

Ο ρόλος του επικλινή πυρήνα στις νευρολογικές διαταραχές

Ιωάννης Μαυρίδης

Εργαστήριο Περιγραφικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Περίληψη:

Ο επικλινής πυρήνας είναι το κατώτερο τμήμα του ραβδωτού σώματος και συνδέεται με το μεταιχμιακό και το εξωπυραμιδικό κινητικό σύστημα. Ως κεντρική λειτουργικά δομή ανάμεσα στην αμυγδαλή, τα βασικά γάγγλια, τις μεσομεταιχμιακές ντοπαμινεργικές περιοχές, το 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. Ο επικλινής πυρήνας θεωρείται ως ο νευρικός διαμεσοθαλαβητής μεταξύ κινήτρων και δράσης, έχοντας ένα ρόλο κλειδί στην πρόσληψη τροφής, στη σεξουαλική συμπεριφορά, στη συμπεριφορά με κίνητρο την ανταμοιβή, στη σχετιζόμενη με το stress συμπεριφορά και στην εξάρτηση από ουσίες. Εμπλέκεται σε αρκετές νοητικές, συναισθηματικές και ψυχοκινητικές λειτουργίες, που αλληλίζουν σε μερικές περιπτώσεις ψυχοπαθολογίας. Εμπλέκεται επίσης σε μερικές από τις πιο συχνές και σοβαρές νευρολογικές διαταραχές, όπως είναι η νόσος του Parkinson, η επιληψία, η αίσθηση του πόνου, η χορεία του Huntington και η νόσος του Alzheimer.

Λέξεις-κλειδιά: επικλινής πυρήνας, επιληψία, νευρολογικές διαταραχές, νόσος του Parkinson, ντοπαμίνη

The role of the nucleus accumbens in neurological disorders

Ioannis Mavridis

Department of Anatomy, University of Athens School of Medicine

Abstract

The nucleus accumbens is the most inferior part of the striatum and is connected to the limbic and extrapyramidal motor systems. 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. 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 neurological disorders, such as Parkinson's disease, epilepsy, Huntington's chorea and Alzheimer's disease.

Keywords: dopamine, epilepsy, neurological disorders, nucleus accumbens, Parkinson's disease

1. Ο επικλινής πυρήνας

Ο επικλινής πυρήνας είναι το κατώτερο τμήμα του ραβδωτού σώματος και συνδέεται με το μεταιχμιακό και το εξωπυραμιδικό κινητικό σύστημα¹⁻³. Διαίρειται νευροχημικά και ανοσοϊστοχημικά σε **κέλυφος** (shell) εξωτερικά (περιφερικά) και **κεντρικό τμήμα** (core) εσωτερικά (κεντρικά)^{4,5}. Ως κεντρική λειτουργικά δομή ανάμεσα στην αμυγδαλή, τα βασικά γάγγλια, τις μεσομεταιχμιακές ντοπαμινεργικές περιοχές,

το 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 επικλινή⁴.

Ο επικλινής πυρήνας θεωρείται ως ο **νευρικός διαμεσοθαλαβητής μεταξύ κινήτρων και δράσης**, έχοντας ένα ρόλο κλειδί στην πρόσληψη τροφής, στη σε-

ξουαλική συμπεριφορά, στη συμπεριφορά με κίνητρο την ανταμοιβή (reward), στη σχετιζόμενη με το stress συμπεριφορά και στην εξάρτηση από ουσίες. Ο επικλινής πυρήνας αποτελείται από έναν **«ηλεκτροφυσιολογικό ανικνευτή συμπτώσεων»** ή κέλυφος, που συνδέεται σειριακά με ένα **«ρυθμιστή κινήτων αλληλουχιών»** ή κεντρικό τμήμα, αμφότερα υποστηρίζοντα το ρόλο του επικλινή ως **μετακινησιο-κινήσιο διαμεσολαβητή**⁶.

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 του ρόλου της ντοπαμίνης του επικλινή 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)⁷.

Ο επικλινής πυρήνας εμπλέκεται σε αρκετές νοητικές, συναισθηματικές και ψυχοκινητικές λειτουργίες, που αλληλίζουν σε μερικές περιπτώσεις ψυχοπαθολογίας². Συγκεκριμένα εμπλέκεται σε μερικές από τις πιο συχνές και σοβαρές **νευρολογικές** και **ψυχιατρικές** διαταραχές, όπως είναι η νόσος του Parkinson, η κατάθλιψη, η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, η σχιζοφρένεια, καθώς και σε καταστάσεις εθισμού και εξαρτήσεων^{2,8-11}. Ακολουθώντας θα αναλυθούν οι σημαντικότερες από τις νευρολογικές διαταραχές στις οποίες εμπλέκεται ο επικλινής πυρήνας.

