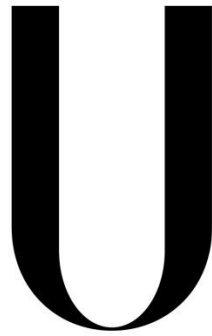


Universidade de Lisboa

Faculdade de Medicina de Lisboa



**LISBOA**

---

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA

**NÚCLEO ACCUMBENS HUMANO**

**- da Anatomia à Imagiologia e Clínica -**

**Lia Pereira Lucas Neto**

Doutoramento em Medicina

Especialidade de Anatomia

2014



Universidade de Lisboa  
Faculdade de Medicina de Lisboa



**NÚCLEO ACCUMBENS HUMANO**  
**- da Anatomia à Imagiologia e Clínica -**

Lia Pereira Lucas Neto

Dissertação orientada por  
Professor Doutor António Gonçalves Ferreira  
Professor Doutor Jorge Guedes Campos

Doutoramento em Medicina  
Especialidade de Anatomia

2014

Todas as afirmações efetuadas no presente documento são da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à Faculdade de Medicina de Lisboa pelos conteúdos nele apresentados.



**A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 28 de Outubro de 2014.**



## AGRADECIMENTOS

A presente Tese representa o corolário do meu percurso académico e clínico. Decorre de um interesse pelo estudo e ensino da Anatomia, fortemente influenciado pela especialização em Neurorradiologia. Reúne trabalhos de investigação realizados na fronteira entre a Neuroanatomia, Neurorradiologia e a Neurocirurgia, envolvendo técnicas e recursos muito diversos. Desta natureza multidisciplinar resulta a necessidade de reconhecer numerosas influências e contribuições. Cumpre assim, por dever de gratidão, manifestar publicamente o meu reconhecimento a todos os que, direta ou indiretamente, ajudaram a cumprir este trabalho:

- Em primeiro lugar ao meu Orientador de Tese, Professor Doutor António Gonçalves-Ferreira, Professor Catedrático de Anatomia e Neurocirurgia da Faculdade de Medicina de Lisboa (FMUL) e coordenador da Unidade de Neurocirurgia Funcional do Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN). Desde os primeiros anos de faculdade que benefico do seu entusiasmo e apoio incondicionais. A ele devo a minha iniciação na Carreira Académica e o gosto pela Investigação Científica. Estou segura que a realização desta Tese nunca teria sido possível sem o seu incentivo e amizade;
- Ao Professor Doutor Jorge Guedes Campos, Diretor do Serviço de Imagiologia Neurológica do CHLN e Cotutor desta Tese, pelo cuidado que teve na minha formação como Neurorradiologista, pela sua orientação científica e técnica, bem como pela disponibilização do equipamento de Ressonância Magnética (RM), imprescindível ao estudo imagiológico. Agradeço também o empenho que teve na realização do estágio no Ronald Reagan UCLA Medical Center, sob a orientação do Dr. Fernando Viñuela e Dr. Pablo Villablanca, onde tive a oportunidade do primeiro contacto com as Técnicas Avançadas de RM;
- Ao Professor Doutor João Lobo Antunes e Dr. José Miguéns, na qualidade de Diretores de Serviço de Neurocirurgia do HSM, pela estreita ligação que mantêm com os departamentos de Anatomia e Neurorradiologia, nutrindo um ambiente de colegialidade propício à realização de trabalhos de natureza interdisciplinar. Neste âmbito, agradeço também a colaboração e amizade do Dr. Alexandre Rainha Campos, como membro da equipa de Neurocirurgia Funcional e Assistente Convidado de Neuroanatomia da FMUL, muito útil no processo de integração do

modelo tridimensional do Núcleo Accumbens (Acc) no Sistema de Neuronavegação. Uma palavra de gratidão ao Dr. Edson Oliveira, atual Interno de Neurocirurgia do CHLN e também Assistente Convidado de Neuroanatomia. Colaborador de longa data, desde a elaboração inicial da minha Tese de Mestrado, ainda como aluno, até à conclusão da presente Tese de Doutoramento, manteve sempre um papel ativo em todas as etapas deste trabalho. Agradeço todo o seu apoio e estimo a sua amizade. Deixo também o meu agradecimento ao Dr. José Pedro Lavrador, também ele Interno de Neurocirurgia e Assistente de Neuroanatomia, pela sua colaboração na avaliação estatística dos estudos de conectividade;

- A todo o Serviço de Neurologia do CHLN, na pessoa do seu Diretor, o Professor Doutor José Ferro e em particular ao Professor Doutor José Guilherme Pimentel, Diretor do Laboratório de Neuropatologia, pelo precioso auxílio no estudo histológico e imunohistoquímico do Acc. Reconheço também o carinho e amizade com que tem acompanhado a minha carreira. Agradeço ainda ao Técnico Pedro Pereira pela sua disponibilidade no esclarecimento das diferentes técnicas histológicas e de imunofluorescência no cérebro humano;
  
- Ao Serviço de Imagiologia Neurológica, realçando a Dra. Sofia Reimão, Assistente Hospitalar de Neurorradiologia no CHLN e Assistente de Imagiologia da FMUL, pela generosa partilha do seu conhecimento das Técnicas Avançadas de RM, bem como por ter proporcionado a colaboração com o Instituto de Engenharia Biomédica da Faculdade de Ciências de Lisboa (IBEB). Agradeço a amizade sincera e desejo as maiores felicidades para a Tese de Doutoramento que está prestes a concluir. Agradeço à Dra. Joana Tavares, Interna de Neurorradiologia, pelo apoio no tratamento estatístico do estudo de conectividade. Estou grata a todos os Técnicos de Radiologia, em especial ao João Serras, pela disponibilidade e colaboração nos estudos iniciais de RM nas peças anatómicas e aos Técnicos Pedro Nunes, João Cunha e Ricardo Cabral, bem como ao Eng. Nuno Loução, da Philips Portugal, pela ajuda na otimização das sequências de RM para o estudo do Acc *in vivo*;

- À Dra. Alexandra Covas Lima e à Sociedade Portuguesa de RM por todas as facilidades concedidas na realização de estudos imagiológicos;
  
- À Professora Doutora Rita Nunes, investigadora do IBEB, bem como ao Eng. João Sousa, também investigador nesta instituição, pelo inexcelável auxílio nos estudos de conectividade do Acc;
  
- Ao Diretor do Instituto Nacional de Medicina Legal (Delegação Sul), Dr. Jorge Costa Santos, pela colaboração pedagógica e científica que mantém com a FMUL, cedendo o material cadavérico necessário a este trabalho;
  
- A todos os elementos do Instituto de Anatomia da FMUL, realçando a preciosa ajuda do Dr. Francisco Correia, nas preparações histológicas incluídas no presente trabalho. Reconheço também a colaboração dos Técnicos Pedro Henriques, Maria José Pereira, Isabel Campos e Isabel Pedrinho. Uma palavra ainda de apreço para a Ema Gaitero, Conceição Franco e Ana Sofia Martins, pelo incansável suporte logístico. Um agradecimento especial ao Professor Doutor Ivo Furtado pelo interesse e gentileza com que sempre acompanhou o meu trabalho. Desejo-lhe também o maior sucesso nas Provas de Agregação que se avizinham;
  
- A todos os alunos bolseiros do Gabinete de Apoio à Investigação Científica (GAPIC) da FMUL. Pretendo destacar a preciosa colaboração do Dr. Daniel Neto, atual interno de Psiquiatria, na criação do modelo tridimensional do Acc, trabalho que constituiu a sua Tese de Mestrado Integrado em Medicina. Sublinho também a ajuda da Dra. Beatriz Mourato, Interna de Cirurgia Geral, na caracterização da Área Septal Pós Comissural. Agradeço ao Dr. Hugo Martins, Interno de Medicina Interna, pela sua intervenção no estudo dos recetores dopaminérgicos do Acc;

- Porque um trabalho desta natureza consome avultados recursos, quero deixar um reconhecido agradecimento a todas as Instituições que contribuíram para o financiamento das diferentes etapas desta investigação:
  - o Gabinete de Apoio à Investigação Científica da FMUL
  - o Gabinete de Apoio à Investigação do CHLN
  - o Sociedade Portuguesa de Neurorradiologia
  - o Fundação Luso-Americana para o Desenvolvimento
  - o Fundação Calouste Gulbenkian
  - o Codman – Johnson&Johnson
  - o International Neuromodulation Society
  - o Sepp Poisel Intitut für Anatomie
  
- À minha família e amigos, a quem subtraí longas horas de convívio, estarei sempre grata pela inesgotável compreensão e afeto.

## RESUMO

O Núcleo Accumbens Humano (Acc) é a principal estrutura do Estriado Ventral. Constitui uma interface límbico-motora e tem um papel central nos circuitos de recompensa cerebral. Cumpre funções emocionais, motivacionais e psicomotoras, estando envolvido em diversas patologias neuropsiquiátricas. Este núcleo, bem caracterizado nos animais de experiência, não tem os seus limites, relações anatómicas e significado funcional bem estabelecidos na espécie humana. Contudo, tornou-se um alvo para a estimulação cerebral profunda (ECP) no tratamento de algumas doenças psiquiátricas, refratárias ao tratamento médico. O desenvolvimento e refinamento destas técnicas neurocirúrgicas depende de uma investigação rigorosa e abrangente da anatomia e características imagiológicas do Acc.

O presente estudo estabeleceu que o Acc representa, na nossa espécie, uma entidade morfológica independente. Registou a sua conformação e tamanho médios, determinou as suas coordenadas estereotáxicas e assim, a sua localização no cérebro humano. Recorrendo a estes dados, foi construído um modelo tridimensional, definindo um alvo preciso para a ECP. O estudo anatómico foi complementado com uma análise histológica e imunohistoquímica, estabelecendo a localização preferencial dos receptores dopaminérgicos no segmento posterior do núcleo. Foi também identificada uma extensão subcomissural do Acc, contígua com os Núcleos da Estria Terminal, descrita pela primeira vez e cuja existência tinha sido anteriormente sugerida por estudos clínicos de ECP.

A caracterização estrutural, funcional e de conectividade por Ressonância Magnética (RM) de alto campo e técnicas avançadas de Tensores de Difusão/Tratografia, permitiu selecionar e otimizar as ponderações de RM para uma melhor individualização do Acc *in vivo*, bem como registar a sua subdivisão em duas regiões distintas.

Os resultados de todos estes estudos foram integrados num sistema de neuronavegação, permitindo estabelecer, de forma rigorosa e segura, o alvo e trajetórias para a ECP no tratamento com sucesso de um caso de toxicod dependência refratária.



## ABSTRACT

The Nucleus Accumbens (Acc) is the main structure of the ventral striatum, being responsible for emotional, motivational and psychomotor functions and is frequently disturbed in neuropsychiatric disorders. It acts as a motor-limbic interface and is at the center of the cerebral-rewarding-circuits. This nucleus has been characterized in research animals, however its limits, anatomical relationships and functional significance, have not yet been established rigorously in humans. Nevertheless, it has become an important target for deep brain stimulation (DBS) for the treatment of some psychiatric disorders, when refractory to medical treatment. The development and refinement of such neurosurgical techniques depends on a rigorous and extensive investigation of the Acc anatomy and imaging characteristics.

This research first established that the Acc represents a distinguishable morphological entity in humans, registered its average size, shape and stereotactic coordinates, which determine its spatial location in the brain. Using this data, a three-dimensional model of the nucleus was created, defining a precise target for use in DBS. The anatomical study was complemented with a histological and immunohistochemical analysis, establishing the preferred location of dopamine receptors in the posterior part of the nucleus. It also revealed a subcommissural extension of the Acc, continuous with the bed-nucleus of stria terminalis, not previously identified, the existence of which had already been suggested by clinical studies of brain stimulation.

A structural, functional and connectivity characterization of the Acc was performed, using high-field MRI and Diffusion-Tensor-Imaging/Tractography. We've identified the optimal sequences for the precise individualization of the Acc, *in vivo* and were able to establish a subdivision of this nucleus.

The sum of these results was integrated in a neuronavigation system, allowing a precise and safe determination of the target and optimal trajectories in the successful treatment of a relapsing drug addict patient.



## ABREVIATURAS

Acc – Núcleo Accumbens

AChE – Acetilcolinesterase

ATV – Área Tegmental Ventral

BNST – Núcleos da Estria Terminal (*Bed Nucleus of the Stria Terminalis*)

CA – Comissura Branca Anterior

CB – Calbindina D28K

CCK - Colecistoquinina

ChAT – Colina Acetiltransferase

CHLN – Centro Hospitalar Lisboa Norte

CI – Cápsula Interna

CR – Calretinina

DA – Dopamina

DTI – Imagiologia por tensores de difusão (*Diffusion Tensor Imaging*)

ECP – Estimulação Cerebral Profunda

FMUL – Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

fMRI – Ressonância Magnética Funcional (*Functional Magnetic Resonance Imaging*)

GABA – Ácido gama-aminobutírico

GAPIC – Gabinete de Apoio à Investigação Científica

IR – Inversão Recuperação (*Inversion Recovery*)

LAMP – Proteína de Membrana associada ao Sistema Límbico (*Limbic System associated membrane protein*)

NBM – Núcleo Basal de Meynert

PET – Tomografia por Emissão de Positrões (*Positrons Emission Tomography*)

POC – Perturbação Obsessiva-Compulsiva

RM – Ressonância Magnética

SI – Substância Inominada

SN – Substância Negra (*Substantia Nigra*)

STIR – Short tau inversion recovery

SP – Substância P

T – Tesla

TC – Tomografia Computorizada

VIP – Péptido Vasoativo Intestinal (*Vasoactive Intestinal Peptide*)

3-D - Tridimensional

# ÍNDICE

NÚCLEO ACCUMBENS HUMANO – DA ANATOMIA À IMAGIOLOGIA E CLÍNICA .....	19
INTRODUÇÃO.....	23
O Núcleo Accumbens, a Anatomia do Prosencéfalo Basal e da Substância Inominada .....	25
O Núcleo Accumbens, o Sistema Estriatopalidal Ventral e os Circuitos de Reentrada Córtico-Subcorticais.....	27
O Núcleo Accumbens e a dicotomia <i>core/shell</i> .....	30
O Núcleo Accumbens no centro dos Circuitos Cerebrais de Recompensa.....	34
Anatomia do Acc e estudos <i>post-mortem</i> em humanos.....	35
Estudos imagiológicos.....	37
O Núcleo Accumbens como substrato anatômico em doenças neuropsiquiátricas e comportamentos de dependência .....	38
Psicocirurgia e o Núcleo Accumbens como Alvo Neurocirúrgico.....	44
Bibliografia .....	47
SÍNTESE .....	57
OBJETIVOS .....	61
RESULTADOS .....	65
Trabalho I.....	69
Trabalho II.....	81
Trabalho III.....	95
Trabalho IV .....	109
“DBS for Refractory Cocaine Dependence – 2 years follow-up of the first treated patient” .....	125
DISCUSSÃO GERAL.....	129
População Estudada e Métodos Utilizados .....	131
Identificação, delimitação e localização anatômica do Acc.....	133
Dimensões do Acc .....	135
Coordenadas Estereotáxicas e Modelo 3-D .....	136
A dicotomia <i>core/shell</i> .....	137
Estudo Imagiológico do Acc humano - <i>post-mortem</i> e <i>in-vivo</i> - em RM3T .....	139
Da Anatomia, à Imagiologia e Clínica.....	142
Bibliografia .....	143
CONCLUSÃO.....	149



## NÚCLEO ACCUMBENS HUMANO – DA ANATOMIA À IMAGIOLOGIA E CLÍNICA

O objeto de estudo desta Tese de Doutorado é o Núcleo Accumbens Humano (Acc). O conjunto de trabalhos conducentes à sua realização visa dar resposta a várias questões científicas relevantes: determinar a natureza, localização e importância funcional desta estrutura do cérebro humano, componente relevante do Prosencéfalo Basal, mas raramente mencionada nos livros de texto de Anatomia Humana e que não mereceu, ainda, uma designação própria na Nomina Anatomica de Língua Portuguesa.

Esta estrutura cerebral foi bem caracterizada na investigação do cérebro de animais, como o rato e o chimpanzé, mas os seus limites e relações anatómicas, bem como a sua importância funcional, permaneceram por estabelecer de forma rigorosa no Homem. Até há pouco, sabia-se apenas que os seus limites se esbatiam com os do Estriado Dorsal, Hipotálamo Anterior e formações Límbicas. Mais recentemente, verificou-se que o Acc está envolvido nos denominados circuitos cerebrais de recompensa. Esta rede reúne vários núcleos e vias neuronais responsáveis por importantes funções emocionais e psicomotoras e está também envolvida nos mecanismos de motivação e dependência. Entre estas estruturas, o Acc é frequentemente designado o “centro do prazer”.

Apesar do desconhecimento e indefinição anatómica e funcional do Acc humano, este núcleo tornou-se, na última década, um importante alvo para procedimentos neurocirúrgicos, mais precisamente para a estimulação cerebral profunda (ECP). Esta técnica cirúrgica, utilizada pela primeira vez em 1987 para tratar a doença de Parkinson, consiste na colocação de elétrodos no parênquima cerebral profundo, conectados a um aparelho de estimulação elétrica semelhante a um *pacemaker*. Os bons resultados obtidos no tratamento desta patologia e o facto de ser uma técnica segura e reversível, levaram à sua expansão e ao desejo de tratar outras doenças afins. Mais recentemente, teve início o tratamento, por ECP, de perturbações neuropsiquiátricas resistentes à terapêutica médica, como em casos selecionados de Perturbação Obsessiva-Compulsiva (POC), Depressão Major e ansiedade severa. Nestes casos, o alvo de estimulação tem sido o Acc e regiões anatómicas vizinhas. Foram também publicados casos clínicos de estimulação do Acc em toxicodependentes e em doentes com Perturbações do Comportamento Alimentar.

Assim, uma vez que o Acc se tornou um importante alvo de estimulação, o refinamento e evolução destas técnicas depende em absoluto de uma aprofundada investigação

anatômica e imagiológica desta estrutura. A grande importância funcional e clínica que o Acc humano adquiriu, suscitou um enorme interesse científico pelo seu estudo, interesse este que me levou à realização de uma série de projetos de investigação sucessivos, que integram e compõem a presente Tese de Doutoramento intitulada “Núcleo Accumbens Humano – Da Anatomia à Imagiologia e Clínica”:

- os trabalhos preliminares foram realizados no Instituto de Anatomia da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL), com a colaboração de grupos de alunos e do Gabinete de Apoio à Investigação Científica da FMUL (GAPIC), visando identificar o Acc humano, traçar os seus limites e determinar as suas coordenadas tridimensionais (anatomia estereotáxica); este estudo serviu de base à apresentação da tese de Mestrado com o título “Estudo do Núcleo Accumbens Humano – identificação, localização e imagiologia”;
- posteriormente, a necessidade de melhor compreender a anatomia macroscópica e conformação do Acc, motivou um aprofundamento do estudo morfológico prévio, tendo sido criado um modelo tridimensional (3-D) do núcleo e definido um alvo preciso para utilização na estimulação cerebral profunda, aplicável aos atuais sistemas de cirurgia guiada por neuronavegação, em utilização nos blocos operatórios de Neurocirurgia;
- na sequência desta investigação, propusemo-nos realizar o mapeamento celular e funcional do núcleo, pela marcação dos seus principais recetores celulares. O estudo anatómico prévio foi então complementado por uma análise histológica e imunohistoquímica, estabelecendo a sua morfologia celular e a localização preferencial dos seus recetores dopaminérgicos. Este estudo permitiu determinar uma região de extensão do núcleo, posterior e inferior, não identificada anteriormente e cuja existência tinha sido sugerida por estudos clínicos de estimulação cerebral profunda;
- adicionalmente à investigação anatómica, histológica e imunohistoquímica, realizada em cérebros *post-mortem*, considerámos indispensável a caracterização estrutural, funcional e de conectividade do Acc *in vivo*, por estudo de Ressonância Magnética (RM) de alto campo - 3 Tesla (3T), com recurso a técnicas avançadas de Tensores de Difusão e Tractografia.

