Volume 27*. Horizons in Neuroscience Research. New York: Nova Biomedical-Nova Science Publishers, 2016, pp 37-74
- Μαυριδής ΙΝ. *Στερεοτακτική νευροχειρουργική ανατομική του επικλινή πυρήνα*. Διδακτορική Διατριβή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (Ιατρική Σχολή), Αθήνα, 2012, doi: 10.12681/eadd/27603
- Μαυριδής Ι. Ο ρόλος του επικλινούς πυρήνα στις ψυχιατρικές διαταραχές. **Ψυχιατρική** 2015; 26(4): 282-295
- Sazdanović M, Sazdanović P, Zivanović-Macuzić I, Jakovljević V, Jeremić D, Peljto A, Tosevski J. Neurons of human nucleus accumbens. **Vojnosanit Pregl** 2011; 68(8): 655-60