2. Νευρολογικές διαταραχές

2.1 Επιληπτική δραστηριότητα

Η αναπαραγωγή και η παράταση των ταχέων νευρωνικών εκφορτίσεων αποτελεί το υπόστρωμα της επιληψίας. Ο επικλινής πυρήνας, που θεωρείται ως τμήμα της εκτεταμένης αμυγδαλής, οι μονοαμίνες και το GABA είναι συστατικά των ανασταλτικών κυκλωμάτων που περιορίζουν τη φυσιολογική ταχεία εκφόρτιση σε διάρκεια και έκταση¹².

Οι Deransart et al. (1998), στο μοντέλο τους σε αρουραίους, βρήκαν ότι η ενεργοποίηση της άμεσης οδού (GABAεργική προβολή από το ραβδωτό σώμα στη μέλαινα ουσία) ή η αναστολή της έμμεσης οδού (από το ραβδωτό σώμα μέσω της ωχράς σφαίρας και του υποθαλαμικού πυρήνα) κατέστειλε τις κρίσεις αφαιρέσεως, μέσω άρσης της αναστολής νευρώνων στις εν τω βάθει και ενδιάμεσες στιβάδες του άνω διδυμίου. Οι **υποδοχείς ντοπαμίνης D1 και D2** στον επικλινή, φαίνονται ιδιαίτερα σημαντικόι σε αυτές τις **κατασταλτικές δράσεις**¹³.

Με βάση τα ευρήματά τους, μεταξύ των οποίων και το εύρημα **παθολογικά χαμηλών επιπέδων ντοπαμίνης** στο νεοραβδωτό σώμα και στον επικλινή πυ-

ρήνα επιληπτικών ποντικών και ιδιοπαθώς υπερτασικών αρουραίων, οι Sutoo et al. (2003) πρότειναν ότι η άσκηση ή οι σπασμοί επηρεάζουν την εγκεφαλική λειτουργία μέσω ασβεστίο/καλμοδοουλينو-εξαρτώμενης σύνθεσης ντοπαμίνης¹⁴.

Επιπλέον, οι Leung et al. (2000) πρότειναν ότι οι **ψυχοκινητικές συμπεριφορές** και οι **αυτοματισμοί** που επάγονται από κρίσεις του κροταφικού λοβού, διαμεσολαβούνται από τον επικλινή πυρήνα¹⁵.

2.2 Αίσθηση του πόνου

Οι Guoxi et al. (1991) χρησιμοποίησαν μικροηλεκτρόδια και στερεοτακτικές τεχνικές για να καταγράψουν εξωκυττάρια δυναμικά των νευρώνων στην οπίσθια ομάδα των θαλαμικών πυρήνων σε γάτες. Βρήκαν την ύπαρξη όχι μόνο σωματοαισθητικών αηλιών και σπλαγχνοαισθητικών νευρώνων στην οπίσθια ομάδα των θαλαμικών πυρήνων. Διέγερση ορισμένων εγκεφαλικών περιοχών, περιλαμβάνοντας τον επικλινή πυρήνα, προκάλεσε **αναστολή των αισθητικών νευρώνων (για την αίσθηση του πόνου) στην οπίσθια ομάδα των θαλαμικών πυρήνων**, που αντιστρεφόταν με ναλιοξόνη¹⁶.

Οι Wu et al. (1999) ανέφεραν **ενεργοποίηση του αντίπλευρου υποθαλάμου και επικλινή**, που είναι αμφότεροι **τμήματα του κατιόντος συστήματος για την καταστολή του πόνου**, ως αποτέλεσμα βελονισμού. Ο επικλινής, με διασυνδέσεις στην κατιούσα οδό από τον υποθάλαμο στους πυρήνες της ραφής και την περί τον υδραγωγό φαία ουσία, είναι μια σημαντική δομή για αμφότερες **την επαγόμενη από οπιοειδή και την επαγόμενη από βελονισμό αναλγησία**¹⁷.