Os resultados obtidos nos estudos morfológicos e funcionais, realizados *in vitro* e *in vivo*, contribuíram para um estudo clínico, em curso, de estimulação do Acc no tratamento da toxicod dependência refratária, realçando o impacto deste núcleo nos mecanismos de dependência.

A tripla função de docente em Neuroanatomia, de investigadora e de Neurorradiologista clínica, que desempenho na FMUL e no Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN) desde há mais de uma década, determinou a evolução da presente Tese de Doutoramento. Representa um percurso de investigação que não corresponde ao padrão habitual de ultra-especialização e análise. É um trabalho de síntese, que pretende unir as chamadas ciências básicas, como a Anatomia e Histologia, às modernas técnicas de neuroimagem e à prática clínica.

Resulta da colaboração e incentivo do Professor Doutor António Gonçalves Ferreira, Diretor do Instituto de Anatomia da FMUL e tutor da presente tese, do Professor Doutor Jorge Guedes Campos, Diretor do Serviço de Imagiologia Neurológica do CHLN, cotutor deste trabalho, da participação dos Departamentos de Neurocirurgia e Psiquiatria, bem como da colaboração dos múltiplos alunos que participaram nos projetos do GAPIC da FMUL. Configura uma forma diferente de fazer investigação e pretende também demonstrar que uma atividade clínica intensa, com menor disponibilidade para o trabalho de laboratório, não é incompatível com uma contribuição científica relevante.



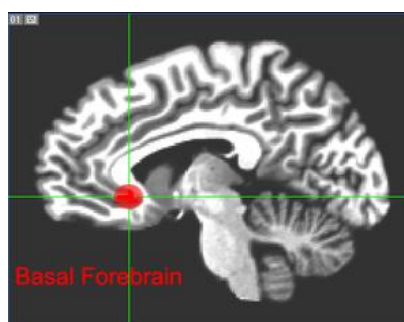
# INTRODUÇÃO



## O NÚCLEO ACCUMBENS, A ANATOMIA DO PROSENCÉFALO BASAL E DA SUBSTÂNCIA INOMINADA

O Núcleo Accumbens (Acc) é uma estrutura neuronal que pertence ao Prosencéfalo Basal e ao Sistema Límbico (Heimer *et al*, 2008; Zaborszky *et al*, 2012). Localiza-se na porção mais ventral dos núcleos da base, inferiormente ao braço anterior da Cápsula Interna (CI), na região onde a cabeça do Núcleo Caudado se une ao Putamen (Haber e Mc Farland, 1999).

Esta região, conjuntamente com o Tubérculo Olfativo, é também denominada Estriado Ventral, sendo o Acc considerado o seu principal constituinte (Haber e Mc Farland, 1999; Heimer, 2003a). O Acc é atualmente uma das estruturas límbicas mais estudadas no contexto das doenças neuropsiquiátricas, no entanto, para compreender este núcleo, onde está localizado e como se relaciona com outras estruturas anatómicas vizinhas, é necessário clarificar primeiro os conceitos de Prosencéfalo Basal, Substância Inominada (SI) e Sistema Estriatopalidal Ventral. O Prosencéfalo Basal compreende um conjunto de estruturas anatómicas localizadas na porção mais ventral e medial do hemisfério cerebral, junto à Comissura Branca (CA) e à Substância Perfurada Anterior (Heimer *et al*, 2008) (Fig.1).

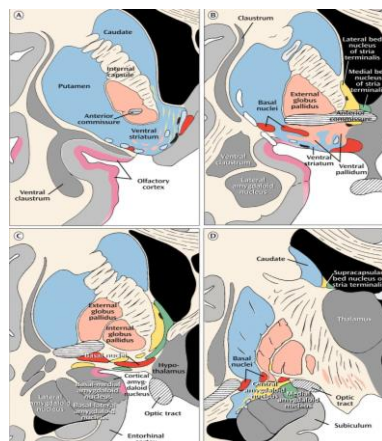


**Figura 1:** Prosencéfalo Humano Basal.

É composto por um grupo heterogêneo de células, com diferentes neurotransmissores e integra múltiplas vias aferentes e eferentes (Zaborszky *et al*, 2012). Está envolvido na ativação cortical, memória, atenção, em processos emocionais e motivacionais. Estes últimos estão frequentemente alterados em patologias neuropsiquiátricas como nas doenças de Alzheimer e de Parkinson, na depressão, esquizofrenia, perturbação obsessiva-compulsiva (POC) e também nos comportamentos de adição (Heimer, 2003b).

A organização das estruturas que fazem parte do Prosencéfalo Basal varia na literatura de acordo com os autores, destacando-se como seus principais constituintes: a região do Septo (que inclui o Septo Pelúcido, os Núcleos Septais, a Fita Diagonal de Broca e os

Núcleos da Estria Terminal - BNST), o Acc, a SI e a Amígdala (Heimer, 2000; Heimer *et al*, 2008; Zaborszky *et al*, 2012) (Fig. 2).



**Figura 2:** Prosencéfalo Humano Basal em cortes coronais (Heimer, 2000).

De entre estas estruturas, a SI tem sido objeto de uma especial atenção (Heimer *et al*, 1997). Durante mais de 200 anos, cientistas têm tentado esclarecer a anatomia desta área, com o objetivo de melhor explicar a sintomatologia associada aos referidos distúrbios neuropsiquiátricos. Considerando o sofrimento humano e os custos socioeconómicos decorrentes destas patologias, tornou-se urgente compreender a base neuroanatômica e funcional das referidas doenças, de modo a desenvolver novas terapêuticas farmacológicas e cirúrgicas (Groeneweger *et al*, 1996, Heimer *et al*, 1997).

O termo substância inominada – *Substantia Innominata* - é geralmente associado a Reichert, uma vez que este autor, no seu atlas do cérebro humano de 1859, deixou anónima uma área cerebral localizada inferiormente ao ramo temporal da Comissura Anterior (Reichert, 1859; Heimer *et al*, 1997). No entanto, em 1809, o anatomista Alemão Johann C. Reil tinha já incluído esta região na então denominada “Die Ungennante Marksubstanz”, substância não identificada (Reil, 1809; Heimer *et al*, 1997).

Surgiram posteriormente, ao longo dos anos, distintas definições dos limites e estruturas que compõem a SI; no seu conjunto, descrevem uma formação nervosa de conformação ambígua e limites anatómicos mal definidos. Estes estudos basearam-se em informações incompletas e por vezes contraditórias (Haber e Mc Farland, 1999; Heimer, 2003a,b). É definida frequentemente como parte do Prosencéfalo Mediobasal e localizada entre: o Tubérculo Olfativo e o ramo horizontal da Fita Diagonal de Broca, ventralmente; a Comissura Anterior e o Globo Pálido, dorsalmente; o Septo e a Área Pré-óptica, medialmente; e o Corpo Amigdalino, lateralmente (Heimer *et al*, 1997). Os limites anterior e posterior são ainda mais imprecisos, estendendo-se da substância branca do Córtex Orbitário e Acc, anteriormente, ao Núcleo Basal de Meynert (NBM), posteriormente. Este

último núcleo é muito proeminente no primata, sendo também, por vezes, inapropriadamente designado Substância Inominada (Heimer *et al*, 1997).

Nas últimas três décadas, com o desenvolvimento de novas técnicas anatómicas, imunohistoquímicas e imagiológicas, os investigadores fundamentais e clínicos focaram a sua atenção na referida SI, descrevendo-a e sistematizando-a, pelo que esta denominação, de carácter indefinido, se tornou um anacronismo (Heimer *et al*, 1997; Heimer, 2003b).

A porção anterior da SI encontra-se em continuidade com a extensão ventral do Estriado e Globo Pálido. Estes são mais extensos do que previamente se pensava e alcançam a base do cérebro, constituindo a porção anterior, inferior e subcomissural da SI. No seu conjunto, o Estriado e o Pálido ventrais formam o denominado Sistema Estriatopalidal Ventral, de que faz parte o Acc (de Olmos e Heimer, 1999; Heimer, 2000).

A porção mais posterior da SI, também designada sublenticular, é constituída por dois sistemas neuronais: um conjunto denso de neurónios colinérgicos hiper cromáticos conhecido como NBM; e as extensões subpalidais dos Núcleos Centromediais da Amígdala, que se dirigem medialmente para os Núcleos da Estria Terminal, localizados no Septo, também conhecidas por Extensões da Amígdala (*Extended Amygdala*) (de Olmos e Heimer, 1999; Heimer, 2000).

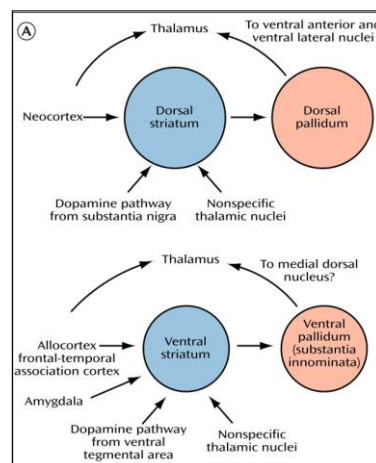
Assim, os principais componentes da anatomia da Substância Inominada, designação entretanto abandonada, são o Sistema Estriatopalidal Ventral, as Extensões da Amígdala e o Núcleo Basal de Meynert (de Olmos e Heimer, 1999; Heimer, 2000).

## **O NÚCLEO ACCUMBENS, O SISTEMA ESTRIATOPALIDAL VENTRAL E OS CIRCUITOS DE REENTRADA CÓRTICO-SUBCORTICAIS**

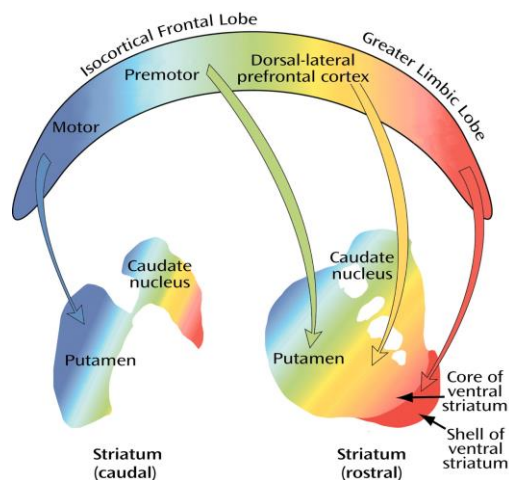
Os conceitos de Sistema Estriatopalidal Ventral e Extensões da Amígdala, descritos em 1975 por Heimer e Wilson, sistematizaram a organização do Prosencéfalo Basal e constituem uma nova base anatómica para o estudo das doenças neuropsiquiátricas (Heimer e Wilson, 1975; Heimer, 2003a). Anteriormente, era amplamente aceite que estruturas do Sistema Límbico (Alocórtex), como o Córtex Olfativo, o Hipocampo e a Amígdala, estariam conectadas ao Hipotálamo Anterior, que por ser um importante centro endócrino, autonómico e somato-motor, desempenha um papel fundamental na expressão das emoções. Ao contrário do Alocórtex, as estruturas do Isocórtex, tais como o Córtex Motor e Sensitivo, estariam conectadas aos núcleos da base. Esta dicotomia

“Sistema Límbico Vs núcleos da base” persistiu durante muitos anos (Heimer e Wilson, 1975; Heimer, 2003a). O Sistema Estriatopálidal Ventral foi pela primeira vez descrito quando se descobriu que o Hipocampo e a Amígdala se projetavam, não para o hipotálamo anterior, como se pensava, mas para o Estriado Ventral, do qual faz parte o Acc (Heimer e Wilson, 1975). Para esta descoberta, foi determinante o desenvolvimento das técnicas de lesão axonal retrógrada e de impregnação pela prata, desenvolvidas na segunda metade do séc. XX por Fink-Heimer e de Olmos (Fink e Heimer, 1967, de Olmos, 1969). De acordo com este novo conceito, todo o Córtex Cerebral, incluindo o Alocórtex, está relacionado com os circuitos dos núcleos da base.

Os núcleos da base integram vários circuitos neuronais córtico-subcorticais, que se originam em diferentes áreas corticais, fazem sinapse nos núcleos da base e posteriormente nos núcleos do Tálamo, terminando novamente nas áreas corticais de origem (Kopell e Greenberg, 2008). Estes circuitos são denominados Circuitos de Reentrada Córtico-Estriato-Pálido-Tálamo-Corticais. Alexander e colaboradores determinaram a existência de cinco circuitos de reentrada paralelos, com diferentes funções: circuito motor, oculomotor, executivo e dois circuitos emotivo-motivacionais (Alexander *et al*, 1986; Alexander *et al*, 1990). No caso específico do Estriado Ventral e do Acc, o circuito de reentrada envolve o Núcleo Dorsomedial do Tálamo e o Córtex Pré-Frontal e não, como se pensava anteriormente, os Núcleos Ventral Anterior e Ventral Lateral do Tálamo e o Córtex Pré-Motor, característicos do sistema Estriatopálidal Dorsal (Alexander *et al*, 1986; Alexander *et al*, 1990; Haber e Mc Farland, 1999; Heimer, 2003a; Kopell e Greenberg, 2008) (Fig. 3 e 4).



**Figura 3:** Circuitos de reentrada corticosubcorticais (Heimer , 2003a).



**Figura 4:** Conexões aferentes do Estriado Ventral e Estriado Dorsal (Haber e Mc Farland, 1999).

O Acc foi pela primeira vez associado a processos motivacionais no início do século passado, quando Herrick sugeriu que estaria envolvido na locomoção e alimentação (Herrick, 1926).

Após os trabalhos de Arvid Carlsson, laureado em 2000 com o Prémio Nobel da Medicina, o Acc ganhou notoriedade e interesse como substrato anatómico das doenças neuropsiquiátricas. Em 1957, Carlsson demonstrou que a Dopamina (DA) era um neurotransmissor e que as suas concentrações mais elevadas se localizavam nos núcleos da base e no Acc (Carlsson, 1993). Os seus trabalhos constituíram a base da hipótese dopaminérgica da esquizofrenia e contribuíram também para o desenvolvimento da terapêutica farmacológica da Doença de Parkinson. A inibição da função central da Dopamina é uma propriedade comum a muitas drogas antipsicóticas e também a causa dos seus efeitos secundários no Sistema Motor Extrapiramidal (Carlsson, 1993). Mogenson e Wu demonstraram que manipulações farmacológicas e eletrofisiológicas da Dopamina no Acc inibiam ou estimulavam os comportamentos alimentares (Mogenson e Wu, 1982).

Outro motivo para a crescente popularidade do Acc, foi o desenvolvimento do conceito de interface límbico-motora, também defendido por Mogenson em 1980 (Mogenson *et al*, 1980). Segundo este modelo, é por intermédio do Acc que os processos límbicos acedem ao sistema motor, transformando a emoção em ação. O Acc recebe, assim, múltiplas aferências do Sistema Límbico, sobretudo do Hipocampo e da Amígdala. Os estudos realizados no roedor demonstraram que o Acc se projeta para o Globo Pálido e que este, por sua vez, tem ligações proeminentes com os núcleos motores do Tálamo e assim, com o Córtex Motor (Mogenson *et al*, 1980).

## O NÚCLEO ACCUMBENS E A DICOTOMIA *CORE/SHELL*

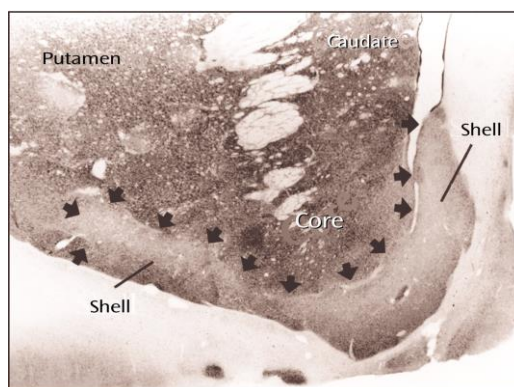
O Neurologista e Psiquiatra Theodor Meynert, em 1872, foi o primeiro autor a reconhecer, na proximidade do polo frontal do Núcleo Caudado, uma zona distinta que denominou *nucleus septi* (Meynert, 1872); Ziehen, em 1908, descreveu esta estrutura em marsupiais e chamou-lhe *nucleus Accumbens* (Ziehen, 1908). Kappers e Theunissen denominaram-no *nucleus accumbens septi* (contra o septo) (Kappers e Theunissen, 1908); Kodama (1926) e Brockhaus (1942) descreveram duas porções distintas no Acc: uma medial, contendo as chamadas Ilhas de Calleja, previamente descritas em 1893 e relacionadas com os centros olfativos; e outra lateral, denominada *Fundus Striati*, estruturalmente similar ao restante estriado (Kodama, 1926, Brockhaus, 1942). O *Fundus Striati* corresponde aproximadamente ao conceito de Estriado Ventral, proposto mais tarde por Heimer e Wilson (1975) e que representa as extensões ventrais dos núcleos da base, já descritas previamente, na região do Tubérculo Olfativo (Heimer e Wilson, 1975).

Atualmente, o Acc é descrito como a principal estrutura do Estriado Ventral, ocupando uma grande porção do Prosencéfalo Basal, anterior à Comissura Branca Anterior (Sturm *et al*, 2003). Está localizado inferiormente ao braço anterior da Cápsula Interna, lateralmente à Fita Diagonal de Broca e à área subcalosa do Córtex Orbitofrontal e medialmente ao Claustro e ao Córtex Olfativo Primário. Não é possível destringer, de forma clara, o Acc das extensões ventrais vizinhas do Corpo Estriado, confundindo-se o seu limite dorsal, na porção lateral, com o Putamen e na medial, com a cabeça do Núcleo Caudado (Sturm *et al*, 2003). Existe assim uma transição gradual entre o estriado ventral, inervado pelo Sistema Límbico e o Estriado Dorsal, inervado por áreas sensório-motoras (Voorn *et al*, 2004; Basar *et al*, 2010). Verifica-se também uma transição gradual do limite posterior do Acc para os BNST. Heimer e colaboradores defendem mesmo que a porção mais caudal e medial do Acc constitui um prolongamento anterior das Extensões da Amígdala, atendendo às semelhanças de ambas as estruturas e suas conexões com os BNST. (Alheid e Heimer, 1988, Heimer e Van Hoesen, 2006).

Após ter sido estabelecida a natureza estriatal do Acc, a hipótese de uma possível organização em diferentes compartimentos, motivou múltiplos estudos de marcação de recetores e determinação de vias anterógradas e retrógradas.

Em 1985, Zaborszky e colaboradores foram os primeiros a verificar que o Acc do rato podia ser subdividido morfológicamente em duas regiões, uma central, denominada *core* e outra periférica, designada *shell*. Estes estudos basearam-se na diferente imunorreatividade destas áreas à Colecistoquinina (CKK) (Zaborszky *et al*, 1985). A divisão numa região periférica, medioventrolateral e noutra central e dorsal, foi também

posteriormente estabelecida, tendo por base distintas características histoquímicas e funcionais. A descoberta desta segmentação desencadeou um grande interesse no estudo do seu envolvimento no processamento das respostas de adaptação motora e motivacional. Esta dicotomia *core/shell* foi claramente estabelecida nos roedores, mas mal caracterizada no homem (Zahm e Brog, 1992, Zahm, 1999). Analisando a bibliografia publicada, verifica-se que o seu substrato morfológico e limites anatómicos estão descritos de forma pouco sistematizada na nossa espécie. Alguns autores defendem que a porção mais anterior do Acc constitui a referida *shell*, classificando-a outros, como uma zona de transição ou ainda, como uma terceira área independente, denominada pólo rostral. É contudo consensual que pelo menos nos  $\frac{3}{4}$  caudais do Acc do rato, o *core* é rodeado, na sua porção ventromedial, pela *shell* (Jongen-Rêlo *et al*, 1994). Esta suborganização do núcleo do roedor tem sido aplicada, por extrapolação, aos primatas, incluindo os humanos (Meredith *et al*, 1996) (Fig. 5). No entanto, Ikemoto, nos seus estudos realizados em primata, não reconhece uma divisão entre *core* e *shell*. Propõe então que o Acc se divida em três compartimentos: dorsolateral, medial e ventral (Ikemoto, 2007).