Οι Becerra et al. (2008) ανέφεραν **ενεργοποίηση του επικλινή κατά τη διάρκεια επώδυνου θερμικού ερεθίσματος**. Βρήκαν ότι το εξαρτώμενο από το επίπεδο οξυγόνωσης του αίματος (BOLD) σήμα (σε λειτουργική μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου) μειώνεται στον επικλινή κατά την έναρξη του ερεθίσματος και αυξάνεται με το πέρας του ερεθίσματος. Η απελευθέρωση ντοπαμίνης στον επικλινή πιστεύεται ότι **αυξάνει το επίπεδο οξυγόνωσης του αίματος** στον επικλινή μέσω μετασυναπτικών D1 υποδοχέων¹⁸.

Η αναλγησία είναι μια αίσθηση ανταμοιβής συγκριτικά με την αίσθηση του πόνου και γι' αυτό η ενεργοποίηση του επικλινή είναι, κατά τη γνώμη μας, αναμενόμενη. Επιπλέον, με βάση τα αποτελέσματα των Guoxi et al. (1991)¹⁶, υποστηρίζουμε ότι διέγερση του επικλινή θα μπορούσε να καταστείλει την αίσθηση του πόνου, πιθανώς στο αντίπλευρο ημιμόριο του σώματος, εμποδίζοντάς την στο επίπεδο των θαλαμικών πυρήνων, έχοντας ένα αποτέλεσμα παρόμοιο με τα οπιοειδή φάρμακα.

2.3 Νόσος του Parkinson

Η νόσος του Parkinson, μια συνήθης νευρολογική νόσος, είναι μια αρχέτυπη διαταραχή δυσλειτουργίας

της ντοπαμίνης που χαρακτηρίζεται από κινητικά, νοητικά, συμπεριφορικά και προκαλούμενα από το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα συμπτώματα. Με την πρόοδο της νόσου πλήττονται και μη ντοπαμινεργικοί πυρήνες όπως ο υπομέγας τόπος, ο βασικός πυρήνας του Meynert και οι ραχιαίοι πυρήνες της ραφής¹⁹.

Τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα της νόσου όπως κατάθλιψη, απάθεια, άγχος και ανηδονία έχουν ντοπαμινεργική βάση²⁰. Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον το γεγονός ότι έχει περιγραφεί συμμετοχή του επικλινή πυρήνα σε αυτές τις νευροψυχιατρικές καταστάσεις^{4,21,22}.

Έχουν επίσης βρεθεί **υψηλά επίπεδα ντοπαμίνης** στον επικλινή πυρήνα παρκινσονικών ασθενών που λάμβαναν χρόνια αγωγή με λεβοντόπα (levodopa). Το εύρημα αυτό έχει προταθεί ως υπεύθυνο της εκδήλωσης δυσκινσίας στους εν λόγω ασθενείς²³.

Οι Elsworth et al. (2000) μελέτησαν παρκινσονικούς πιθήκους ένα χρόνο μετά τη χορήγηση MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine). Βρήκαν ότι η **απώλεια της ντοπαμίνης** στον επικλινή πυρήνα ήταν **περιορισμένη** σε σχέση με τις άλλες υποπεριοχές του ραβδωτού σώματος, αν και στους βαρέως πάσχοντες η μείωση αυτή έφτανε το 96%. Η αποκατάσταση των επιπέδων ντοπαμίνης και του λόγου ομοβανιλινικό οξύ / ντοπαμίνη ήταν πιο εμφανής στο κέλυφος, στο κοιλιακό-έσω τμήμα του κερκοφόρου πυρήνα και στον επικλινή πυρήνα²⁴.

Οι Hurley et al. (2001) μελέτησαν την έκφραση του ανθρώπινου υποδοχέα της ντοπαμίνης στα βασικά γάγγλια φυσιολογικών και παρκινσονικών ασθενών, με τη μέθοδο της αντίστροφης μεταγραφής-αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (RT-PCR). Το mRNA του υποδοχέα βρέθηκε σε περιοχές των βασικών γαγγλίων ανάμεσα στις οποίες και ο επικλινής πυρήνας. Στους παρκινσονικούς εγκεφάλους βρέθηκε **αυξημένη συγκέντρωση** αυτού του mRNA στον επικλινή²⁵.

Οι Eggers et al. (2009) μελέτησαν με υψηλής ανάλυσης τομογραφίες εκπομπής ποζιτρονίων (PET) το μεταβολισμό της γλυκόζης στα βασικά γάγγλια παρκινσονικών ασθενών αρχικού σταδίου και φυσιολογικών εθελοντών. Σε αντίθεση με την ωχρά σφαίρα και τη μέλαινα ουσία, η μεταβολική δραστηριότητα στον επικλινή πυρήνα, στον υποθαλαμικό πυρήνα, στην αμυγδαλή και στον ερυθρό πυρήνα ήταν φυσιολογική²⁶.