**Figura 5:** Core e Shell do Acc de Primata (Meredith *et al*, 1996).

O *core* do Acc é semelhante ao Caudado-Putamen, com os quais se funde em continuidade, tendo um papel importante nos processos de desencadeamento do movimento. A *shell*, também semelhante ao estriado, tem no entanto conexões e características histoquímicas atípicas numa estrutura dessa natureza. Tal como o estriado, conecta-se aos núcleos da base, mas adicionalmente, apresenta semelhanças com as Extensões da Amígdala, tanto do ponto de vista neuroquímico, como pelas suas projeções para o Hipotálamo Lateral, BNST, Amígdala e Área Tegmental Ventral do Mesencéfalo. Está menos envolvida no controlo motor e mais ligada a fatores precursores da função motora, como a motivação. Desta forma, a *shell* está sobretudo relacionada com o Sistema Límbico, enquanto o *core* se encontra associado ao Sistema Motor Extrapiramidal (Fernández-Espejo, 2000; Sturm *et al*, 2003).

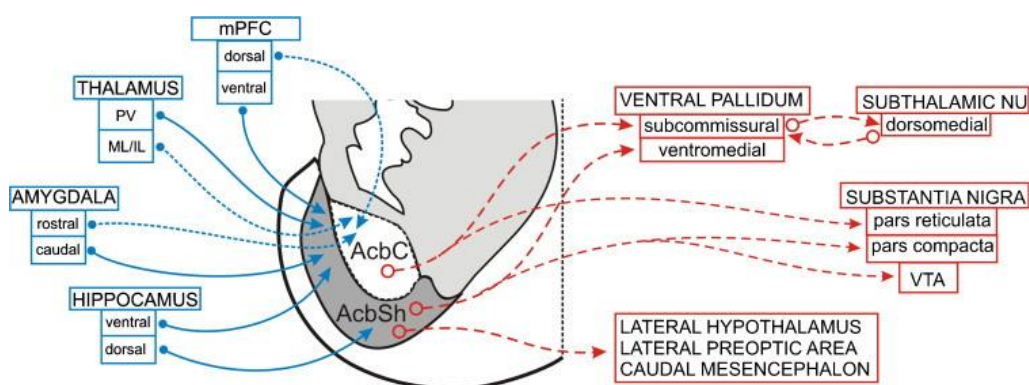
O fluxo de informação no interior do Acc distribui-se maioritariamente de forma centrípeta, ou seja, da *shell* para o *core* (Sturm *et al*, 2003). Pode afirmar-se assim, que a linha que divide o Estriado Ventral do Estriado Dorsal está, aparentemente, localizada entre o *core* e a *shell* e não entre o Acc e o restante estriado.

A *shell* é constituída por células grandes e dispersas, o *core* é composto por células pequenas e agregadas (Brauer *et al*, 2000). Contrariamente a estas observações, outros autores descrevem a *shell* com neurónios mais pequenos, dendrites mais finas e em menor número do que no *core* (Meredith *et al*, 1992; Zahm, 1999). Do ponto de vista neuroquímico, existe uma maior representatividade de substâncias neuroativas na *shell* do que no *core*. A *shell* é caracterizada por concentrações elevadas de recetores opióides, serotoninérgicos 5HT4 e dopaminérgicos D1 e D3, sendo um alvo preferencial de drogas antipsicóticas, opióides e antidepressivas (O'Donnell e Grace, 1995; Voorn P *et al*, 1996; Zahm, 1999). A *shell* tem também uma distribuição mais densa de Acetilcolinesterase (AChE), Angiotensina II, Vasopressina e Oxitocina. É mais rica em neuropéptidos como o Péptido Vasoativo Intestinal (VIP), CCK, as encefalinas, Neurotensina e a Substância P, do que outras regiões do Estriado Ventral. Apresenta ainda imunorreatividade para a Calretinina (CR) e Tirosina Hidroxilase (Zahm, 1999; Brauer *et al*, 2000; Riedel *et al*, 2002). Estas características aplicam-se também às Extensões da Amígdala, revelando uma semelhança entre estas duas estruturas anatómicas.

Substâncias como a Calbindina d28k (CB) e os recetores GABA A, são mais representativas do *core* do que da *shell* (Meredith *et al*, 1996, Heimer, 2003b). A proteína de ligação de cálcio, Calbindina d28k, é o marcador mais reconhecido, em diferentes espécies animais, para a distinção entre *core* e *shell* (Zahm e Brog, 1992; Jongen-Rêlo *et al*, 1994).

A dicotomia *core/shell* não se limita às suas características neuroquímicas, decorre também das distintas conexões, aferentes e eferentes, com diferentes áreas cerebrais. O Acc recebe, como principais aferentes, neurónios glutamatérgicos provenientes do córtex cerebral (Córtex Pré-Frontal, Córtex Orbitofrontal medial, Cíngulo Anterior e Parahipocampo), bem como vias excitatórias do Tálamo, Amígdala e Hipocampo; recebe também projeções inibitórias GABAérgicas provenientes do Pálido Ventral e, por último, aferências dopaminérgicas da Área Tegmental Ventral (ATV) do Mesencéfalo, porção medial da Substância Negra (SN) *pars compacta* e Serotonina dos Núcleos Dorsais da Rafe. As eferências do Acc, maioritariamente GABAérgicas, dirigem-se preferencialmente para o Pálido Ventral, para a SN, Mesencéfalo e Hipotálamo (Groeneweger *et al*, 1996; Groeneweger e Trimble, 2007; Basar *et al*, 2010).

A Figura 6 sistematiza as diferentes aferências e eferências do Acc, no *core* e *shell*. A maioria das áreas cerebrais mencionadas previamente – Córtex Pré-Frontal, Amígdala e Tálamo - envia projeções, simultaneamente para o *core* e *shell*, embora com origem em diferentes subdivisões. Por exemplo, o *core* recebe aferências da porção dorsal do Córtex Pré-Frontal e a *shell* da sua porção ventral. O mesmo se verifica relativamente às eferências. O *core* e a *shell* enviam, ambos, impulsos para o Pálido Ventral e SN, mas o *core* projeta-se preferencialmente na porção subcomissural do Pálido e SN *pars reticulata*, enquanto a *shell* envia eferências para a porção ventromedial do Pálido e SN *pars compacta*. A *shell* distingue-se também do *core* pelas aferências do Hipocampo e eferências para a ATV, Área Pré-Óptica, Hipotálamo Lateral e Núcleo Pedúnculo-pôntico do Mesencéfalo. A *shell* recebe importantes aferências dopaminérgicas e serotoninérgicas, apresentando ainda, na porção caudomedial, uma significativa inervação noradrenérgica, ausente no restante estriado (Groeneweger *et al*, 1996; Groeneweger e Trimble, 2007; Basar *et al*, 2010).



**Figura 6:** Aferências e eferências do Acc - *core* e *shell* (Basar *et al*, 2010).

Considerando as aferências do Acc, este núcleo pode assim ser considerado um local de integração de impulsos com teor emocional (Amígdala), informação contextual (Hipocampo) e motivacional (aferentes dopaminérgicos), estado de vigília (Tálamo) e informações de natureza executiva e cognitiva (Córtex Pré-Frontal). As eferências conectam-no com as áreas cerebrais envolvidas nas funções básicas de alimentação e hidratação (Hipotálamo Lateral), comportamento motivacional (neurónios dopaminérgicos da ATV e SN), comportamento locomotor (Mesencéfalo caudal), funções executivas e cognitivas (Córtex Pré-Frontal, via núcleos mediais do Tálamo). Foram estas múltiplas conexões que motivaram Mogenson a propor o conceito do Acc como interface límbico-motora (Mogenson *et al*, 1980; Groeneweger *et al*, 1996; Groeneweger e Trimble, 2007; Basar *et al*, 2010).

## O NÚCLEO ACCUMBENS NO CENTRO DOS CIRCUITOS CEREBRAIS DE RECOMPENSA

O Núcleo Accumbens é considerado a estrutura central dos circuitos cerebrais de recompensa, mediadores de comportamentos orientados para objetivos. Estes circuitos têm por base o sistema dopaminérgico mesocorticolímbico. Este tem origem na Área Tegmental Ventral (ATV) do Mesencéfalo e projeta os seus neurónios na região do Acc, Sistema Límbico e no Córtex Pré-Frontal, por intermédio do Feixe Prosencefálico Medial. As projeções dopaminérgicas para o Estriado Ventral têm origem nos neurónios do terço dorsal da SN *pars compacta* e nas regiões adjacentes da ATV (áreas A8 e A10) (Sturm *et al*, 2003; Ikemoto, 2007; Basar *et al*, 2010).

Pensa-se que a Dopamina (DA) atue como um modulador de atividade nos neurónios do Acc e que a sua libertação determine uma sensação de prazer. Este sistema responde a estímulos naturais como a comida, bebida, sexo ou a interação social, levando-nos a repetir comportamentos fundamentais para a conservação da nossa espécie. Por outro lado, responde também a estímulos artificiais, como as drogas (Nestler e Malenka, 2004; Ikemoto, 2007).

Esta noção do núcleo Accumbens como “centro do prazer” tem origem na segunda metade do século XX, quando James Olds e Peter Milner, estudando o efeito da estimulação elétrica na Formação Reticular em ratos, colocaram acidentalmente o elétrodo na região septal (Olds e Milner, 1954). A estimulação desta área, que incluía o Acc, induziu os roedores a pressionar repetidamente uma alavanca para obter estimulação da referida área, verificando-se um reforço positivo que os levou a repetir esse comportamento até à exaustão, abdicando mesmo da sua alimentação (Olds e Milner, 1954; Milner, 1991).

Existem várias teorias que pretendem relacionar a DA com a sensação de prazer e recompensa. Uma sugere que o aumento dos níveis de DA seja a causa direta da sensação de prazer. Outra defende que a DA funciona como fator facilitador da aprendizagem e que nos ajuda a recordar a causa do prazer. Outra ainda, apresenta a DA como um fator de incentivo, que nos motiva na procura da gratificação (Olds e Milner, 1954; Milner, 1991; Kandel *et al*, 2000; Ikemoto, 2007).

As alterações destes circuitos cerebrais de recompensa têm sido descritas em diversas patologias como a esquizofrenia, perturbação obsessiva-compulsiva, depressão, ansiedade e nos comportamentos aditivos (Heimer, 2003a,b). Os recetores dopaminérgicos são também o local de atuação de muitas drogas de abuso, como a cocaína, morfina, nicotina e as anfetaminas, que determinam um aumento dos níveis de DA no Acc, sobretudo na *shell* (Kalivas e Volkow, 2005). É também possível observar a

ativação do Acc, por intermédio de exames de Ressonância Magnética funcional (fMRI), em situações de recompensa associada a drogas, jogo ou incentivos monetários (Knutson e Cooper, 2005; Knutson e Gibbs, 2007; Knutson *et al*, 2008).

### **ANATOMIA DO ACC E ESTUDOS *POST-MORTEM* EM HUMANOS**

O Acc humano não se encontra totalmente definido do ponto de vista anatómico. A maioria dos trabalhos publicados é referente a outras espécies de mamíferos, nomeadamente a roedores. Nos humanos, os poucos trabalhos existentes, basearam-se em séries pequenas, usaram diferentes metodologias, difíceis de comparar entre si e obtiveram resultados frequentemente contraditórios. Muito poucos analisaram a anatomia tridimensional do núcleo ou foram realizados com vista a uma aplicação neurocirúrgica.

Segundo Lauer e Heinsen, mais de 400 publicações por ano lidam com o Acc; mas o seu substrato morfológico e limites anatómicos aparecem descritos de formas muito distintas (Lauer e Heinsen, 1996). Estes autores desenvolveram um estudo baseado numa técnica histológica (Nissl modificado) aplicada a cortes paralelos ao plano frontal, com vista a caracterizar o Acc humano e delinear os seus contornos. Verificaram que o núcleo apresentava algumas diferenças morfológicas ao longo do seu eixo antero-posterior, sendo, no seu polo anterior, celularmente mais denso e basófilo do que o Caudado/Putamen e dispersando-se, nos planos posteriores, em aglomerados de células. Descreveram ainda uma região, em topografia supracomissural, dorsal à Comissura Branca Anterior e contígua com os Núcleos da Estria Terminal. Identificaram também as denominadas *Insulae terminales*, previamente descritas por Sanides (1957), formando uma cobertura em torno do Acc, podendo corresponder à *shell* do Acc descrita e caracterizada neuroquimicamente no rato (Lauer e Heinsen, 1996).

Sanides, no seu artigo de 1957, deu particular atenção a uma característica morfológica do Estriado Ventral dos humanos, ou seja, aos grupos de pequenos neurónios que denominou *terminal islands* (Sanides, 1957). Mais tarde surgiu o termo alternativo de *interface islands* para este grupo de pequenas células, concentradas à periferia do Estriado Ventral, na fronteira das radiações do Corpo Caloso e porção vertical da Fita Diagonal de Broca, medialmente e da Cápsula Externa, ventro-lateralmente (Heimer, 2000). Estas *interface islands* foram também descritas noutras zonas do Estriado Ventral, ocasionalmente no Estriado Dorsal e em porções das Extensões da Amígdala (Sanides, 1957, Heimer, 2000).

Meyer e colaboradores estudaram a distribuição e morfologia dos neurónios das *interface islands* no Prosencéfalo Basal, em diferentes mamíferos, incluindo o homem. Verificaram

que representam uma zona de grande variabilidade no que respeita à morfologia, distribuição e tamanho dos respetivos neurónios (Meyer *et al*, 1989). Pouco se sabe sobre a função deste sistema tão proeminente e variável do Estriado Ventral, mas é apontado como podendo ser importante na fisiopatologia da Esquizofrenia, dado o seu potencial de modificação pós-natal e a sua grande densidade em recetores da DA (Voorn P *et al*, 1996; Gurevich *et al*, 1997; Suzuki *et al*, 1998).

O conhecimento da função e estrutura das subdivisões do Acc no cérebro do rato, motivaram a realização de estudos com vista a identificar estruturas semelhantes no cérebro humano.

A sugestão da divisão do Acc em *core* e *shell* no humano, foi obtida por Pieter Voorn e colaboradores, por intermédio de estudos imunohistoquímicos realizados em fatias de cérebro. Estes autores demonstraram uma elevada concentração de recetores opióides e de DA, D1 e D3, numa área equivalente à *shell* descrita no roedor e localizada na porção ventromedial do Acc humano (Voorn *et al*, 1994). Também Meredith descreveu uma subdivisão *core/shell* no Acc humano, baseando-se no contraste entre a imunorreatividade à CB do *core*, elevada, e da *shell*, reduzida (Meredith *et al*, 1996). O Acc foi também subdividido, com base na imunorreatividade seletiva à CR e CB, num setor medial e lateral, respetivamente (Morel *et al*, 2002).

Prensa e colaboradores efetuaram estudos mais completos da anatomia neuroquímica do Estriado Ventral humano. Nesses estudos foram aplicadas técnicas imunohistoquímicas a encéfalos de humanos normais e estudada a distribuição da CB, da Proteína de Membrana Associada ao Sistema Límbico (LAMP), Substância P (SP), CR, Colinaacetiltransferase (ChAT) e AChE, nos diferentes setores do Estriado Ventral, tendo sido dedicada especial atenção às propriedades químicas do *core* e da *shell*. Os autores não lograram estabelecer uma clara fronteira entre o Estriado Dorsal e Ventral ou uma subdivisão do Acc em *core* e *shell*, definindo apenas uma discreta diferenciação no segmento mediorostrocaudal. A *shell* exibiu uma intensa imunorreatividade à SP e à CR, mas reduzida à CB e à LAMP; o *core* revelou-se pouco reativo à SP e CR e apenas de forma moderada à LAMP e CB. Não se verificou uma diferença significativa, entre *core* e *shell*, relativamente aos marcadores colinérgicos. Estes resultados demonstraram a grande complexidade e heterogeneidade neuroquímica desta região do Estriado Ventral, quando comparada com o Estriado Dorsal (Prensa *et al*, 2000 e 2003).

Mais recentemente, outros autores identificaram ainda uma pequena área na porção caudal e medial do Acc humano, correspondendo à *shell* do roedor, com elevadas concentrações de Noradrenalina e Dopamina (Tong *et al*, 2006).

## ESTUDOS IMAGIOLÓGICOS

Várias estruturas nucleares subcorticais cerebrais, não obstante os recentes avanços nas técnicas de imagiologia encefálica, permanecem dificilmente visualizáveis *in vivo*. Os equipamentos disponíveis carecem de suficiente resolução espacial para a sua completa identificação e diferenciação das estruturas circundantes. O mesmo se verifica no que diz respeito ao Acc, cujos limites são difíceis de distinguir do Estriado Dorsal e BNST, contíguos. Por este motivo, a comparação de técnicas histológicas em tecido *post-mortem*, com os estudos imagiológicos no mesmo material e também *in vivo*, representam uma importante ferramenta de investigação em neurociências (Coffey, 2009; Alho *et al*, 2011).

Os estudos imagiológicos publicados que mencionam o Acc, baseiam-se em avaliações, *in vivo*, da volumetria do núcleo e foram realizados em condições patológicas específicas ou no decorrer de estudos funcionais (PET ou fMRI). Foram interpretados tendo por base a comparação dos parâmetros obtidos com os dados disponíveis nos atlas anatómicos publicados, raramente procedendo à validação anatómica dos dados obtidos por RM, realizada no mesmo material. Estes estudos foram também pouco pormenorizados na descrição dos limites e características imagiológicas do núcleo (Lauer *et al*, 2001; Brabec *et al*, 2003; Ballmaier *et al*, 2004; Mai *et al*, 2004; Aharon *et al*, 2006; Zaborszky *et al*, 2008).

Os trabalhos publicados por Mavridis e orientados especificamente para a anatomia e localização do Acc, apresentam algumas limitações: foram realizados num campo magnético de 1,5T, utilizando sequências convencionais T1 e T2 e basearam-se em cortes de 2mm de espessura (Mavridis *et al*, 2011). Atualmente, as intervenções de neurocirurgia funcional são realizadas com recurso a orientação por sistemas de neuronavegação, com imagens 3T e aquisições volumétricas de alta resolução, facilmente reconstruídas nos diferentes planos ortogonais.

É difícil a distinção, em RM, entre o Acc e o Estriado Dorsal, tornando-se ainda mais laboriosa a identificação de uma suborganização deste núcleo, em setores funcionais. Por esse motivo, foram já obtidos alguns estudos funcionais com recurso a técnicas avançadas de ressonância magnética - fMRI e tensores de difusão/tratografia – que necessitam, no entanto, de ser validados e ampliados (Aharon *et al*, 2006; Bari *et al*, 2012; Baliki *et al*, 2013).

## **O NÚCLEO ACCUMBENS COMO SUBSTRATO ANATÓMICO EM DOENÇAS NEUROPSIQUIÁTRICAS E COMPORTAMENTOS DE DEPENDÊNCIA**

O Acc, em particular a *shell* e as regiões adjacentes das Extensões da Amígdala, formam um contínuo prosencefálico e estabelecem circuitos neuronais específicos com o Córtex Pré-Frontal, Córtex Orbitofrontal e com as estruturas temporo-mesiais (Uncus, Hipocampo e Amígdala). Estas áreas corticais são precisamente aquelas que surgem envolvidas em patologias neuropsiquiátricas como a doença de Alzheimer e a Esquizofrenia (Hipocampo/Amígdala), a Perturbação Obsessiva-Compulsiva, a ansiedade severa e a Depressão Major (Córtex Orbitofrontal). As suas projeções para o Hipotálamo e Tronco Cerebral desencadeiam respostas endócrinas, autonómicas e somatomotoras, integradas nos comportamentos de natureza emocional e motivacional (Heimer, 2003a,b; Basar et al, 2010)

### ***Esquizofrenia***

A Esquizofrenia afecta cerca de 1% da população mundial, sendo ligeiramente mais frequente e severa no sexo masculino. Geralmente, inicia-se na adolescência e caracteriza-se por alterações dos processos cognitivos com repercussão no pensamento e comportamento emocional, alucinações, delírios, embotamento afetivo, perda de contacto com a realidade e consequente disfunção social crónica (Heimer, 2000; Kandel et al, 2000)

Embora a identificação das causas da Esquizofrenia seja um dos principais objetivos da investigação psiquiátrica, a sua etiologia permanece desconhecida. Vários estudos sugerem que esta patologia resulta de uma combinação de fatores genéticos e ambientais. Distintas anomalias estruturais e funcionais têm sido descritas, como a atrofia cortical e ectasia ventricular, bem como a perda de volume da Amígdala, do Hipocampo, do Córtex Pré-Frontal e do Tálamo, verificando-se também uma diminuição do metabolismo do Tálamo e do Córtex Pré-Frontal. Estes aspetos, no seu conjunto, sugerem que a Esquizofrenia possa resultar de um distúrbio no circuito Córtico-Estriato-Talâmico (Pakkenberg B, 1990 e 1992; Kandel et al, 2000; Thune e Pakkenberg, 2000; Pakkenberg et al, 2009).