Σε πρόσφατη μελέτη μας για την επίδραση του παρκινσονισμού στις διαστάσεις του επικλινή βρέθηκε ότι **ο σοβαρός παρκινσονισμός προκαλεί συρρίκνωση (ατροφία) του επικλινή πυρήνα**. Ειδικότερα, ο σοβαρός παρκινσονισμός προκαλεί **μείωση κατά 11,77% του σχετικού μεγέθους** του επικλινή πυρήνα²⁷. Αν και ο ρόλος των νευρώνων και των νευροδιαβιβαστών του επικλινή πυρήνα στη νόσο του Parkinson έχει καθοριστεί^{24,28-30}, μια συγκεκριμένη αλληλαγή του όγκου του επικλινή εξαρτώμενη από τον παρκινσονισμό δεν είχε προηγουμένως αναφερθεί. Αντίθετα, μελέτη με τομογραφία εκπομπής ποζι-

τρονίων (PET) σε παρκινσονικούς ασθενείς έδειξε φυσιολογική μεταβολική δραστηριότητα στον επικλινή πυρήνα²⁶. Τέλος, προτείνουμε ότι η συρρίκνωση του επικλινή στον παρκινσονισμό **μπορεί να ευθύνεται για τα ντοπαμινεργικά νευροψυχιατρικά συμπτώματα** της νόσου (πιθανώς λόγω δυσλειτουργίας του πυρήνα), **ή ακόμη και για τη συννοσηρότητά της με ψυχιατρικές διαταραχές** όπως η κατάθλιψη²⁷.

2.4 Χορεία του Huntington

Οι Bots et al. (1981) μελέτησαν εγκεφάλους ασθενών με χορεία του Huntington, με νόσο του Alzheimer και νόσο του Parkinson, και περιέγραψαν **οδόντωση στην πυρηνική μεμβράνη** των κυττάρων του επικλινή πυρήνα μόνο στους ασθενείς της πρώτης κατηγορίας³¹. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε και από μεταγενέστερες μελέτες³². Οι Kish et al. (1987) παρατήρησαν αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης και μειωμένα επίπεδα ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα ασθενών με χορεία του Huntington, με εξαίρεση όμως την περιοχή του επικλινή πυρήνα όπου αυτοί οι νευροδιαβιβαστές βρέθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα³³.

Οι Beal et al. (1984 και 1988) παρατήρησαν **αυξημένα επίπεδα σωματοστατίνης και νευροπεπτιδίου Υ** στον επικλινή πυρήνα και σε άλλες εγκεφαλικές περιοχές (κυρίως των βασικών γαγγλίων) ασθενών με χορεία του Huntington^{34,35}. Οι de la Monte et al. (1988) παρατήρησαν ατροφία του ραβδωτού σώματος ασθενών με αυτήν την κληρονομική νευροεκφυλιστική νόσο³⁶, εύρημα που επιβεβαιώθηκε και από τους Fennema-Notestine et al. (2004)³⁷.

2.5 Νόσος του Alzheimer

Οι de Jong et al. (2011) μελέτησαν το ραβδωτό σώμα 35 ασθενών με νόσο του Alzheimer και ισάριθμων ατόμων χωρίς νοητική έκπτωση, χρησιμοποιώντας τρισδιάστατες μαγνητικές τομογραφίες. Παρατήρησαν διαφορές στο σχήμα του κερκοφόρου πυρήνα και του κελύφους αλλά όχι του επικλινή πυρήνα. Επίσης βρήκαν ότι **η βαρύτητα της νοητικής έκπτωσης συσχετιζόταν με το βαθμό αλλοίωσης της επιφάνειας** του επικλινή πυρήνα, του ρυχιαίου-έσω κερκοφόρου πυρήνα και του κοιλιακού-έξω κελύφους³⁸.

2.6 Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια - υπέρταση

Οι Shibuya et al. (1987) παρατήρησαν σύνθετες **αλλαγές της τοπικής χρησιμοποίησης γλυκόζης** σε πολλές εγκεφαλικές περιοχές μετά από απόφραξη της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας σε αρουραίους. Οι περιοχές αυτές, που περιελάμβαναν τον επικλινή πυρήνα, ακολουθούσαν την κατανομή των στόχων των μεσεγκεφαλικών ντοπαμινεργικών νευρώνων³⁹.

Οι Martin et al. (1997) μελέτησαν την επίδραση της υποξίας-ισχαιμίας σε εγκεφάλους νεογνών χοίρων και παρατήρησαν ότι ο επικλινής πυρήνας **δεν υπέστη νευρωνική καταστροφή**, σε αντίθεση με τον κερ-

κοφόρο πυρήνα και το κέλυφος⁴⁰.

Οι **Goldenberg et al.** (1999) βασίστηκαν σε κλινικά και απεικονιστικά (MRI) δεδομένα για να προτείνουν ότι βλάβη του επικλινή πυρήνα μπορεί να προκαλέσει **αμνησία**. Ωστόσο η μελέτη τους αφορούσε αιμορραγία της πρόσθιας περιοχής των βασικών γαγγλίων του αριστερού ημισφαιρίου και όχι μεμονωμένη βλάβη του επικλινή πυρήνα⁴¹.

Οι **Yasuda et al.** (2002) μελέτησαν την επίδραση της υπέρτασης στην περιοχική αιματική ροή και στην περιοχική χρησιμοποίηση γλυκόζης σε εγκεφάλους αρουραίων ευαίσθητων στο αλάτι, χωρίς δομικές αλλαγές των αρτηριών τους. Δεν παρατήρησαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ αρουραίων που είχαν δίαιτα υψηλή και δίαιτα χαμηλή σε αλάτι, με εξαίρεση τη **μείωση της περιοχικής χρησιμοποίησης γλυκόζης** στον επικλινή πυρήνα⁴².

2.7 Όγκοι - καρκινογένεση

Οι **Morreale et al.** (1993) δημιούργησαν ένα μοντέλο πρόκλησης όγκων στον εγκέφαλο αρουραίων μέσω στερεοτακτικής εμφύτευσης καρκινικών κυττάρων στον κερκοφόρο πυρήνα. Μεταξύ των ευρημάτων τους ήταν η απουσία ανάπτυξης όγκων στον επικλινή πυρήνα⁴³. Οι **Rizvi et al.** (1999) παρατήρησαν **αυξημένο αριθμό αστροκυττάρων που παρήγαγαν μεγάλη ποσότητα της πρωτεΐνης GFAP** στην περί τον υδραγωγό φαία ουσία και στον επικλινή πυρήνα διαγονιδιακών ποντικών, που ήταν ετερόζυγα για το γονίδιο Nf1 της νευροϊνωμάτωσης τύπου 1. Η έκφραση της πρωτεΐνης GFAP είναι αυξημένη σε ασθενείς με αυτήν την κληρονομική νόσο⁴⁴.

Οι **Mizuguchi et al.** (2000) περιέγραψαν την ανάπτυξη **υποεπενδυματικού αμαρτώματος** στον επικλινή πυρήνα αρουραίου ο οποίος έφερε μετάλλαξη στο γονίδιο Tsc2, στα πλαίσια πειραματικού μοντέλου για τη μελέτη της οζώδους σκλήρυνσης. Ο όγκος είχε μορφή οζιδίου διαμέτρου 0,2 mm και τα κύτταρά του ήταν παρόμοια με βασεόφιλους νευρώνες (περιείχαν σωματίδια Nissl) και ηωσινόφιλα κύτταρα balloon⁴⁵.

2.8 Μετωποκροταφική άνοια

Η παράδοση κοινωνική συμπεριφορά είναι ένα χαρακτηριστικό σύμπτωμα της μετωποκροταφικής άνοιας και εκδηλώνεται κυρίως με απάθεια και άρση αναστολών. Οι **Zamboni et al.** (2008) μελέτησαν με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου 62 ασθενείς με αυτήν τη μορφή άνοιας, και παρατήρησαν ότι η **βαρύτητα της άρσης αναστολών** συσχετιζόταν θετικά με **ατροφία του δεξιού** επικλινή πυρήνα και ορισμένων κροταφικών μεταιχμιακών δομών του δεξιού ημισφαιρίου⁴⁶.