A hipótese dopaminérgica da origem da Esquizofrenia, pela libertação excessiva de DA, é uma das teorias mais prevalentes e baseia-se na descoberta de que os agentes que diminuem a atividade da DA também reduzem os sinais e sintomas de psicose e que, inversamente, drogas que aumentem os níveis de DA, induzem episódios psicóticos (Carlsson, 1993; Baumeister e Francis, 2002) . Os estudos *post mortem* realizados em humanos, demonstraram um aumento dos níveis de DA, no Acc e Amígdala, nos

indivíduos esquizofrénicos. O Acc e o Estriado Ventral assumem assim uma especial relevância, dado constituírem uma região anatómica onde predominam terminais dopaminérgicos e recetores do tipo D2 (Guillin *et al*, 2007). Estudos realizados em animais, sugerem que o Acc é o local de ação de vários antipsicóticos. A maioria dos agentes antipsicóticos utilizados na prática clínica, também bloqueia os recetores dopaminérgicos no Sistema Límbico e gânglios da base. No entanto, não existe uma evidência direta de que a atividade excessiva da DA contribua, de facto, para a Esquizofrenia.

Daniel Weinberger (1995) postulou que vários sistemas dopaminérgicos estariam perturbados na Esquizofrenia. Verificar-se-ia um aumento da atividade do sistema mesolímbico e nigroestriado, com maior libertação de DA nos recetores D2, D3 e D4, responsável pelos sintomas positivos (comportamento paranoide e alucinações) e uma diminuição da atividade do sistema mesocortical no Córtex Pré-Frontal, que contribuiria para os sintomas negativos (isolamento social e embotamento afetivo). A atividade da via mesocortical no Córtex Pré-Frontal, fisiologicamente, inibe a via mesolímbica por *feedback* negativo e assim, o defeito primário da Esquizofrenia resultaria de uma diminuição desta atividade, com conseqüente hiperatividade da via mesolímbica. (Weinberger e Lipska, 1995)

Lauer e colaboradores realizaram um estudo baseado na volumetria *post-mortem* do Estriado humano e suas subdivisões (Putamen, Caudado e Acc), em cortes coronais seriados de hemisférios cerebrais de 9 esquizofrénicos e de 9 indivíduos-controlo. Verificaram um nítido aumento do volume relativo do Estriado, no grupo de doentes esquizofrénicos. Foi também efetuada uma estimativa do número de neurónios e células da glia no Estriado e suas subdivisões, tendo-se verificado um aumento significativo no número absoluto de neurónios no Caudado/Acc do hemisfério direito, no grupo com Esquizofrenia. Propuseram, então, que distúrbios no desenvolvimento cortical, com conseqüente diminuição da morte celular programada (apoptose), poderiam ser responsáveis pelo aumento do número absoluto de neurónios no Estriado destes doentes (Beckmann e Lauer , 1997; Lauer e Beckmann, 1997; Lauer *et al*, 2001).

Por outro lado, Pakkenberg contou o número total de neurónios e células da glia no Núcleo Mediodorsal do Tálamo e no Acc, em indivíduos normais e com Esquizofrenia, tendo verificado uma redução significativa neste segundo grupo (Pakkenberg, 1990, 1992).

***Perturbação Obsessiva-Compulsiva, Ansiedade e Espectro de Hollander***

Os distúrbios de ansiedade são as perturbações psiquiátricas mais comuns, identificadas em cerca de 10-30% da população mundial. A ansiedade, quando excessiva e persistente, deixa de constituir um mecanismo de adaptação, que contribui para o desenvolvimento pessoal, passando a representar um processo patológico, com manifestações subjetivas (sensação de medo e alerta) e objetivas (aumento da frequência cardíaca e da tensão arterial, tremor, sudação e desejo de fuga). Os distúrbios de ansiedade podem ser subdivididos em diferentes tipos, de acordo com as suas características clínicas e resposta à terapêutica psicofarmacológica. As categorias principais incluem a Perturbação de Pânico, Perturbação de Stress Pós-Traumático, Perturbação de Ansiedade Generalizada e a Perturbação Obsessiva-Compulsiva (POC) (Kandel *et al*, 2000).

A POC tem como aspeto predominante a existência de obsessões e compulsões. As obsessões são ideias, pensamentos, imagens ou impulsos intrusivos e persistentes que geralmente pertencem a uma de duas categorias: medos ou dúvidas. Para aliviar a ansiedade e diminuir o desconforto associado às obsessões, o doente é compelido (compulsões) a desenvolver atos repetitivos (rituais), que não consegue evitar, sob pena de aumentar a sua ansiedade; gera-se então um ciclo vicioso de obsessão-compulsão (Tass *et al*, 2003). As obsessões e compulsões são também partilhadas por muitas outras doenças do chamado Espectro Obsessivo-Compulsivo de Hollander, que integra, entre outros, as Perturbações do Comportamento Alimentar, Hipocondria, jogo patológico, Cleptomania, Síndrome de Tourette e a compulsão sexual. Estas patologias estão também, de certa forma, associadas aos sistemas de gratificação do cérebro e circuitos cerebrais de recompensa, uma vez que o pensamento obsessivo apenas é interrompido com o alívio proporcionado pelo cumprimento da compulsão, com a conseqüente redução da ansiedade. Todo este espectro partilha também comorbilidades, neurobiologia e formas de tratamento (Allen *et al*, 2003).

Considera-se que a POC traduza uma patologia dos núcleos da base. A cabeça do Núcleo Caudado e zonas adjacentes do Estriado Ventral, incluindo o Acc, bem como as vias que o conectam ao Córtex Pré-Frontal, Orbitofrontal e à Circunvolução do Cíngulo, parecem estar hiperativas nesta doença (Kandel *et al*, 2000). O Núcleo Caudado envia projeções GABAérgicas inibitórias para o Globo Pálido, que por sua vez emite projeções inibitórias para o Tálamo, que as projeta, por seu turno, no Córtex Orbitofrontal. A presença de vias inibitórias seriadas sugere a possibilidade de que, em caso de doença, este circuito permaneça desinibido e assim, com uma atividade reverberante.

Esta doença está ligada a níveis reduzidos de Serotonina e elevados de DA. Responde à terapia comportamental e farmacológica, sendo os inibidores seletivos da recaptção da Serotonina (SSRI's) a primeira linha de tratamento. De facto, verificou-se que a região do Estriado Ventral, especificamente a vertente ventromedial da cabeça do Núcleo Caudado e do Acc, é rica em Serotonina. Mais recentemente, estabeleceu-se também que estes doentes beneficiam de medicação com antipsicóticos antagonistas da DA. As lesões cirúrgicas das vias do Córtex Frontal para as estruturas subcorticais melhoram esta doença em casos medicamente intratáveis, como veremos mais adiante no capítulo da psicocirurgia. Por fim, após o tratamento, verifica-se em estudos imagiológicos funcionais (PET, fMRI), uma diminuição significativa da hiperatividade do Núcleo Caudado e do Córtex Pré-Frontal (Kandel *et al*, 2000; Saxena e Rauch, 2000; Menzies *et al*, 2008; Perani *et al*, 2008).

### **Depressão**

A Depressão Major é a causa mais comum de incapacidade na nossa sociedade, com uma prevalência de 5% na população em geral. Está associada a uma redução na qualidade de vida e mortalidade significativas. Noventa por cento dos suicídios estão relacionados com patologia psiquiátrica, sendo a depressão a causa mais comum. (Kandel *et al*, 2000; Torres e Lozano, 2008; Blomstedt *et al*, 2011).

São necessários diferentes sintomas para estabelecer um diagnóstico de Depressão, sendo obrigatória a falta de motivação para as tarefas diárias (anedonia), com pelo menos duas semanas de duração.

Estudos recentes mostraram que o Acc pode ter um papel importante na etiologia e fisiopatologia da Depressão. O desenvolvimento da anedonia tem sido atribuído a uma disfunção dos circuitos cerebrais de recompensa, nos quais o Acc tem um papel chave. Observou-se em modelos animais de Depressão e também em humanos, após o stress crónico ou na interrupção da ingestão de drogas de abuso, uma redução da atividade dopaminérgica no Acc (Shirayama e Chaki, 2006).

A maioria dos doentes com Depressão responde a uma combinação de psicoterapia e psicofármacos havendo, por vezes, recurso à eletroconvulsivoterapia em doentes com Depressão Major resistente à terapêutica médica máxima. Em casos muito selecionados de Depressão Major, e quando todas as terapêuticas convencionais falharam, os procedimentos neurocirúrgicos representam ainda uma última opção, como veremos adiante no capítulo de psicocirurgia.

### ***Os comportamentos de dependência***

O comportamento de adição a diferentes substâncias tem-se convertido num dos flagelos da sociedade moderna. Segundo a Organização Mundial de Saúde, atinge cerca de 4% da população mundial. Atualmente considerada por vários autores como uma “doença do cérebro”, a dependência de drogas é uma patologia com grandes custos para a sociedade, sendo uma importante causa de morbidade e mortalidade, perda de produtividade, incapacidade social e comportamentos autodestrutivos (Camí e Farré, 2003; Nestler e Malenka, 2004).

Habitualmente, denomina-se droga toda a substância natural ou sintética que origina comportamentos de dependência, ou seja, a necessidade imperiosa e compulsiva de voltar a consumir a substância, para sentir a gratificação que esta produz, isto é, a sensação de bem estar, prazer, euforia, alívio de tensão, que funciona como um reforço positivo do seu consumo. Com a administração repetida da substância, surge a habituação e a tolerância, situação em que a mesma quantidade de droga se torna sucessivamente insuficiente e menos gratificante; paralelamente à tolerância surge a dependência física e psíquica – necessidade e urgência de consumo da droga (*craving*) que, não sendo satisfeita, induz um grande sofrimento, a denominada síndrome de abstinência. Evitar a abstinência é a maior causa de procura da droga e de recaídas frequentes no seu consumo (Kandel *et al*, 2000; Camí e Farré, 2003; Nestler e Malenka, 2004).

À semelhança das patologias anteriores, as drogas atuam nos sistemas de gratificação do cérebro, adulterando estes circuitos e sistemas, desenvolvidos primordialmente no sentido de responder a reforços naturais. Os seres humanos descobriram, ao longo da sua história, que as drogas podem estimular este sistema artificialmente. A sua utilização crónica induz alterações na estrutura e função deste sistema de neurónios, que podem persistir anos após a cessação do consumo. Apesar de existirem várias drogas com distintas estruturas químicas e diferentes mecanismos de ação no organismo humano, está demonstrado que todas ativam, em última instância, de forma anormal, o Sistema Dopaminérgico Mesocorticolímbico. Vários estudos têm demonstrado que a inervação dopaminérgica do Acc está intimamente relacionada com os mecanismos de reforço e recompensa, bem como com a ação das drogas de abuso (Nestler, 2004). Estudos de microdiálise em animais, demonstraram também que as drogas aumentam preferencialmente a DA extracelular no Estriado Ventral, especialmente nos recetores D1 e D2 da *shell* do Acc. Ao atuar nos recetores D1 da *shell*, a DA participa do processo de condicionamento Pavloviano, reforçando os assim designados, comportamentos orientados por objetivos (Di Chiara *et al*, 2004; Corominas *et al*, 2007).

Um dos aspetos mais promissores no tratamento da dependência de drogas é a prevenção do *craving* e da recaída. Os estudos de neuroimagem em toxicodependentes de cocaína, demonstraram que a atividade metabólica do Córtex Pré-Frontal está associada ao *craving* (Volkow *et al*, 1999). Não obstante o envolvimento do Córtex Pré-Frontal em humanos, a maioria dos estudos em animais tem-se centrado no Acc, uma vez que este recebe a já referida projeção do Sistema Dopaminérgico Mesocorticolímbico da ATV (Fallon e Moore, 1978) e é uma estrutura crítica na aprendizagem e manutenção dos comportamentos orientados por objetivos, nomeadamente na procura de drogas (Koob e Swerdlow, 1988). Associada à ativação do sistema de recompensa existe também um aumento da DA na Amígdala, que reforça a associação de estímulos e perpetua o consumo (Stelten *et al*, 2008). McFarland e colaboradores demonstraram que a libertação de Glutamato no *core* do Acc, após a administração de um pulso de cocaína, induz o comportamento de procura de drogas, em ratos treinados para a autoadministração de cocaína. Este Glutamato tem origem nas aferências do Córtex Pré-Frontal, não se verificando a sua libertação por estímulos naturais, como a comida. Estes aspetos sugerem que a modulação farmacológica da libertação de Glutamato no Acc poderá constituir um alvo para o tratamento do *craving* (McFarland *et al*, 2003).

Estudos de imagiologia cerebral demonstraram uma correlação entre o aumento da DA extracelular no Estriado Ventral, induzido por drogas psicostimulantes e a referida sensação de prazer e euforia, corroborando o papel da DA no reforço do consumo de drogas. Estes efeitos de exposição às drogas no cérebro humano foram estudados por PET, com recurso a ligandos radioativos dos recetores D2, que competem com a DA endógena, tal como o C<sup>11</sup>-Raclopride (Volkow e Fowler, 2000; Drevets *et al*, 2001; Fowler *et al*, 2007). Os estudos de PET e fMRI demonstraram que, nos consumidores crónicos de diferentes tipos de drogas (cocaína, heroína, álcool, anfetaminas), também se verifica uma diminuição da normal atividade do Córtex Orbitofrontal (OFC) e na Circunvolução do Cíngulo. Esta redução de atividade está associada a uma diminuição da disponibilidade de recetores D2 no Estriado; este efeito pode persistir durante meses após os tratamentos de desintoxicação. Por outro lado, observa-se um aumento da ativação destas estruturas quando em contacto esporádico com a droga ou estímulos com ela relacionados. Esta ativação acompanha-se de um desejo do consumo da respetiva droga (Volkow e Fowler, 2000; Drevets *et al*, 2001; Boileau *et al*, 2003; Volkow *et al* 2004, 2007; Fowler *et al*, 2007).

A compreensão das bases moleculares e celulares do fenómeno de dependência permitirá extrapolar os conhecimentos do animal de experiência para o homem, permitindo desenvolver tratamentos mais eficazes e reforçar a prevenção da recaída.

O tratamento atual assenta numa intervenção interdisciplinar farmacológica, psicológica e social, útil em muitos casos, mas ainda com uma elevada taxa de insucesso.

## PSICOCIRURGIA E O NÚCLEO ACCUMBENS COMO ALVO NEUROCIRÚRGICO

O tratamento neurocirúrgico de distúrbios psiquiátricos, designado por Psicocirurgia, tem uma longa história envolvendo todas as neurociências, tão antiga quanto a própria história das doenças psiquiátricas (Lopes A *et al*, 2004; Mashour *et al*, 2005; Lapidus *et al*, 2013). A Leucotomia Pré-frontal, desenvolvida em 1935 por Egas Moniz foi motivada, segundo o próprio, pelo seguinte facto: “Certos doentes psiquiátricos, particularmente os que têm sintomas obsessivos, têm a sua vida mental circunscrita a um círculo limitado de pensamentos e assim, pela interrupção cirúrgica desses circuitos, os sintomas podem ser aliviados” (Moniz, 1948).

A Psicocirurgia, inicialmente baseada em procedimentos ablativos, com extensas lesões neuronais permanentes e irreversíveis, foi objeto de restrições generalizadas, indicações terapêuticas muito limitadas e sempre em último recurso.

No final dos anos 40, Leksell e Talairach, realizaram para o tratamento da POC, lesões de pequenas dimensões e localização muito precisa, com recurso às denominadas técnicas estereotáxicas (ex: capsulotomia anterior). A palavra estereotaxia resulta da contração dos termos gregos *stereos* (sólido, volume, espaço) e *taxis* (movimento, orientação, disposição, arranjo). Foi concebida em 1908, por Horsley e Clarke, consistindo num método de referenciação anatómica, que permite localizar com exatidão qualquer estrutura nervosa situada na profundidade do Cérebro. A localização dos alvos estereotáxicos é efetuada por intermédio das suas coordenadas tridimensionais, determinadas relativamente a um quadro de referência que é fixado no crânio – quadro estereotáxico (Fig. 7).



**Figura 7:** Quadro e Arco Estereotáxicos.

Estas coordenadas podem ser então registadas recorrendo a diferentes técnicas imagiológicas, como a Tomografia Computorizada (TC) ou a RM. O acesso ao alvo é executado pela introdução de agulhas ou elétrodos, por pequenos orifícios realizados na calote craniana. Todo este processo é denominado cirurgia estereotáxica (Gildenberg, 2013; Lapidus *et al*, 2013).

Atualmente, o desenvolvimento de procedimentos neurocirúrgicos reversíveis e com parâmetros reguláveis, levou a um renovado interesse na cirurgia estereotáxica como modalidade terapêutica. A estimulação cerebral profunda (ECP), por intermédio de uma corrente elétrica de alta frequência aplicada eletivamente a certas estruturas cerebrais, revolucionou a prática da neurocirurgia, particularmente no que diz respeito aos distúrbios do movimento (doença de Parkinson, tremor e distonia).

No decurso do tratamento destes doentes, mais especificamente nos doentes com Parkinson, verificaram-se efeitos secundários de natureza psiquiátrica e cognitiva, nomeadamente, melhoria do humor e ansiedade, redução de sintomas obsessivos e compulsivos, entre outros (Lapidus *et al*, 2013). Postulou-se que estes efeitos derivam da modulação dos circuitos Límbicos, Pré-Frontal dorso-lateral e Orbitofrontal, na vizinhança do Núcleo Subtalâmico, principal alvo de estimulação na doença de Parkinson. Assim se justifica que a aplicação da ECP esteja agora também a ser realizada para o tratamento de distúrbios psiquiátricos, refratários às terapêuticas convencionais. A ECP tem como principais vantagens o facto de ser reversível, ajustável à sintomatologia e progressão da doença. Adicionalmente, possibilita a condução de estudos randomizados e cegos, na medida em que a estimulação pode ser ligada ou desligada, sem conhecimento do doente.

A ECP de alta frequência surgiu com Nuttin e colaboradores, em 1999, como um complemento no tratamento da POC, ansiedade e Depressão graves (Nuttin *et al*, 1999). Estes autores, extrapolando a experiência já conhecida da ECP dos Núcleos Subtalâmicos, obtiveram bons resultados em 4 doentes com POC, estimulando bilateralmente o braço anterior da Cápsula Interna, mas necessitaram de uma estimulação com intensidade superior à do tratamento da doença de Parkinson (Benabid *et al*, 1987; Volkman *et al*, 1998; Nuttin *et al*, 1999). Outros autores demonstraram que, para o tratamento dos distúrbios Obsessivos Compulsivos e de ansiedade, independentemente da técnica utilizada, é necessário alcançar a porção ventrocaudal da Cápsula Interna, junto do Acc, (Meyerson, 1998; Sturm *et al*, 2003). As anteriores técnicas ablativas por termocoagulação ou radiocirurgia, aplicadas na extremidade ventral da Cápsula Interna, afetavam, provavelmente, o Acc na região da *shell*. Por este motivo, Sturm e colaboradores consideraram que o posicionamento dos elétrodos de ECP de Nuttin, colocados na porção mais ventral da Cápsula Interna, onde contactam o Acc, condicionariam um bloqueio funcional deste núcleo. O Acc ocupa uma posição central entre o Núcleos Amigdalinos, Corpo Estriado, Tálamo Mediodorsal e Córtex Pré-Frontal, estruturas essas envolvidas nos mecanismos da POC e ansiedade (Saxena e Rauch, 2000). Assim, é provável que os benefícios da destruição ou bloqueio funcional



Os atlas estereotáticos com maior aplicação em Neurocirurgia, como o de Talairach-Tournoux ou o de Schaltenbrand-Bailey, são prévios ao aparecimento da RM e aos atuais sistemas de neuronavegação (Schaltenbrand e Bailey, 1959; Talairach e Tournoux, 1988). Atlas mais modernos, como os de Mai e Yelnik, foram baseados apenas num único hemisfério cerebral (Mai *et al*, 2004; Yelnik *et al*, 2007). Também os recentes trabalhos de Mavridis, embora realizados num número maior de cérebros humanos, restringem o estudo estereotático a um segmento anatómico específico, sendo efetuados diretamente em peças anatómicas e com uma avaliação histológica insuficiente (Mavridis *et al*, 2011).