2.9 Нарκοληψία

Η ναρκοληψία-καταπληξία (narcolepsy-cataplexy), μια μείζων διαταραχή ύπνου, οφείλεται στην καταστροφή νευρώνων του υποθαλάμου που περιέχουν ορεξίνες (orexins) και συνοδεύεται από συ-

ναισθηματικές διαταραχές⁴⁷. Οι **Ponz et al.** (2010) χρησιμοποίησαν λειτουργικές μαγνητικές τομογραφίες εγκεφάλου από 12 ναρκοληπτικούς ασθενείς για να εξετάσουν το κατά πόσον παρουσιάζουν παθολογική εγκεφαλική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια διαδικασιών ανταμοιβής. Παρατήρησαν ότι η δραστηριότητα του κοιλιακού ραβδωτού σώματος ήταν **μειωμένη** όταν οι ασθενείς κέρδιζαν κάτι. Επίσης βρήκαν ότι η δραστηριότητα στον επικλινή πυρήνα και στον κοιλιακό-έσω προμετωπιαίο φλοιό **σχετιζόταν με τη διάρκεια της νόσου**. Με βάση τα ευρήματά τους πρότειναν ότι ένα εναλλακτικό νευρικό κύκλωμα θα μπορούσε να διαμορφώνεται με την πάροδο του χρόνου, το οποίο να ελέγχει τις συναισθηματικές αποκρίσεις στις συναισθηματικές προκλήσεις και να αντισταθμίζει την απουσία επίδρασης των κοιλιακών περιοχών του μεσεγκεφάλου⁴⁷.

2.10 Νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία

Η νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία 17 (Spinocerebellar Ataxia 17) είναι μια σπάνια γενετική νόσος που χαρακτηρίζεται από παρεγκεφαλιδικά, εξωπυραμιδικά, πυραμιδικά και ψυχιατρικά συμπτώματα. Οι **Lasek et al.** (2006) μελέτησαν απεικονιστικά τους εγκεφάλους 12 ασθενών με αυτήν τη νόσο και ισάριθμων υγιών ατόμων αντίστοιχης ηλικίας και φύλου. Παρατήρησαν μια στατιστικώς πολύ σημαντική συσχέτιση μεταξύ των αποτελεσμάτων της βραχείας εξέτασης νοτικής κατάστασης (Mini-Mental State Examination, MMSE) και της **ατροφίας** του επικλινή πυρήνα. Η τελευταία είναι πιθανότατα υπεύθυνη για τα κυρίαρχα **ψυχιατρικά συμπτώματα** της νόσου⁴⁸.

3. Συμπεράσματα

Ο επικλινής πυρήνας είναι το κατώτερο τμήμα του ραβδωτού σώματος και συνδέεται με το μεταιχμιακό και το εξωπυραμιδικό κινητικό σύστημα. Ως κεντρική λειτουργικά δομή ανάμεσα στην αμυγδαλή, τα βασικά γάγγλια, τις μεσομεταιχμιακές ντοπαμινεργικές περιοχές, το ραχιαίο έσω θάλαμο και τον προμετωπιαίο φλοιό, 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 θεωρείται ως ο νευρικός διαμεσολαβητής μεταξύ κινήτρων και δράσης. Εμπλέκεται σε αρκετές νοτικές, συναισθηματικές και ψυχοκινητικές λειτουργίες, που αλληλάζουν σε μερικές περιπτώσεις ψυχοπαθολογίας. Εμπλέκεται επίσης σε μερικές από τις πιο συχνές και σοβαρές νευρολογικές διαταραχές, όπως είναι η νόσος του Parkinson, η επιληψία, η χορεία του Huntington και η νόσος του Alzheimer.