A evolução no tratamento cirúrgico das doenças psiquiátricas dependerá sempre de uma melhor compreensão da sua neurobiologia e da contribuição de cada uma das estruturas nervosas nela envolvida, bem como das respetivas conexões, permitindo o desenvolvimento de tratamentos dirigidos de forma precisa.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Aharon I, Becerra L, Chabris CF, Borsooka D (2006) Noxious heat induces fMRI activation in two anatomically distinct clusters within the nucleus accumbens. *Neuroscience Letters* 392:159-164.
- 2 Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience* 9,357–381.
- 3 Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR (1990) Basal ganglia–thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, “prefrontal” and “limbic” functions. In: Uylings HBM, Van Eden CG, De Bruin JPC, Corner MA, Feenstra MGP (Eds.), *Progress in Brain Research*, Elsevier, Amsterdam, 85:119–146.
- 4 Alheid GF, Heimer L (1988) New perspectives in basal forebrain organization of special relevance for neuropsychiatric disorders: the striatopallidal, amygdaloid, and corticopetal components of substantia innominata. *Neuroscience* 27,1-39.
- 5 Alho E, Grinberg L, Heinsen H, Fonoff E (2011) Review of Printed and Electronic Stereotactic Atlases of the Human Brain in: Peres J (Eds.) *Neuroimaging for Clinicians - Combining Research and Practice*. InTech 145-172.
- 6 Allen A, King A, Hollander E (2003) Obsessive-compulsive spectrum disorders. *5(3):259-271*.
- 7 Baliki MN, Mansour A, Baria AT, Huang L, Berger SE, Fields HL, Apkarian AV (2013) Parceling human accumbens into putative core and shell dissociates encoding of values for reward and pain. *J Neurosci* 33:16383-16393.
- 8 Ballmaier M, Toga AW, Siddarth P, Blanton RE, Levitt JG, Lee M, Caplan R (2004) Thought disorder and nucleus accumbens in childhood: a structural MRI study. *Psychiatry Res* 130:43-55.

- 9 Bari AA, Zheng Z, De Salles A, Pouratian N (2012) In-vivo segmentation of the human nucleus accumbens using diffusion tensor imaging and probabilistic tractography. *Neurosurgery* 71(2):E570-E571.
- 10 Basar K, Sesia T, Groenewegen H, Steinbusch H, Visser-Vandewalle V, Temel Y (2010) Nucleus accumbens and impulsivity. *Prog Neurobiol* 92, 533-557.
- 11 Baumeister AA, Francis JL (2002) Historical development of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *J Hist Neurosci* 11(3):265-277.
- 12 Beckmann H, Lauer M (1997) The human striatum in schizophrenia. II. Increased number of striatal neurons in schizophrenics. *Psychiatry Res* 68(2-3):99-109.
- 13 Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J (1987) Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 50:344-346.
- 14 Bewernick BH, Hurlmann R, Matusch A, Kayser S, Grubert C, Hadrysiewicz B, Axmacher N, Lemke M, Cooper-Mahkorn D, Cohen M, Brockmann H, Lenartz D, Sturm V, Schlaepfer T (2010) Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 67:110-116.
- 15 Blomstedt P, Sjöberg RL, Hansson M, Bodlund O, Hariz MI (2011) Deep brain stimulation in the treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand* 123:4–11.
- 16 Boileau I, Assaad JM, Pihl RD, Benkelfat C, Leyton M, Diksic M, Tremblay RE, Dagher A (2003) Alcohol promotes dopamine release in the human nucleus accumbens. *Synapse* 15;49(4):226-231.
- 17 Brabec J, Krásený J, Petrovický P (2003) Volumetry of striatum and pallidum in man - anatomy, cytoarchitecture, connections, MRI and aging. *Sb Lek* 104:13-65.
- 18 Brauer K, Häusser M, Härtig W, Arendt T (2000) The core-shell dichotomy of the nucleus accumbens in the rhesus monkey as revealed by double-immunofluorescence and morphology of cholinergic interneurons. *Brain Res* 858(1):151-162.
- 19 Brockhaus H (1942) Zur feineren Anatomie des Septum und des Striatum. *J Psychol Neurol* 5 : 1-56.
- 20 Camí J, Farré M (2003) Drug Addiction. *NEJM* 349;10:975-986.
- 21 Carlsson A (1993) Thirty years of dopamine research. *Adv Neurol* 60:1–10.
- 22 Coffey RJ (2009) Printed stereotactic atlases, review. In: Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery* Springer, Berlin Heidelberg 347-372.
- 23 Corominas M, Roncero C, Bruguera E, Casas M (2007) Sistema dopaminérgico y adicciones. *Rev Neurol* 44(1):23-31.
- 24 Di Chiara G, Bassareo V, Fenu S, de Luca M, Spina L, Cadoni C, Acquas E, Carboni E, Valentini V, Lecca D (2004) Dopamine and drug addiction: the nucleus accumbens shell connection. *Neuropharmacol* 47(1):227-241.

- 25 Drevets W, Gautier C, Price J, Kupfer DJ, Kinahan PE, Grace AA, Price JL, Mathis CA (2001) Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. *Biol Psychiatry* 49:81-96.
- 26 Fallon JH, Moore RY (1978) Catecholamine innervation of basal forebrain.IV. Topography of the dopamine projection to the basal forebrain and striatum. *J Comp Neurol* 180:545-580.
- 27 Fernández-Espejo E (2000) How does the nucleus accumbens tick? *Rev Neurol* 30:845-849.
- 28 Fink RP, Heimer L (1967) Two methods for selective silver impregnation of degenerating axons and their synaptic endings in the central nervous system. *Brain Res* 4:369–374.
- 29 Fowler JS, Volkow ND, Kassed CA, Chang L (2007) Imaging the addicted human brain. *Sci Pract Perspect* 3(2):4-16.
- 30 Gildenberg PL (2013) The birth of human stereotactic surgery. *Acta Neurochir Suppl* 117:1-4.
- 31 Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, Malloy PF, Salloway SP, Okun MS, Goodman WK, Rasmussen SA (2006) Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacol* 31:2384–93.
- 32 Greenberg BD, Gabriels LA, Malone DA, Rezai AR, Friehs GM, Okun MS, Shapira NA, Foote KD, Cosyns PR, Kubu CS, Malloy PF, Salloway SP, Gittakis JE, Rise MT, Machado AG, Baker KB, Stypulkowski PH, Goodman WK, Rasmussen SA, Nuttin BJ (2008) Deep Brain Stimulation of the ventral internal capsule / ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Mol Psychiatry* 15: 64-79.
- 33 Groeneweger HJ, Wright CI, Beuer AVJ (1996) The nucleus accumbens: gateway for limbic structures to reach the motor system? *Prog Brain Res* 107:485-511.
- 34 Groeneweger HJ, Trimble M (2007) The Ventral Striatum as an Interface Between the Limbic and Motor Systems. *CNS Spectr* 12(12):887-892.
- 35 Guillin O, Abi-Dargham A, Laruelle M (2007) Neurobiology of dopamine in Schizophrenia. *Intern Rev Neurobiol* 78:1-39.
- 36 Gurevich EV, Bordelon Y, Shapiro RM, Arnold SE, Gur RE, Joyce JN (1997) Mesolimbic dopamine D3 receptors and use of antipsychotics in patients with schizophrenia. A postmortem study. *Arch Gen Psychiatry* 54:225-232.
- 37 Haber SN, Mc Farland NR (1999) The concept of the ventral striatum in nonhuman primates. *Ann N Y Acad Sci* 877:33-48.
- 38 Heimer L, Wilson RD (1975) The subcortical projections of allocortex: Similarities in the neuronal associations of the hippocampus, the piriform cortex and the neocortex. M. Santini (Eds), *Golgi Centennial Symposium Proceedings*, Raven Press, New York 173-193.

- 39 Heimer L, Harlan RE, Alheid GF, de Olmos J (1997) Substantia innominata: a notion which impedes clinical-anatomical correlations in neuropsychiatric disorders. *Neuroscience* 76:957-1006.
- 40 Heimer L (2000) Basal forebrain in the context of schizophrenia. *Brain Res Rev* 31:205-235.
- 41 Heimer L (2003a) A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders and drug abuse. *Am J Psychiatry* 160:1726-1739.
- 42 Heimer L (2003b) The legacy of the silver methods and the new anatomy of the basal forebrain: implications for neuropsychiatry and drug abuse. *Scand J Psychol* 44:189-201.
- 43 Heimer L, van Hoesen GW (2006) The limbic lobe and its output channels: implications for emotional functions and adaptive behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 30, 126-147.
- 44 Heimer L, van Hoesen GW, Trimble M, Zahm D (2008) *Anatomy of Neuropsychiatry – The New Anatomy of the Basal Forebrain and its Implications for Neuropsychiatric Illness*. Elsevier Inc, Academic Press 1-200.
- 45 Heinze HJ, Heldmann M, Voges J, Hinrichs H, Marco-Pallares J, Hopf JM, Müller UJ, Galazky I, Sturm V, Bogerts B, Münte TF (2009) Counteracting incentive sensitization in severe alcohol dependence using deep brain stimulation of the nucleus accumbens: clinical and basic science aspects. *Front Hum Neurosc* 3:1-11.
- 46 Herrick CJ (1926) *Brains of rats and men*. University of Chicago Press, Chicago. *Neurological Foundations of Animal Behavior*.
- 47 Holt D, Graybiel A, Saper C (1997) Neurochemical Architecture of the Human Striatum. *J Comp Neurology* 384:1-25.
- 48 Ikemoto S (2007) Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex *Brain Res Rev* 56(1):27-78.
- 49 Jongen-Rêlo AL, Voorn P, Groenewegen HJ (1994) Immunohistochemical characterization of the shell and core territories of the nucleus accumbens in the rat. *Eur J Neurosci* 1;6(8):1255-1264.
- 50 Kalivas P, Volkow N (2005) The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry* 162:1403-1413.
- 51 Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (2000) *Principles of Neural Science*. 4<sup>th</sup>Ed Mc Graw-Hill.
- 52 Kappers C, Theunissen WF (1908) Die Phylogenese des Rhinencephalon, des Corpus striatum und der Vorderhirnkommisuren. *Fol. neurobiol. (D.)* 1.
- 53 Knutson B, Cooper JC (2005) Functional magnetic resonance imaging of reward prediction. *Curr Opin Neurol* 18(4):411-417.
- 54 Knutson B, Gibbs SE (2007) Linking nucleus Accumbens dopamine and blood oxygenation. *Psychopharmacol* 191(3):813-822.

- 55 Knutson B, Wimmer GE, Kuhnen CM, Winkielman P (2008) Nucleus Accumbens activation mediates the influence of reward cues on financial risk taking. *Neuroreport* 19(5):509-513.
- 56 Kodama S (1926) Über die sogenannten Basalganglien. II. *Schweiz. Arch. Neur.* 19.
- 57 de Koning PP, Figuee M, van den Munckhof P, Schuurman P, Denys D (2011) Current status of deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a clinical review of different targets. *Curr Psychiatry Rep* 13:274–282.
- 58 Koob G, Swerdlow N (1988) The functional output of the mesolimbic dopamine system. *Ann NY Acad Sci* 537:216-227.
- 59 Kopell BH, Greenberg BD (2008) Anatomy and physiology of the basal ganglia: implications for DBS in psychiatry. *Neurosc Behav Rev* 32:408-422.
- 60 Kuhn J, Brauer R, Pohl S, Lenartz D, Huff W, Kim EH, Klosterkoeffer J, Sturm V (2009) Observations on unaided smoking cessation after deep brain stimulation of the nucleus accumbens. *Eur Addict Res* 15:196-201.
- 61 Lauer M, Heinsen H (1996) Cytoarchitectonics of the human nucleus accumbens. *J Hirnforsch* 37:243-254.
- 62 Lauer M, Beckmann H (1997) The human striatum in schizophrenia. I. Increase in overall relative striatal volumes in schizophrenics. *Psychiatry Res* 68(2-3):87-98.
- 63 Lauer M, Senitz D, Beckmann H (2001) Increased volume of the nucleus accumbens in schizophrenia. *J Neural Transm* 108:645-660.
- 64 Lapidus KAB, Kipell BH, Ben-Haim S, Rezai AR, Goodman WK (2013) History of psychosurgery: a psychiatrist's perspective. *World Neurosurg* 80,3/4:S27.e1-S27.e16.
- 65 Lopes AC, Mathis ME, Canteras MM, Salvajoli JV, Del Porto JA, Miguel EC (2004) Update on neurosurgical treatment for obsessive compulsive disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 26(1):61-65.
- 66 Mai JK, Assheuer J, Paxinos G (2004) *Atlas of the human brain*. Elsevier Academic Press, San Diego.
- 67 Mashour GA, Walker EE, Martuza RL (2005) Psychosurgery: past, present and future. *Brain Research Reviews* 48:409-419.
- 68 Mavridis I, Boviatsis E, Anagnostopoulou S (2011) Stereotactic anatomy of the human nucleus accumbens: from applied mathematics to microsurgical accuracy. *Surg Radiol Anat* 33:583-94.
- 69 Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ, Bullmore ET (2008) Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbito-fronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev* 32(3):525-549.
- 70 Meyer G, Gonzalez-Hernandez T, Carrillo-Padilla F, Ferres-Torres R (1989) Aggregations of granule cells in the basal forebrain (islands of Calleja). A Golgi and cytoarchitectonic study in different mammals including man. *J Comp Neurol* 284:405-478.

- 71 Meyerson BA (1998) Neurosurgical treatment of mental disorders: introduction and indications. In: Gildenberg PL, Tasker RR (Eds), *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. NY, Mc Graw-Hill 1953-1963.
- 72 Meynert Th (1872) *Vom Gehirn der Säugethiere*. Strickers Handb. d. Lehre von den Geweben usw. Leipzig.
- 73 Meredith GE, Agolia R, Arts M, Groenewegen HJ, Zahm DS (1992) Morphological differences between projection neurons of the core and shell in the nucleus accumbens of the rat. *Neuroscience* 50:149-162.
- 74 Meredith GE, Pattiselanno A, Groenewegen HJ, Haber SN (1996) Shell and core in the monkey and human nucleus accumbens identified with antibodies to calbindin D28K. *J Comp Neurol* 365:628-639.
- 75 Milner PM (1991) Brain stimulation reward: a review. *Can J Psychol* 45(1):1-36.
- 76 Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY (1980) From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog Neurobiol* 14:69-97.
- 77 Mogenson GJ, Wu M (1982) Neuropharmacological and electrophysiological evidence implicating the mesolimbic dopamine system in feeding responses elicited by electrical stimulation of the medial forebrain bundle. *Brain Res* 253:243-251.
- 78 Moniz E (1948) How I came to perform Prefrontal Leucotomy. *Proceedings of the First International Conference on Psychosurgery*, Lisbon, 15-21.
- 79 Morel A, Loup F, Magnin M, Jeanmonod D (2002) Neurochemical organization of the human basal ganglia: anatomofunctional territories defined by the distributions of calcium-binding proteins and SMI-32. *J Comp Neurol* 28;443(1):86-103.
- 80 Nestler EJ (2004) Historical Review: Molecular and Cellular Mechanisms of opiate and cocaine addiction. *Trends in Pharmacological Sciences* 25:4.
- 81 Nestler EJ, Malenka RC (2004) The addicted brain. *Sci Am* 50-57.
- 82 Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B (1999) Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 354:1526.
- 83 O'Donnell PO, Grace AA (1995) Differential effects of subchronic clozapine and haloperidol on dye coupling between neurons in the rat striatal complex. *Neuroscience* 66,763-767.
- 84 Olds J, Milner P (1954) Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 47(6):419-427.
- 85 de Olmos JS (1969) A cupric-silver method for impregnation of terminal axon degeneration and its further use in staining granular argyrophilic neurons. *Brain Behav Evol* 2:213-237.
- 86 de Olmos JS, Heimer L (1999) The concepts of the ventral striatopallidal system and extended amygdala. *Ann NY Acad Sci* 29;877:1-32.

- 87 Pakkenberg B (1990) Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus accumbens in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 47,1023-1028.
- 88 Pakkenberg B (1992) Stereological quantitation of human brains from normal and schizophrenic individuals. *Acta Neurol Scand Suppl.*137:20-33.
- 89 Pakkenberg B, Schee-Krüger J, Kristiansen LV (2009) Schizophrenia: from structure to function with special focus on the mediodorsal thalamic prefrontal loop. *Acta Psychiatr Scand* 120(5):345-354.
- 90 Perani D, Garibotto V, Gorini A, Moresco RM, Henin M, Panzacchi A, Matarrese M, Carpinelli A, Bellodi L, Fazio F (2008) In vivo PET study of 5HT(2A) serotonin and D(2) dopamine dysfunction in drug-naïve obsessive-compulsive disorder. *Neuroimage* 42(1):306-314.
- 91 Prensa L, Cossette M, Parent A (2000) Dopaminergic innervation of human basal ganglia. *J Chem Neuroanat* 20(3-4):207-13.
- 92 Prensa L, Richard S, Parent A (2003) Chemical anatomy of the human ventral striatum and adjacent basal forebrain structures. *J Comp Neurol* 460:345-367.
- 93 Reichert KB (1859) *Der Bau des Menschlichen Gehirns durch Abbildung mit erläuterndem Texte 2*, Vols Engelmann, Leipzig.
- 94 Reil JC (1809) *Untersuchungen über den Bau des grossen Gehirn im Menschen*. *Arch Physiol.*, Halle 9,136-208.
- 95 Riedel A, Härtig W, Seeger G, Gärtner U, Brauer K, Arendt Th (2002) Principles of rat subcortical forebrain organization: a study using histological techniques and multiple fluorescence labelling. *J Chem Neuroanat* 23:75-104.
- 96 Sanides F (1957) Die Insulae terminales des Erwachsenen Gehirns des Menschen. *J Hirnforsch* 3;243-273.
- 97 Saxena S, Rauch SL (2000) Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 23(3):563-586.
- 98 Schaltenbrand G, Bailey P (1959) *Introduction to Stereotaxis with an atlas of the human brain* Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- 99 Shirayama Y, Chaki S (2006) Neurochemistry of the nucleus accumbens and its relevance to depression and antidepressant action in rodents. *Curr Neuropharmacol* 4:277-291.
- 100 Stelten B, Noblesse L, Ackermans L, Temel Y, Visser-Vandewalle V (2008) The neurosurgical treatment of addiction. *Neurosurg Focus* 25(1) :E5.
- 101 Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, Treuer H, Herholz K, Klein JC, Klosterkötter J (2003) The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive and anxiety disorders. *J Chem Neuroanat* 26:293-299.
- 102 Suzuki M, Hurd YL, Sokoloff P, Schwartz JC, Sedvall G (1998) D3 dopamine receptor mRNA is widely expressed in the human brain. *Brain Res* 779:58-74.
- 103 Talairach J, Tournoux P (1988) *Co-planar stereotaxic atlas of the Human Brain* Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

- 104 Tass PA, Klosterkötter J, Schneider F, Lenartz D, Koulousakis A, Sturm V (2003) Obsessive-compulsive disorder: development of demand-controlled deep brain stimulation with methods from stochastic phase resetting. *Neuropsychopharmacology* 28 Suppl1:S27-34.
- 105 Tong J, Hornykiewicz O, Kish SJ (2006) Identification of a noradrenaline-rich subdivision of the human nucleus accumbens. *J Neurochem* 96:349-354.
- 106 Thune JJ, Pakkenberg B (2000) Stereological studies of the schizophrenic brain. *Brain Res Rev* 31(2-3):200-204.
- 107 Valencia-Alfonso C, Luigjes J, Smolders R, Cohen M, Levar N, Mazaheri A, van den Munckhof P, Schuurman R, van den Brink W, Denys D (2012) Effective Deep Brain Stimulation in Heroin Addiction: A case report with complementary intracranial electroencephalogram. *Biol Psychiatry* 71:e35-e37.
- 108 Viswanathan A, Jimenez-Shaded J, Carvallo J, Jankovic J (2012) Deep Brain Stimulation for Tourette Syndrome: Target selection. *Stereotact Funct Neurosurg* 90:213-224.
- 109 Volkmann J, Sturm V, Weiss P, Kappler J, Voges J, Koulousakis A, Lehrke R, Heftner H, Freund HJ (1998) Bilateral high-frequency stimulation of the internal globus pallidus in advanced Parkinson's disease. *Ann Neurol* 44:953-961.
- 110 Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Hitzemann R, Angrist B, Gatley SJ, Logan J, Ding YS, Pappas N (1999) Association of methylphenidate-induced craving with changes in right striato-orbitofrontal metabolism in cocaine abusers: implications in addiction. *Am J Psychiatry* 156:19-26.
- 111 Volkow ND, Fowler JS (2000) Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 10(3):318-25.
- 112 Volkow N, Fowler J, Wang GJ (2004) The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacol* 47(1):3-13.
- 113 Volkow N, Fowler J, Wang GJ, Swanson J, Telang F (2007) Dopamine in drug abuse and addiction. *Arch Neurol* 64(11):1575-1579.
- 114 Voorn P, Brady LS, Schotte A, Berendse HW, Richfield EK (1994) Evidence for two neurochemical divisions in the human nucleus accumbens. *Eur J Neurosci* 6:1913-1916.
- 115 Voorn P, Brady LS, Berendse HW, Richfield EK (1996) Densitometrical analysis of opioid receptor ligand binding in the human striatum I: Distribution of  $\mu$  opioid receptor defines shell and core of the ventral striatum. *Neuroscience* 75:777-792.
- 116 Voorn P, Vanderschuren LJ, Groenewegen HJ, Robbins TW, Pennartz, CM (2004) Putting a spin on the dorsal-ventral divide of the striatum. *Trends Neurosci* 27, 468-474.
- 117 Ward HE, Hwynn N, Okun MS (2010) Update on deep brain stimulation for neuropsychiatric disorders. *Neurobiology of Disease* 38:346–353.
- 118 Weinberger DR, Lipska BK (1995) Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophr Res* 16(2):87-110.

- 119 Wu H, Van Dyck-Lippens P, Santegoeds R, van Kuyck K, Gabriels L, Lin G, Pan G, Li Y, Li D, Zhan S, Sun B, Nuttin B (2013) Deep Brain Stimulation for Anorexia Nervosa. *World Neurosurg* 80, 3/4:S29.e1-S29.e10.
- 120 Yelnik J, Bardinet E, Dormont D, Malandain G, Ourselin S, Tandé D, Karachi C, Ayache N, Cornu P, Agid Y (2007) A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia. I. Atlas construction based on immunohistochemical and MRI data. *NeuroImage* 34:618–638.
- 121 Zaborszky L, Alheid GF, Beinfeld MC, Eiden LE, Heimer L, Palkovits M (1985) Cholecystokinin innervation of the ventral striatum: A morphological and radioimmunological study. *Neuroscience* 14:427–453.
- 122 Zaborszky L, Hoemke L, Mohlberg H, Schleicher A, Amunts K, Zilles K (2008) Stereotactic probabilistic maps of the magnocellular cell groups in human basal forebrain. *Neuroimage* 42:1127-1141.
- 123 Zaborszky L, van den Pol A, Gyengesi E (2012) The Basal Forebrain Cholinergic Projection System in Mice; in Watson C, Paxinos G, Puelles L (Eds): *The Mouse Nervous System*. Elsevier Inc, Academic Press 684-718.
- 124 Zahm DS, Brog JS (1992) On the significance of subterritories in the “accumbens” part of the rat ventral striatum. *Neuroscience*; 50(4):751-67.
- 125 Zahm DS (1999) Functional-anatomical implications of the nucleus accumbens core and shell subterritories. *Ann N Y Acad Sci* 877:113-128.
- 126 Ziehen Th (1908) *Das Zentralnervensystem der Monotremen und Marsupialier*. II, 2. Denkschr. d. med.-naturw. Ges. zu Jena 6.



# SÍNTESE



O Acc é uma estrutura nervosa mal conhecida no cérebro humano e ainda recentemente se discutia a sua existência como estrutura individualizada, na nossa espécie. A maioria dos estudos deste núcleo foi realizada em animais e os efetuados em humanos foram pouco precisos e contraditórios. O Acc integra o Estriado Ventral, sendo constituído por duas áreas funcionais: uma central, designada *core* e outra ventromedial, denominada *shell*. Esta dicotomia foi bem estabelecida nos roedores, estando o *core* relacionado com a atividade do sistema motor (Estriado Dorsal) e a *shell* com o Sistema Límbico. Estes aspetos permitem caracterizar o Acc como uma importante interface límbico-motora, constituindo assim um substrato anatómico dos processos de motivação e emoção, alterados em patologias psiquiátricas como a Perturbação Obsessiva-Compulsiva (POC), Depressão, ansiedade, Esquizofrenia e nos comportamentos de dependência. O Acc revela-se também importante pela sua integração nos circuitos cerebrais de recompensa. Estes têm como base o sistema Dopaminérgico Mesocorticolímbico, originário da Área Tegmental Ventral do Mesencéfalo e projetando as suas eferências dopaminérgicas para o Acc, Córtex Frontal e Corpo Estriado. Este sistema responde a estímulos naturais, como a comida, bebida, estímulos sexuais, sendo também alvo de drogas de abuso como as anfetaminas e a cocaína.

Os estudos anatómicos anteriormente realizados em humanos, com o objetivo de caracterizar o Acc, permitiram concluir que a sua organização é complexa e heterogénea, não distinguindo claramente uma divisão entre *core* e *shell*. Os estudos imagiológicos foram também escassos, incidentais, com carácter volumétrico ou funcional e não estudaram de forma específica o Acc.

Embora limitados, os dados obtidos nestes estudos, em conjunto com os resultados empíricos registados nos doentes de ECP, permitiram identificar o Acc como um alvo muito promissor no tratamento de diversos distúrbios neuropsiquiátricos. Diferentes centros cirúrgicos realizaram, com resultados satisfatórios, a coagulação ou neuroestimulação do Acc para tratar a POC e a ansiedade e Depressão crónicas, refratárias à terapêutica convencional. No entanto, os diferentes centros têm utilizado distintas coordenadas-alvo, baseando-se em atlas prévios ao aparecimento da TC e RM ou decorrentes do estudo de um único cérebro.

Tornou-se deste modo indispensável a realização de um estudo anatómico e imagiológico aprofundado do núcleo Acc no cérebro humano.

Assim, o presente trabalho visa responder às seguintes questões:

1. É possível identificar e delimitar o Acc no Estriado Ventral humano?
2. Quais as suas coordenadas tridimensionais?

3. É possível dividir o Acc humano, anatômica e imagiologicamente, em diferentes áreas morfofuncionais?
4. Apresenta o Acc humano características imagiológicas próprias?
5. Poderá a modulação funcional do Acc humano, contribuir para o tratamento da Toxicodependência refratária?

# **OBJETIVOS**



I – Identificação, delimitação e estudo da localização estereotáxica do núcleo Accumbens Humano.

II – Construção de um modelo tridimensional do núcleo Accumbens Humano.

III – Caracterização morfológica e imunohistoquímica do Acc Humano e formações adjacentes (área septal pós-comissural).

IV – Estudo imagiológico estrutural e funcional do Acc humano em RM de alto campo magnético (3T).

V - Participação no estudo clínico: “O efeito da Neuroestimulação Cerebral Profunda do Acc na terapêutica da Toxicodependência refratária”, estudo coordenado pelo Prof. Doutor António Gonçalves Ferreira, integrando os serviços de Neurocirurgia, Neurologia, Psiquiatria e Neurorradiologia do CHLN, aprovado pela Comissão de Ética do HSM e Conselho Nacional de Saúde Mental.



# RESULTADOS



---

Em conformidade com o Decreto de Lei 388/70, art.8º, os resultados apresentados e discutidos na presente dissertação foram publicados, aceites ou submetidos para publicação em revistas científicas indexadas:

#### **Trabalho I**

***“The Human Nucleus Accumbens: Where is it? A Stereotactic, Anatomical and Magnetic Resonance Imaging Study”***

Lia Lucas Neto, Edson Oliveira, Francisco Correia, António Gonçalves Ferreira

*Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*

Vol 11(1),13-22, 2008.

#### **Trabalho II**

***“Three Dimensional Anatomy of the Human Nucleus Accumbens”***

Lia Lucas Neto, Daniel Neto, Edson Oliveira, Hugo Martins, Beatriz Mourato, Francisco Correia, Alexandre Rainha Campos, António Gonçalves Ferreira

*Acta Neurochirurgica*

Vol 155, 2389-2398, 2013.

#### **Trabalho III**

***“The Nucleus Accumbens beyond the Anterior Commissure – implications for psychosurgery”***

Lia Lucas Neto, Beatriz Mourato, Daniel Neto, Edson Oliveira, Hugo Martins, Francisco Correia, António Gonçalves Ferreira

*Stereotactic and Functional Neurosurgery*

Vol 92:291-299, 2014.

## **Trabalho IV**

### ***“Advanced MR Imaging of The Human Nucleus Accumbens – Additional Guiding Tool for Deep Brain Stimulation”***

Lia Lucas Neto, Sofia Reimão, Edson Oliveira, Alexandre Rainha Campos, João Sousa, Rita Nunes, António Gonçalves Ferreira, Jorge Guedes Campos

Submetido para publicação - *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*

Os resultados obtidos nos trabalhos I a IV foram integrados na execução do projeto de estudo: “O efeito da Neuroestimulação Cerebral Profunda do Acc na terapêutica da toxicod dependência refratária”.

**TRABALHO I**

***“The Human Nucleus Accumbens: Where is it? A Stereotactic, Anatomical and Magnetic Resonance Imaging Study”***

Lia Lucas Neto, Edson Oliveira, Francisco Correia, António Gonçalves Ferreira

*Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*

Vol 11(1),13-22, 2008.



## ORIGINAL ARTICLE

## The Human Nucleus Accumbens: Where Is It? A Stereotactic, Anatomical and Magnetic Resonance Imaging Study

Lia Lucas Neto, MD\*<sup>†</sup> • Edson Oliveira, MD\* • Francisco Correia,  
Biochemist\* • António Gonçalves Ferreira, MD, PhD\*<sup>‡</sup>

\*Anatomy Institute, Lisbon Faculty of Medicine, Lisbon, Portugal; <sup>†</sup>Department of Neuroradiology, Santa Maria Hospital, Lisbon, Portugal; and <sup>‡</sup>Department of Neurosurgery, Santa Maria Hospital, Lisbon, Portugal

### ABSTRACT

**Objectives.** Identification, delimitation, and stereotactic localization of the human nucleus accumbens (Acc) in order to allow its accurate definition and three-dimensional targeting on magnetic resonance imaging (MRI) enabling its use for deep brain stimulation. **Methods.** Magnetic resonance imaging and anatomical coronal serial cuts were performed on 24 Acc from human cadaver brains perpendicular to the anterior commissure–posterior commissure line; identification, localization, and determination of its dimensions and three-dimensional stereotactic coordinates. **Results.** Twenty Acc were studied anatomically, 14 by MRI and 12 by both methods. The contours of the Acc were traced and the dimensions measured; mean values: length 10.5 mm, width 14.5 mm and height 7.0 mm. The stereotactic coordinates were obtained every millimeter along its length. **Conclusion.** It was possible to identify well the human Acc, define its limits and establish its three-dimensional coordinates as potential MRI-guided stereotactic target.

**KEY WORDS:** *Deep brain stimulation, magnetic resonance imaging, nucleus accumbens, psychiatric disorders, stereotaxy.*

### Introduction

The nucleus accumbens (Acc) is an anatomical structure poorly understood in the human brain. It is known that it belongs to the subcortical telencephalic structures that play an important role in motivation and emotional processes, and it is involved in some of the most disabling neurologic psychiatric disorders such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, depression, schizophrenia, obsessive-compulsive disorder, anxiety disorders, and in drug abuse and addiction (1–11).

For the last 200 years, scientists have tried to explain the anatomy and physiology of those structures within the basal forebrain region, hoping that a better understanding

of this part of the brain will help to explain the symptoms of those disorders and to develop novel therapeutic approaches, pharmacologic or surgical (12–20).

In the last three decades, the emerging development of new anatomical techniques both *in vitro* and *in vivo* like immunohistochemistry and neuroimaging brought into sharper focus the human basal forebrain structures, specially the main parts of what was previously known as the *substantia innominata*. It has been shown that its main parts belong to better defined anatomical systems that include the ventral aspects of the basal ganglia (ventral striato-pallidal system), extensions of the centromedial amygdala that links it via subpallidal cell columns to the

Submitted: December 29, 2006; accepted: June 16, 2007. Address correspondence and reprint requests to: Lia Lucas Neto, MD, Instituto de Anatomia, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Hospital de Santa Maria, Av. Prof. Egas Moniz, 1649-028 Lisboa, PORTUGAL. Email: [lia\\_neto@yahoo.com](mailto:lia_neto@yahoo.com)

© 2008 International Neuromodulation Society, 1094-7159/08/\$15.00/0

bed nucleus of stria terminalis (extended amygdala) and a collection of hyperchromatic projection neurons referred as the basal nucleus of Meynert (16,21–23).

The Acc is the most prominent part of ventral striatum covering a large area of the basal forebrain rostral to the anterior commissure (AC) (24). Many authors have recently demonstrated the importance of this nucleus in neurologic and psychiatry disorders (17,25). It is usually accepted that it is located underneath the anterior limb of the internal capsule, lateral to the vertical part of the diagonal band of Broca and medial to the claustrum and piriform cortex. The Acc extends dorsolaterally into the ventral putamen and dorsomedially into the ventral caudate without a sharp demarcation (24,26,27).

In most studies, the Acc is divided into two distinct parts: the shell, confined to the ventromedial margin of the nucleus, and the core. This dichotomy is well-established in rodents but poorly understood in man. It is known that information is mainly transmitted from shell to core. The shell of the nucleus is associated with the limbic system and the core with the extrapyramidal motor system (28–31).

The concept of ventral striato-pallidal system provided the first indication of the existence of parallel cortical-striatal-pallidal-thalamic-cortical circuits, which in turn led to the theory of segregated cortical-subcortical re-entrant circuits as a conceptual framework for the study of psychiatric disorders (11,13). The Acc, an integral and important part of limbic and prefrontal cortico-striato-pallidal-thalamic circuits, seems to function as a limbic-motor interface and is involved in several cognitive, emotional, and psychomotor functions altered in some psychopathology. It receives inputs from the hippocampus and the amygdala and projects to the globus pallidus and hence to the motor system. Its main efferents innervate the pallidum, striatum, mediodorsal thalamus, prefrontal and cingulate cortex and mesolimbic dopaminergic areas. It receives strong dopaminergic afferents from the ventral tegmental area and from the central and medial amygdaloid nuclei (16,17).

Several studies have been made in animals in order to clarify the precise anatomy and physiology of this nucleus. Due to the complex neuroanatomy of the human ventral striatum very little morphometric information on the Acc is available and the published data are based on a small series of studies and are contradictory (32–36).

On the other hand, the great advance of *in vivo* brain imaging techniques does not yet disclose an Acc visualization with resolution enough for its precise identification.

Recently, some studies have shown the benefits of the neurosurgic interruption by stereotactic bilateral thermo-coagulation of the circuits that connect the Acc with the amygdala, basal ganglia, thalamic nucleus, and prefrontal cortex in intractable obsessive-compulsive disorder (37–42). Even more recently, the same results were achieved

with Acc deep brain stimulation in obsessive-compulsive and anxiety disorders (17,37). The neurostimulation, namely the deep brain stimulation, has been used for the treatment of Parkinson's disease since 1987, from the works of Benabid et al. in Grenoble. It was further extended to other different applications owing to its reversible and easy to dose effect. That is why it started being applied to psychosurgery targets, namely the Acc. In Acc deep brain stimulation, each center uses its own stereotactic target coordinates that are not based on any consistent anatomical study done in a representative number of cases. And still all these techniques require an exact definition and localization of the neuronal circuits and anatomical targets that have not yet been established.

It is thus of major importance to study in detail the anatomy of this region, to identify, delimitate, and define the stereotactic coordinates of the human Acc, setting its limits, three-dimensional references, and variations. It also is important to make a corresponding magnetic resonance imaging (MRI) study (3-tesla) in the same material, in order to allow the direct extrapolation of the data from the anatomical method to MRI images and to define more accurately the Acc as a reliable and safe stereotactic target.

The objectives of this work were to identify, to delimitate, and to establish the stereotactic coordinates of the human nucleus accumbens in the basal forebrain, in order to allow its reliable localization on standard MRI, to be used as target in stereotactic procedures.

## Materials and Methods

The material consisted of 24 nucleus accumbens from 12 normal human brains. All brains were collected by autopsy at the Lisbon Legal Medicine Institute, from cadavers without antecedents of psychiatry disorders and without anatomical or histologic deformation (due to the technique), by routine autopsy made within 48 hours after death. The brain collection was performed according to the Portuguese law and ethical requirements.

The methodology of this work was designed to apply, as much as possible, the same research techniques (MRI and anatomical) in all cases in order to render both results more directly comparable.

Therefore, the anatomical and imaging study included four consecutive phases:

### Collection and Preparation of the Anatomical and Histological Material

Brain collection by routine autopsy (Lisbon Legal Medicine Institute) was done within 48 hours after death followed by fixation in 10% formaline for one month.

### Image study

High resolution MRI study (3-tesla) of the anatomical zone of the Acc with T1 three-dimensional ponderated,

1 mm width coronal cuts, perpendicular to the intercommissural line (AC–PC) and to the midline (T1 three-dimensional fast field echo, field of view: 256 mm; matrix: 256 × 256, RT 9.9 msec, ET 4.6 msec, flip angle: 8°).

### Anatomical study

Dissection of a standard anatomical block containing the entire Acc, neighboring regions and part of the medial surface of the cerebral hemisphere containing the anterior and posterior white commissures; the medial surface of the cerebral hemisphere and these commissures defined the three-dimensional anatomical references for the standard block positioning with transfixing needles at standard distance, parallel to the AC–PC and to the midline (the distance between the center of the transfixing needles dots was 6 mm); one week fixation in sucrose/formaline; block embedding in optimal cutting temperature solution – (Tissue-Tek®, Sakura, Torrance, CA, USA); block freezing in liquid nitrogen; serial sectioning in a cryomicrotome (Cryo Polycut—Reichert Jung—Leica®, Wetzlar, Germany) every 0.5 mm. At each level, three consecutive 50- $\mu$ m thick slices were obtained. These slices are made perpendicular to the AC–PC line (coronal slices), always in the same direction and with position referencing; slice staining with Hematoxylin-Eosin technique; histologic observation of the slices, by two different observers; slices with abnormal histology/structure were rejected.