Βιβλιογραφία

1. Nolte J. and Angevine J.B. Jr. (eds) The Human

- Brain in Photographs and Diagrams, 3rd Edition, Mosby (Elsevier), Philadelphia, 2007.
2. Neto L.L., Oliveira E., Correia F., Ferreira A.G., The human nucleus accumbens: where is it? A stereotactic, anatomical and magnetic resonance imaging study. *Neuromodulation* 11(1): 13-22, 2008.
 3. Herrero M.T., Barcia C., Navarro J.M., Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nerv Syst* 18(8): 386-404, 2002.
 4. Sturm V., Lenartz D., Koulousakis A., Treuer H., Herholz K., Klein J.C., et al., The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive and anxiety disorders. *J Chem Neuroanat* 26(4): 293-9, 2003.
 5. Meredith G.E., Pattisellan A., Groenewegen H.J., Haber S.N., Shell and core in monkey and human nucleus accumbens identified with antibodies to calbindin-D28k. *J Comp Neurol* 365(4): 628-39, 1996.
 6. Fernández-Espejo E., [How does the nucleus accumbens function?]. *Rev Neurol* 30(9): 845-9, 2000.
 7. Salamone J.D., Correa M., Farrar A., Mingote S.M., Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology (Berl)* 191(3): 461-82, 2007.
 8. Kandel E.R., Διαταραχές της Σκέψης και της Βούλησης: Σχιζοφρένεια. Βασικές Αρχές Νευροεπιστημών, τόμος III (4η Αγγλική έκδοση). Συντάκτες, Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessel T.M., Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2006, σελ. 1589-616.
 9. Barrot M., Olivier J.D.A., Perroti L.I., DiLeone R.J., Berton O., Eisch A.J., et al., CREB activity in the nucleus accumbens shell controls gating of behavioural responses to emotional stimuli. *PNAS* 99(17): 11435-40, 2002.
 10. Cami J. and Farre M., Drug addiction. *N Engl J Med* 349(10): 975-86, 2003.
 11. Everitt B.J. and Wolf M.E., Psychomotor stimulant addiction: a neural systems perspective. *J Neurosci* 22(9): 3312-20, 2002.
 12. Zahm D.S., Functional-anatomical implications of the nucleus accumbens core and shell subterritories. *Ann N Y Acad Sci* 877: 113-28, 1999.
 13. Deransart C., Vercueil L., Marescaux C., Depaulis A., The role of basal ganglia in the control of generalized absence seizures. *Epilepsy Res* 32(1-2): 213-23, 1998.
 14. Sutoo D. and Akiyama K., Regulation of brain function by exercise. *Neurobiol Dis* 13(1): 1-14, 2003.
 15. Leung L.S., Ma J., McLachlan R.S., Behaviours induced or disrupted by complex partial seizures. *Neurosci Biobehav Rev* 24(7): 763-75, 2000.
 16. Guoxi T., The action of the visceronociceptive neurons in the posterior group of thalamic nuclei: possible mechanism of acupuncture analgesia on visceral pain. *Kitasato Arch Exp Med* 64(1): 43-55, 1991.
 17. Wu M.T., Hsieh J.C., Xiong J., Yang C.F., Pan H.B., Chen Y.C., et al., Central nervous pathway for acupuncture stimulation: localization of processing with functional MR imaging of the brain-preliminary experience. *Radiology* 212(1): 133-41, 1999.
 18. Becerra L. and Borsook D., Signal valence in the nucleus accumbens to pain onset and offset. *Eur J Pain* 12(7): 866-9, 2008.
 19. Voon V., Fernagut P.-O., Wickens J., Baunez C., Rodriguez M., Pavon N., et al., Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol* 8(12): 1140-9, 2009.
 20. Chaudhuri K.R. and Schapira A.H.V., Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 8(5): 464-74, 2009.
 21. Schlaepfer T.E., Cohen M.X., Frick C., Kosel M., Brodesser D., Axmacher N., et al., Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 33(2): 368-77, 2008.
 22. Paul R.H., Brickman A.M., Navia B., Hinkin C., Malloy P.F., Jefferson A.L., et al., Apathy is associated with volume of the nucleus accumbens in patients infected with HIV. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 17(2): 167-71, 2005.
 23. Goldstein M., Lieberman A., Pearson J., Relatively high levels of dopamine in nucleus accumbens of levodopa treated patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* 54(1-2): 129-34, 1982.
 24. Elsworth J.D., Taylor J.R., Sladek J.R. Jr., Collier T.J., Redmond D.E. Jr., Roth R.H., Striatal dopaminergic correlates of stable parkinsonism and degree of recovery in old-world primates one year after MPTP treatment. *Neuroscience* 95(2): 399-408, 2000.
 25. Hurley M.J., Mash D.C., Jenner P., Dopamine D(1) receptor expression in human basal ganglia and changes in Parkinson's disease. *Brain Res Mol Brain Res* 87(2): 271-9, 2001.
 26. Eggers C., Hilker R., Burghaus L., Schumacher B., Heiss W.D., High resolution positron emission tomography demonstrates basal ganglia dysfunction in early Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 276(1-2): 27-30, 2009.
 27. Mavridis I., Boviatsis E., Anagnostopoulou S., The human nucleus accumbens suffers parkinsonism-related shrinkage: a novel finding. *Surg Radiol Anat* 33(7): 595-9, 2011.
 28. Cools R., Lewis S.J.G., Clark L., Barker R.A., Robbins T.W., L-dopa disrupts activity in the