### Computerized study

Slice imaging digitizing of every cutting level with a camera coupled to a microscope (Leica Image Manager 1000®), 6.25x; all the slice images were digitized as being from the left side and seen from the rostral side; Acc contour tracing and referencing level by level; histologic observation of the Acc with analyzes of its spatial variability; 40 slice levels were analyzed in average for the Acc study in each hemisphere; the detailed analysis of the Acc slices early revealed that its contours and limits were not always clear-cut namely in its rostral part. To achieve the objectives, we used the neighboring structures to help us in such definitions—the AC that defines its posterior edge, Broca's diagonal band and external capsule that delineate its ventral borders, the lateral ventricles limiting it medially and the dorsal striatum (caudate head and putamen) with which it continues dorsally and anteriorly (Fig. 1). The Acc dimensions were measured in 20 hemispheres. The difficulty in establishing the rostral end of the Acc relative to caudate and putamen led us to consider two different length measures: a maximum length, from the rostral division of the striatum to the AC, more difficult to measure, and a minimum length from the level where the Acc becomes a clearly distinct structure also to the AC. The Acc width was its largest transverse dimension and the height was the largest Acc dimension perpendicular to the width (Fig. 2);

both width and height were measured on the coronal slices. We determined the three-dimensional stereotactic coordinates of 10 Acc because only in these cases we had enough Acc image accuracy to measure exactly the stereotactic coordinates of its limits. The X-X' and Z-Z' stereotactic coordinates were measured level by level (along the minimum length to make it more precisely) based on the orthogonal distances of the Acc contour to the midline and to the AC–PC line (Fig. 3). Cut level defined the Y coordinate. For a global evaluation, we calculated the mean values and standard deviation of all the dimensions and three-dimensional coordinates. Inter-hemisphere asymmetries were checked by comparison of left and right hemisphere measures (evaluated by the Student's *t*-test). Age variations concerning Acc length were studied by linear regression.

### Anatomy-MRI comparative study

The Acc anatomical features were compared level by level with the respective MR images.

### Results

Twenty-two Acc from 12 human brains were studied (two cases were lost during the procedures). Out of these 22, 20 Acc were studied anatomically, 14 by MRI and 12 by both methods (Table 1).

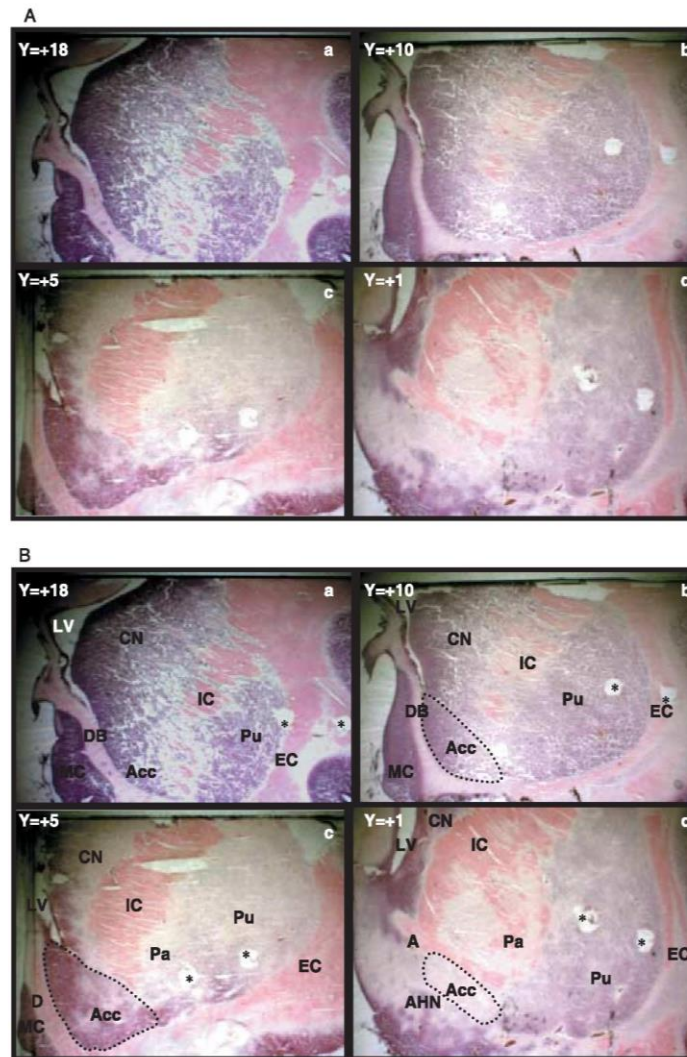
The specimens ages ranged between 27 and 77 years, with a mean age of 49.9; 10 cases were male and two female. The study included 10 right hemispheres and 12 left (Table 1).

### Identification, Delimitation, and Anatomical Localization of the Acc

The anatomical study concerning the localization and delimitation of the Acc led to the following results (Fig. 1): posterior limit: the posterior border of the anterior commissure; medial limit: the vertical (sagittal) plane passing by the inferior border of the lateral ventricle. In the posterior part of the Acc, this limit may be slightly medial to that border; lateral limit: a line extending downwards and laterally the rostral edge of the internal capsule; dorsal limit: the horizontal plane passing under the caudate nucleus head from the inferior border of the lateral ventricle to the inferior limit of the internal capsule; ventral limit: the external capsule (lateral side) and Broca's diagonal band (medial side) anteriorly, the anterior hypothalamic nucleus posteriorly; and Acc anterior limit: this limit was difficult to establish exactly: we considered it to be the anterior caudate head/putamen division by the internal capsule but this did not usually allow a clear-cut delimitation of the beginning of the Acc. Only more posterior this delimitation was clear.

### Acc Dimensions—Length, Width, and Height

The dimensions of the 20 measured Acc (11 left and 9 right) are presented in detail in the Table 2 (see also Fig. 2).



**FIGURE 1.** (A, B) The human nucleus accumbens: serial anatomical coronal slices from anterior to posterior with the Acc contour tracing (a: level Y = +18; b: level Y = +10; c: level Y = +5; and d: level Y = +1). CN, caudate nucleus; Pu, putamen; Pa, pallidum; DB, diagonal band; IC, internal capsule; EC, external capsule; AHN, anterior hypothalamic nuclei; Acc, nucleus accumbens; LV, lateral ventricle; MC, medial cortex; AC, anterior commissure; The symbol “\*” indicates transfixing needle.

The maximum length of the Acc ranged from 16 mm to 22 mm with a mean value ( $\pm$  SD) of  $19.4 \pm 1.5$  mm. There was a slight asymmetry between right and left cases, with a mean ( $\pm$  SD) length of  $19.8 \pm 2.1$  mm and  $19.5 \pm 2.1$  mm, respectively, this difference was not statistically significant ( $p = 0.272$ ).

The minimum length of the Acc varied from 8.5 mm to 13.5 mm with a mean ( $\pm$  SD) of  $10.5 \pm 0.7$  mm. There also

was a slight asymmetry between right and left cases, with a mean value ( $\pm$  SD) of  $10.6 \pm 0.4$  mm and  $10.8 \pm 1.1$  mm, respectively, also not significantly different ( $p = 0.798$ ).

The global, right, and left hemispheres linear regression lines concerning the age variation of the Acc length did not show any clear variation.

Tables 3 and 4 show in detail the values of right and left Acc width and height and the respective mean values.

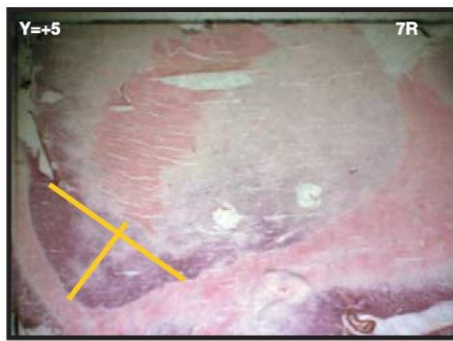


FIGURE 2. The human nucleus accumbens (case no. 7R, level Y = +5): measuring its width and height.



FIGURE 3. The human nucleus accumbens (case no. 10L, level Y = +10): taking the stereotactic coordinates. In orange: midline (ventral) and AC-PC line plane perpendicular to the midline (horizontal); in red: X and Z measurements.

TABLE 1. Age, Sex, and Type of Study of the Different Specimens

Brain	Sex	Age	Right hemisphere	Left hemisphere
1	M	38	⊙	⊙
2	M	65	⊙	⊙
3	M	53	—	⊙
4	M	59	—	⊙
5	M	77	⊙	⊙
6	F	41	⊙ ⊙	⊙ ⊙
7	M	56	⊙ ⊙	⊙ ⊙
8	M	27	⊙ ⊙	⊙ ⊙
9	F	33	⊙ ⊙	⊙ ⊙
10	M	34	⊙ ⊙	⊙ ⊙
11	M	70	⊙ ⊙	⊙ ⊙
12	M	40	⊙	⊙

⊙: Anatomical Study; ⊕: MRI Study.

TABLE 2. Right and Left Hemispheres Maximum and Minimum Length of the Human Acc

Brain	Minimum length right (mm)	Maximum length right (mm)	Minimum length left (mm)	Maximum length left (mm)
1	11.0	20.5	11.5	21.0
2	13.5	20.0	8.5	18.5
3	—	—	11.5	21.5
4	—	—	11.0	20.5
5	11.0	20.0	11.5	18.5
6	10.5	22.0	11.5	18.0
7	8.5	20.5	9.5	18.5
8	9.0	20.0	9.5	16.0
9	11.0	18.0	10.5	18.0
10	10.5	19.5	13.5	20.5
11	10.5	17.5	10.0	18
Maximum length (mm) N = 20			19.4 ± 1.5	
Minimum length (mm) N = 20			10.5 ± 0.7	
Right hemisphere max. length (mm) N = 9			19.8 ± 2.1	
Left hemisphere max. length (mm) N = 11			19.5 ± 2.1	
Right hemisphere min. length (mm) N = 9			10.6 ± 0.41	
Left hemisphere min. length (mm) N = 11			10.8 ± 1.1	

} p = 0.798

TABLE 3. Human Acc Width

Brain	Width (mm)	
	Right hemisphere	Left hemisphere
1	15.3	14.3
2	13.6	14.7
3	—	15
4	—	12.9
5	14.6	12.6
6	18.7	14.0
7	14.1	13.6
8	17.6	14.8
9	15.4	13.8
10	14.3	12.3
11	16.1	13.1
Right hemisphere width (mm) N = 9		15.5 ± 1.7
Left hemisphere width (mm) N = 11		13.7 ± 0.9
Total width (mm) N = 20		14.5 ± 1.6

} p = 0.008

There also was no evidence of width or height variations along the age.

The mean width and height (± SD) measured in 20 Acc were 14.5 ± 1.6 mm and 7.0 ± 0.8 mm, respectively. In both dimensions, there was a tendency to higher values in the right hemisphere, statistically significant for the width (p = 0.008) but not for the height (p = 0.573).

Globally considered, the human Acc revealed to be a round shaped, dorsally flattened structure, symmetrically placed anterior to the AC. It lies parallel to the midline and is slightly descendent in caudal direction.

**TABLE 4.** Human Acc Height

Brain	Height (mm)	
	Right hemisphere	Left hemisphere
1	6.8	6.9
2	8.0	7.5
3	–	6.3
4	–	5.5
5	6.6	5.9
6	6.9	8.0
7	6.8	6.0
8	7.3	7.5
9	8.9	7.4
10	7.2	7.2
11	6.1	8.1
Right hemisphere height (mm) N = 9	7.2 ± 0.8	
Left hemisphere height (mm) N = 11	6.9 ± 0.9	
Total height (mm) N = 20	7.0 ± 0.8	

} p = 0.573

**Stereotactic Coordinates**

Tables 5 and 6 show in detail the medial-lateral (X) axis coordinates as well as superior-inferior (Z) axis coordinates at each Y axis level, in every case of our series.

Table 7 depicts the mean (± SD) values of these stereotactic coordinates in our series (N= 10).

**Imaging Study**

It was possible to identify the Acc as a distinct structure with clear limits in most slices. These T1 three-dimensional weighted 3-tesla images have a better quality than the ones usually obtained by lower magnetic resonance field imaging.

The Acc is better visualized as a structure distinct from the caudate and putamen (dorsal striatum) in its most posterior, ventral and medial portions; but its limits become more diffuse rostrally. This main (intermedio-posterior) portion of the Acc is easily delimited and measurable both in its dimensions and in its stereotactic coordinates. However, it was not possible to distinguish a core and a shell in the human Acc in this study.

Overall, there was not a consistently distinct MR signal of the Acc comparatively to the adjacent striatum (Caudate,

**TABLE 5.** Human Acc Stereotactic Coordinates. Medial and Lateral X at each Y Level

Acc	Medial X values (mm)											
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1R			2.1	2.3	2.9	3.7	3.6		4.8	5.8	6.4	
3L			1.3	1.2	1.2	2.9	1	1.8	1.3	1.1	1.1	1.8
6R												
6L	2.9	2.7	2.61	1.9	1.2	2.6	1.8	1.9	1.7	2	1.1	1.4
7R	3.3	2.4	4.1	5.1	5.1	4	3.8	3.7	4.7			
8R	3.7	5.8	5.9	4.8	4.1	3.9	3.5	3.4	3.6	3.5		
9R	5.5	5.1	5.9	6.1	6.2	6.3	6.7	6.5	6.4	6.1	4.4	6.1
10R	4.5	4.9	6.8	5.5	6	6.8	5.2	5.9	4.1	4.5	4.8	
10L			3.9	2.6	3	2.3	2.5	2.8	4	4.9	4.0	4.5
11R				4.9	4.2	4.5	4.9	4.9	4.9	4.5	6.23	
Mean	4.0	4.1	4.1	3.8	3.8	4.1	3.7	3.9	3.9	4.1	4	4
SD	1.0	1.5	2.0	1.8	1.9	1.6	1.8	1.8	1.6	1.8	2.2	2.4

Acc	Lateral X values (mm)											
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1R					16	16.9				14	11	
3L			12.4	11.8	10.8	13.4	12.5	12	11	11	9.6	10
6R												
6L	11.7	13.9	14.23	14.7	13.8	15.2	12.1	14	12.7	13	12	10
7R	15.8	13.1	19.1	15.2	13.7	14.3	13.9	14	14.1			
8R	14.2	13.7	15.5	15.1	13.1	12.3	13.8	16	14.5	13		
9R	14.4	17.0	13.6	15.6	15.9	18.5	18	18	14.6	12	13	11
10R	13.9	14.2	16.3	12.6	13.7	16	14.5	14	11.3	12	11	
10L			12.1	9.8	11.9	11.7	11.7	13	14.4	14	13	12
11R				14.1	14.5	17.4	16.7	15	14.9	14	15	
Mean	14	14.4	14.7	13.6	13.7	15.1	14.2	14	13.4	13	12	11
SD	1.5	1.5	2.5	2.0	1.7	2.3	2.2	1.8	1.6	1	1.5	1

**TABLE 6.** Human Acc Stereotactic Coordinates. Superior and Inferior Z for Each Y Level

Superior Z values (mm)												
Acc	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1R		-0.5	-1.1	0	0.9	1	2.2		-0.9	0	3.2	
3L			-2.3	-2.4	-1.2	-0.9	0	0.5	2.4	2	1.9	0.3
6R	3.3		0.6	1.4	1.7	3	0	2.5	2.2	1	-1	
6L	-3.1	-5.8	-5.5	1.8	1.7	1.1	2.1	1.3	1.1	1	0.1	4.1
7R	-3.6	-1.4	2.4	1.8	0.4	1.4	2.8	4.3	4.3			
8R	-4.1	-4.8	-4.2	0.9	2	2.6	3.1	4.5	2.2	4		
9R	-2.7	-2.8	2.5	3.6	0.8	0.6	0.4	1.2	0.1	0	0.2	0.2
10R	-4.1	-4.6	-2	3.6	1.9	1.5	2	0.4	0.1	2	1.9	
10L			-2.4	1.3	1.8	2	0.7	1.4	2.5	4	3.2	3
11R				0.1	2.7	3	1.3	3.5	2.7	0	2.1	
Mean	-2.4	-3.3	-1.3	1.2	1.3	1.5	1.5	2.2	1.7	2	1.5	1.9
SD	2.8	2.1	2.8	1.8	1.1	1.2	1.1	1.6	1.6	2	1.5	2

Inferior Z values (mm)												
Acc	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1R		-9.9	-7.8	-5.8	-12.4	-10.4			-11	-9.5	-7.2	
3L	-3.6	-3.6	-9.2	-10.3	-10.2	-10.1	-8.4	-8.1	-7	-6.8	-6	-6.7
6R	-7		-11.8	-12.1	-11.5	-11.3	-10.7	-9.3	-9.7	-8.7	-8.6	
6L	-8.4	-9.6	-11	-9.3	-8.4	-8.2	-7	-9.6	-9.4	-7.4	-7.8	-4.1
7R	-9.1	-10.4	-6.6	-7	-8.6	-8.3	-7.8	-5.4	-7.1			
8R	-9.7	-9.6	-10.2	-10.7	-11.4	-10.8	-11.4	-10.4	-11	-8.1		
9R	-13	-11.8	-10.2	-9.3	-10.3	-10.1	-10.2	-8.5	-8.8	-8.8	-8.1	-6.4
10R	-9.7	-12	-11.8	-8.5	-10.8	-10.7	-5.9	-9.8	-7.3	-5.5	-5.2	
10L			-8.9	-8.1	-9.1	-9.3	-9	-7.7	-6.9	-6.6	-6.2	-5.3
11R				-11.5	-9.6	-9.8	-11.7	-15.3	-14.2	-12.6	-9.3	
Mean	-8.6	-9.6	-9.7	-9.3	-10.2	-9.9	-9.1	-9.3	-9.2	-8.2	-7.3	-5.6
SD	2.9	2.8	1.8	2.0	1.3	1.0	2.0	2.7	2.4	2.1	1.4	1.2

**TABLE 7.** Human Acc Stereotactic Coordinates. Z and X Mean Values at Each Y Level

Z-Z' and X-X' mean values at each Y level (mm)												
Y	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
X	4.00	4.12	4.1	3.8	3.8	4.1	3.7	3.9	3.9	4.1	4	4
X'	14	14.4	14.7	13.6	13.7	15.1	14.2	14	13.4	13	12	11
Z	-2.4	-3.3	-1.3	1.2	1.3	1.5	1.5	2.2	1.7	2	1.5	1.9
Z'	-8.6	-9.6	-9.7	-9.3	-10.2	-9.9	-9.1	-9.3	-9.2	-8.2	-7.3	-5.6

Putamen), although in some slices a slight Acc hypointensity was noticed in T1-weighted images (Fig. 4).

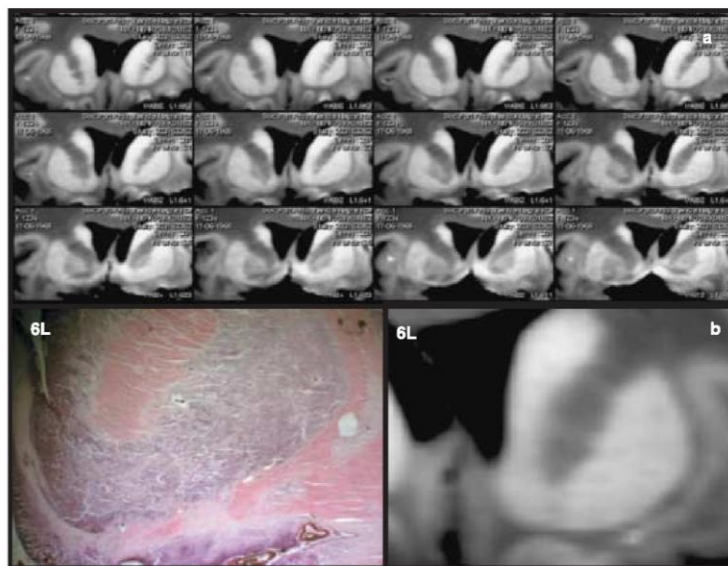
**Anatomy-MRI Comparative Study**

Comparing the anatomical and MRI data concerning identification, delimitation, and stereotactic features of the Acc, it was verified that: the resolution and quality of the MRI images, even with 3-tesla magnetic field, were lower than the anatomical ones; but the anatomical and MR images were strictly correspondent and comparable without any noticed spatial deformation, as can be observed in Figure 4; the MRI study as well as the anatomical study showed that there is an intermedio-posterior sector of the Acc easy to delimitate, allowing us to

establish a maximum and a minimum length based in the same morphologic criteria; the absence of a characteristic MR signal intensity and its lower image resolution made its medial and lateral limits more difficult to establish on MRI; neither the anatomical nor the MRI techniques allowed the identification of a core and shell Acc divisions; the precise limits of the Acc, only possible to delimitate in the anatomical study, can be reliably extrapolated to the MRI study owing to their strictly correspondence.