- nucleus accumbens during reversal learning in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology* 32(1): 180-9, 2007.
29. Ikemoto K., [Human striatal D-neurons and their significance]. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 22(4): 131-5, 2002.
30. Tong J., Hornykiewicz O., Kish S.J., Inverse relationship between brain noradrenaline level and dopamine loss in Parkinson disease. A possible neuroprotective role for noradrenaline. *Arch Neurol* 63(12): 1724-8, 2006.
31. Bots G.T. and Bruyn G.W., Neuropathological changes of the nucleus accumbens in Huntington's chorea. *Acta Neuropathol* 55(1): 21-2, 1981.
32. Roos R.A., Bots G.T., Hermans J., Neuronal nuclear membrane indentation and astrocyte/neuron ratio in Huntington's disease. A quantitative electron microscopic study. *J Hirnforsch* 26(6): 689-93, 1985.
33. Kish S.J., Shannak K., Hornykiewicz O., Elevated serotonin and reduced dopamine in subregionally divided Huntington's disease striatum. *Ann Neurol* 22(3): 386-9, 1987.
34. Beal M.F., Bird E.D., Langlais P.J., Martin J.B., Somatostatin is increased in the nucleus accumbens in Huntington's disease. *Neurology* 34(5): 663-6, 1984.
35. Beal M.F., Mazurek M.F., Ellison D.W., Swartz K.J., McGarvey U., Bird E.D., et al., Somatostatin and neuropeptide Y concentrations in pathologically graded cases of Huntington's disease. *Ann Neurol* 23(6): 562-9, 1988.
36. de la Monte S.M., Vonsattel J.P., Richardson E.P. Jr., Morphometric demonstration of atrophic changes in the cerebral cortex, white matter, and neostriatum in Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 47(5): 516-25, 1988.
37. Fennema-Notestine C., Archibald S.L., Jacobson M.W., Corey-Bloom J., Paulsen J.S., Peavy G.M., et al., In vivo evidence of cerebellar atrophy and cerebral white matter loss in Huntington disease. *Neurology* 63(6): 989-95, 2004.
38. de Jong L.W., Ferrarini L., van der Grond J., Milles J.R., Reiber J.H., Westendorp R.G., et al., Shape abnormalities of the striatum in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 23(1): 49-59, 2011.
39. Shibuya M., Arita N., Yamamoto Y.L., Regional differences in local cerebral blood flow (LCBF) and glucose utilization (LCGU) in the basal ganglia after occlusion of the middle cerebral artery in rats. *J Neural Transm* 68(3-4): 271-87, 1987.
40. Martin L.J., Brambrink A., Koehler R.C., Traystman R.J., Primary sensory and forebrain motor systems in the newborn brain are preferentially damaged by hypoxia-ischemia. *J Comp Neurol* 377(2): 262-85, 1997.
41. Goldenberg G., Schuri U., Grömminger O., Arnold U., Basal forebrain amnesia: does the nucleus accumbens contribute to human memory? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67(2): 163-8, 1999.
42. Yasuda T., Shigematsu J., Tobimatsu S., Takahashi S., Kato M., Persistent hypertension does not alter the cerebral blood flow and glucose utilization in young-adult Dahl salt-sensitive rats. *J Neurol Sci* 197(1-2): 19-26, 2002.
43. Morreale V.M., Herman B.H., Der-Minassian V., Palkovits M., Klubes P., Perry D., et al., A brain-tumor model utilizing stereotactic implantation of a permanent cannula. *J Neurosurg* 78(6): 959-65, 1993.
44. Rizvi T.A., Akunuru S., de Courten-Myers G., Switzer R.C. 3rd, Nordlund M.L., Ratner N., Region-specific astrogliosis in brains of mice heterozygous for mutations in the neurofibromatosis type 1 (Nf1) tumor suppressor. *Brain Res* 816(1): 111-23, 1999.
45. Mizuguchi M., Takashima S., Yamanouchi H., Nakazato Y., Mitani H., Hino O., Novel cerebral lesions in the Eker rat model of tuberous sclerosis: cortical tuber and anaplastic ganglioglioma. *J Neuropathol Exp Neurol* 59(3): 188-96, 2000.
46. Zamboni G., Huey E.D., Krueger F., Nichelli P.F., Grafman J., Apathy and disinhibition in frontotemporal dementia: Insights into their neural correlates. *Neurology* 71(10): 736-742, 2008.
47. Ponz A., Khatami R., Poryazova R., Werth E., Boesiger P., Bassetti C.L., et al., Abnormal activity in reward brain circuits in human narcolepsy with cataplexy. *Ann Neurol* 67(2): 190-200, 2010.
48. Lasek K., Lencer R., Gaser C., Hagenah J., Walter U., Wolters A., et al., Morphological basis for the spectrum of clinical deficits in spinocerebellar ataxia 17 (SCA17). *Brain* 129(Pt 9): 2341-52, 2006.