**Discussion**

The studied population consisted of 24 cerebral hemispheres from 12 brains, only four (two brains) being female. These did not show different results from the



**FIGURE 4.** (A) The human nucleus accumbens magnetic resonance imaging (MRI) serial slices. (B) Anatomical and MRI corresponding coronal slices.

others, but the small female number did not allow making a male–female comparative study; the specimens' ages covered all adult decades, allowing us to study the different parameters along the age in spite of the small sample dimension. The number of left and right hemispheres was approximately the same (10 right and 12 left). Due to equipment and staff limitations, it was only possible to study 14 Acc by MRI.

#### Identification, Delimitation, and Anatomical Localization of the Acc

As noted by other authors (10,22,24,36), the human Acc is a structure that is very difficult to define its entire limits: its posterior sector is easier to delimitate, although behind the AC it may be confused with the anterior hypothalamic nuclei; so it is usually accepted as Acc posterior limit (conventional), the posterior limit of the AC (11,17,24). In its more anterior part, the Acc (or ventral striatum) is often indistinguishable from the caudate and the putamen nuclei (dorsal striatum). This is the reason why the Acc maximum anterior limit has been considered to be where the rostral limit of the internal capsule starts separating the caudate from the putamen. This difficulty concerning the Acc delimitation also was verified by us.

The anatomical techniques we used, based on frozen cut slices, may have contributed to a poor histologic definition; however, it was the only way to obtain slices

with the least volume deformation and with an adequate positioning and referencing in order to obtain precise three-dimensional coordinates in every slice. This study is, to the best of our knowledge, the only referenced (stereotactic) morphologic Acc human study performed on a number of cases disclosing variability data.

Other authors in a recent study (36) using frozen slices with immunohistochemistry staining did not achieve to distinguish between core and shell in the human Acc. We had the same results in our series. Probably, the human Acc is a complex functional and chemical unit with lots of afferent and efferent connections with a mosaic arrangement that makes it impossible to determine such anatomical distinction between core and shell, as in the inferior vertebrates. It will be interesting to study the human Acc with adequate histologic and immunochemistry techniques in a significant number of cases with a precise three-dimensional localization.

The difficulty of establishing the anterior, dorsal, and dorsolateral limits of the human Acc mainly concerns its distinction from the dorsal striatum (see Results above); on the other side, its posterior limits raise some other questions: the medial dorsal part of the Acc can be confused with the nuclei of the stria terminalis; however, these nuclei continue, contrary to the Acc, above the AC; more rostrally, its medial border has to be distinguished from the septal nuclei on the other side of the Broca's diagonal band; and it also is

worthwhile to note that its medial edge sometime overtakes the vertical plan of the inferior border of the lateral ventricle, contrary to the classical anatomical descriptions (24,26).

The ventral and ventral-lateral limits are easily defined by the presence of Broca's diagonal band and external capsule, respectively; these structures provide a clear cut delimitation of the Acc.

### Acc Dimensions

The posterior part of the Acc, easy to delimitate (minimum length), is approximately half (10.5 mm) its maximum length (19.4 mm). These values are rather constant with a small standard deviation. In spite of their different definition, the absence of significant differences (Student's *t*-test) between left and right Acc length demonstrates the symmetry of this parameter. The analysis of the length variation with increasing age reveals that this nucleus does not suffer any atrophy as other brain structures (amygdala, hippocampus). The symmetry of the Acc also is evident in its height, about 7 mm. Concerning the width, there is a slight asymmetry between right and left side with statistical significance ( $p=0.008$ ), being larger on the right (15.5 mm) than left (13.7 mm). This should be confirmed in a larger series and does not have a clear explanation.

### Stereotactic Coordinates

It was possible to determine in many cases the stereotactic coordinates of the Acc relative to an orthogonal reference system including the midline and the AC-PC. This present study provided new information because previous studies only examined a single human brain hemisphere and were not specifically oriented on the Acc nucleus (24,26).

The stereotactic coordinates established in the present study are according to those presented in the few existent human stereotactic atlases (24,26). However, the coordinates found in this study must be considered more accurate, because they are based on a larger number of cases; nevertheless, there is still some dispersion in such values, probably owing to the size of our series.

Concerning the stereotactic coordinates used by different groups (Sturm, Nuttin, Schurmmann) in their surgical targeting of the human Acc, all of them differ from one another and correspond to distinct zones of the Acc, although it is always localized within the dorsal zone of the Acc posterior part (27,37).

### Anatomy MRI Comparative Study

The Acc is less well-defined by MRI than by anatomical technique, and does not have a distinct signal intensity imaging, although our anatomical and MRI images display strict correspondence. And, in spite of the higher quality of these images compared to lower magnetic field intensity MRI's (0.5–1.5-tesla), it was not obvious that 3-tesla provides a significant advantage in characterizing and localizing

the human Acc (43). Although MRI is not sufficient to enhance by itself the precise limits of the Acc, we can state that our anatomical data may be easily extrapolated to MRI.

### Conclusions

The present study shows that the Acc is a distinct morphologic entity, well delimited in the majority of its length, namely in its posterior part, which stereotactic coordinated were established.

It has a round biconvex shape, dorsally flattened, and symmetrically located in both cerebral hemispheres ahead from the AC.

The Acc lies parallel to the midline and is slightly descendent caudally.

Its (posterior sector) dimensions are respectively (length, width, and height): 10.5 mm  $\times$  14.5 mm  $\times$  7.0 mm (but its overall length is approximately twice this length).

The stereotactic coordinates (by its limits) of the posterior Acc sector are (mm): Y = 0, Y' = 11; X = 3.7, X' = 15.1; and Z = 2.2, Z' = -10.2.

On MRI, the Acc is easily identified in most of its extension, without any specific signal intensity, but allowing the easy application of the precise anatomical three-dimensional coordinates to the MRI technique.

### References

1. Groeneweger HJ, Wright CI, Beuer AVJ. The nucleus accumbens: gateway for limbic structures to reach the motor system? *Prog Brain Res* 1996;107:485–511.
2. Balfour DJ. Neuroplasticity within the mesoaccumbens dopamine system and its role in tobacco dependence. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2002;1:413–421.
3. Baxter LR. Functional imaging of brain systems mediating obsessive-compulsive disorders. In: Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS, eds. *Neurobiology of mental illness*. New York: Oxford University Press, 1999:534–547.
4. Beckmann H, Lauer M. The human striatum in schizophrenia. II. Increased number of striatal neurons in schizophrenics. *Psychiatry Res* 1997;68:99–109.
5. Boileau I, Assaad JM, Pihl RD et al. Alcohol promotes dopamine release in the human nucleus accumbens. *Synapse* 2003;49:226–231.
6. Camí J, Farré M. Drug addiction. *N Engl J Med* 2003;349:975–986.
7. Carelli RM. Nucleus accumbens cell firing during goal-directed behaviors for cocaine vs. "natural" reinforcement. *Physiol Behav* 2002;76:379–387.
8. Everitt BJ, Wolf ME. Psychomotor stimulant addiction: a neural systems perspective. *J Neurosci* 2002;22:3312–3320.
9. Heimer L, de Olmos JS, Alheid GF et al. The human basal forebrain, part 2. In: Bloom FE, Björklund A, Hökfelt T, eds. *Handbook of chemical neuroanatomy*, vol. 15. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 1999:57–226.
10. Heimer L. The olfactory cortex and the ventral striatum. In: Livingston KE, Hornykiewicz O, eds. *Limbic mechanisms*. New York: Plenum Press, 1978:95–187.

11. Heimer L. A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders and drug abuse. *Am J Psychiatry* 2003;160:1726–1739.
12. Haber SN, Fudge JL, McFarland NR. Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *J Neurosci* 2000;20:2369–2382.
13. Haber SN. The primate basal ganglia: parallel and integrative network. *J Chem Neuroanat* 2003;26:317–330.
14. Haber SN, McFarland NR. The concept of the ventral striatum in nonhuman primates. *Ann N Y Acad Sci* 1999;877:33–48.
15. Nestler EJ, Malenka RC. The addicted brain. *Sci Am* 2004.
16. Heimer L, Harlan RE, Alheid GF, de Olmos J. Substantia innominata: a notion which impedes clinical-anatomical correlations in neuropsychiatric disorders. *Neuroscience* 1997;76:957–1006.
17. Heimer L. Basal forebrain in the context of schizophrenia. *Brain Res Rev* 2000;31:205–235.
18. Kelley AE. Functional specificity of ventral striatal compartments in appetitive behaviours. *Ann N Y Acad Sci* 1999;877:71–90.
19. Koob G, Swerdlow N. The functional output of the mesolimbic dopamine system. *Ann N Y Acad Sci* 1988;537:216–227.
20. Mayberg HS, Keightley M, Mahurin FK, Brannan SK. Neuropsychiatric aspects of mood and affective disorders. In: Yudofsky SC, Hales RE, eds. *The American psychiatric publishing textbook of neuropsychiatry and clinical neuroscience*, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2002:1021–1048.
21. Riedel A, Härtig W, Seeger G, Gärtner U, Brauer K, Arendt TH. Principles of rat subcortical forebrain organization: a study using histological techniques and multiple fluorescence labelling. *J Chem Neuroanat* 2002;23:75–104.
22. Heimer L. The legacy of the silver methods and the new anatomy of the basal forebrain: implications for neuropsychiatry and drug abuse. *Scand J Psychol* 2003;44:189–201.
23. Heimer L, Wilson RD. The subcortical projections of allocortex: similarities in the neuronal associations of the hippocampus, the piriform cortex and the neocortex. In: Santini M, ed. *Golgi centennial symposium proceedings*. New York: Raven Press, 1975:173–193.
24. Mai JK, Assheuer J, Paxinos G. *Atlas of the human brain*, 2nd edn. San Diego: Academic Press, 2004.
25. Lauer M, Senitz D, Beckmann H. Increased volume of the nucleus accumbens in schizophrenia. *J Neural Transm* 2001;108:645–660.
26. Talairach J, Tournoux P. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag, 1988.
27. Sturm V, Lenart D, Koulousakis A et al. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive and anxiety disorders. *J Chem Neuroanat* 2003;26:293–299.
28. Zahm DS. Functional-anatomical implications of the nucleus accumbens core and shell subterritories. *Ann N Y Acad Sci* 1999;877:113–128.
29. Bassareo V, De Luca MA, Di Chiara G. Differential expression of motivational stimulus properties by dopamine in nucleus accumbens shell versus core and prefrontal cortex. *J Neurosci* 2002;22:4709–4719.
30. Di Chiara G. Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behaviour and addiction. *Behav Brain Res* 2002;137:75–114.
31. Fernández-Espejo E. How does the nucleus accumbens tick? *Rev Neurol* 2000;30:845–849.
32. Lauer M, Beckmann H. The human striatum in schizophrenia. I. Increase in overall relative striatal volumes in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1997;68:87–98.
33. Lauer M, Heinsen H. Cytoarchitectonics of the human nucleus accumbens. *J Hirnforsch* 1996;37:243–254.
34. Lauer M, Senitz D, Beckmann H. Increased volume of the nucleus accumbens in schizophrenia. *J Neural Transm* 2001;108:645–660.
35. Pakkenberg B. Stereological quantitation of human brains from normal and schizophrenic individuals. *Acta Neurol Scand Suppl* 1992;137:20–33.
36. Prensa L, Richard S, Parent A. Chemical anatomy of the human ventral striatum and adjacent basal forebrain structures. *J Comp Neurol* 2003;460:345–367.
37. Tass PA, Klosterkotter J, Schneider F, Lenart D, Koulousakis A, Sturm V. Obsessive-compulsive disorder: development of demand-controlled deep brain stimulation with methods from stochastic phase resetting. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:S27–S34.
38. Meyerson BA. Neurosurgical treatment of mental disorders: introduction and indications. In: Gildenberg PL, Tasker RR, eds. *Textbook of stereotactic and functional neurosurgery*. New York: McGraw-Hill, 1989:1953–1963.
39. Lippitz BE, Mindus P, Meyerson BA, Kihlstrom L, Lindqvist C. Lesion topography and outcome after thermocapsulotomy or gamma knife capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: relevance of the right hemisphere. *Neurosurgery* 1999;44:452–458.
40. Nuttin B, Cosyns P. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 1999;354:1526.
41. Saxena S, Rauch SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000;23:563–586.
42. Gao G, Wang X, He S et al. Clinical study for alleviating opiate drug psychological dependence by a method of ablating the nucleus accumbens with stereotactic surgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 2003;81:96–104.
43. Ballmaier M, Toga AW, Siddarth P et al. Thought disorder and nucleus accumbens in childhood: a structural MRI study. *Psychiatry Res Neuroimag* 2004;130:43–55.

**TRABALHO II**

***“Three Dimensional Anatomy of the Human Nucleus Accumbens”***

Lia Lucas Neto, Daniel Neto, Edson Oliveira, Hugo Martins, Beatriz Mourato, Francisco Correia, Alexandre Rainha Campos, António Gonçalves Ferreira

*Acta Neurochirurgica*

Vol 155, 2389-2398, 2013.



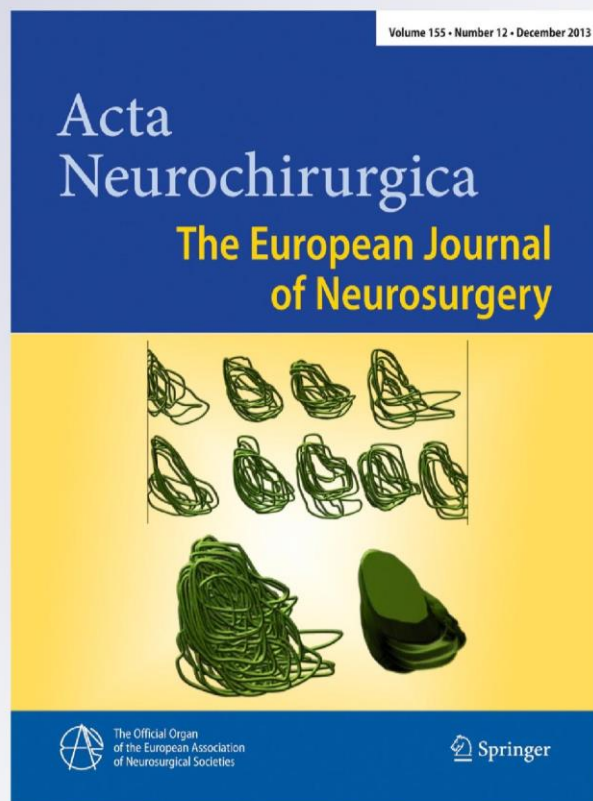
# *Three dimensional anatomy of the human nucleus accumbens*

**L. Lucas-Neto, D. Neto, E. Oliveira,  
H. Martins, B. Mourato, F. Correia,  
A. Rainha-Campos & A. Gonçalves-  
Ferreira**

**Acta Neurochirurgica**  
The European Journal of Neurosurgery

ISSN 0001-6268  
Volume 155  
Number 12

Acta Neurochir (2013) 155:2389-2398  
DOI 10.1007/s00701-013-1820-z



 Springer

**Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer-Verlag Wien. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at [link.springer.com](http://link.springer.com)".**



## Three dimensional anatomy of the human nucleus accumbens

L. Lucas-Neto · D. Neto · E. Oliveira · H. Martins ·  
B. Mourato · F. Correia · A. Rainha-Campos ·  
A. Gonçalves-Ferreira

Received: 16 April 2013 / Accepted: 3 July 2013 / Published online: 3 August 2013  
© Springer-Verlag Wien 2013

### Abstract

**Background** The Nucleus accumbens (Acc) is the main structure of the ventral striatum. It acts as a motor-limbic interface, being involved in emotional and psychomotor functions, frequently disturbed in neuropsychiatric disorders such as obsessive compulsive disorder and addiction. Most of the studies concerning the Acc were made in animals and those performed in humans are contradictory. Nevertheless, it has become a target for stereotactic deep brain stimulation for some of those diseases, when refractory to medical treatment. Previous studies performed by our group have established the localization, limits and dimensions of the human Acc and its stereotactic coordinates. Now it is our purpose to perform the Acc anatomical three-dimensional (3D) reconstruction in order to clarify its shape and topography and to render this nucleus a safer target for stereotactic procedures.

**Methods** Anatomical coronal slicing of ten Acc from human brains was performed, perpendicular to the anterior

commissure-posterior commissure line and to the midline; then the Acc contours were traced and its dimensions and 3D stereotactic coordinates measured, on each slice. Finally a 3D computerized model was created.

**Results** The human Acc was identified as a distinct brain structure, with clear-cut limits on its posterior half. It lies parallel to the midline, descends caudally, and progresses from a globose to a flattened and dorsolateral concave shape. Its main expression is subcommissural.

**Conclusion** This study defined more accurately the 3D anatomy of the human Acc, providing new tools for stereotactic procedures.

**Keywords** Nucleus accumbens · Deep brain stimulation · Three-dimensional anatomy · Stereotaxy

### Introduction

The Nucleus accumbens (Acc) is a major basal forebrain structure still poorly known in the human brain. It is even discussed as if it exists as an individualized anatomical entity or only as a functional unit [14, 19].

This nucleus has been described as the main and most inferior part of the ventral striatum, located underneath the anterior limb of the internal capsule, between the head of the caudate nucleus and the putamen, parallel to the midline, mostly ahead and inferior to the anterior commissure [32, 41, 49]. Due to its central position between the basal ganglia and the limbic system, it is considered to be a motor-limbic interface, being involved in several motor, emotional and motivational processes [19, 39]. In most animal studies the Acc is divided into two distinct parts: a shell, confined to the ventromedial margin of the nucleus, and a central core. The shell of the nucleus is associated with the limbic system and the core with the extrapyramidal motor system, and the information is mainly transmitted from shell to core. Although this

**Electronic supplementary material** The online version of this article (doi:10.1007/s00701-013-1820-z) contains supplementary material, which is available to authorized users.

L. Lucas-Neto · D. Neto · E. Oliveira · H. Martins · B. Mourato ·  
F. Correia · A. Rainha-Campos · A. Gonçalves-Ferreira  
Anatomy Department, Lisbon Medical School, Lisbon, Portugal

L. Lucas-Neto  
Neuroradiology Department, Lisbon North Medical Center,  
Lisbon, Portugal

E. Oliveira · A. Rainha-Campos · A. Gonçalves-Ferreira  
Neurosurgery Department, Lisbon North Medical Center, Lisbon,  
Portugal

L. Lucas-Neto (✉)  
Instituto de Anatomia da Faculdade de Medicina da Universidade  
de Lisboa, Av Prof Egas Moniz, 1649-028 Lisbon, Portugal  
e-mail: lia\_net@yahoo.com

dichotomy is well established in rodents, it is not clearly seen in humans [20, 30, 41, 44, 59].

The Acc has also been claimed to play a key role in some of the major neuropsychiatric disorders such as major depression, obsessive-compulsive disorder (OCD), severe anxiety, and addictive behaviors, due to its integration in the so-called brain rewarding circuits. One of the major neurochemical pathways of these circuits involves the mesolimbic pathway that starts in the ventral tegmental area of the mesencephalon and projects its dopamine terminals in the Acc, via the medial forebrain bundle [7, 9, 22–24, 40].

Due to its role, this nucleus has become in recent years an important target for deep brain stimulation for the treatment of some of those disorders when they are refractory to medical therapy, namely OCD, depression, anxiety, Tourette Syndrome and addiction, with good clinical results [2, 5, 6, 11, 18, 49, 54, 56]. Deep brain stimulation is a neurosurgical reversible technique that uses chronic electric stimulation of deep brain structures, blocking or modulating cortico-subcortical reentrant circuits. This technique has been used for the treatment of Parkinson's disease since 1987, from the works of Benabid et al., and was further extended to different applications due to its reversible and easy to regulate effect [4]. Bart Nuttin started using this technique in 1999 for psychosurgical purposes in OCD, and Sturm et al. first reported the stimulation of the Acc in 2003 [43, 49]. One of the most important aspects for the success of those surgical techniques is the precise definition of the 3D coordinates of the target to optimize the electrode trajectory.

Most of the studies concerning the anatomy and histology of the Acc were performed in animals and those performed in humans, using different methodologies, are difficult to compare and sometimes contradictory. Very few analyzed the 3D anatomy of the nucleus or were designed specifically for a neurosurgical application. The histological and histochemical works of Lauer et al., Zahm, Prensa et al., Voorn et al., Zaborzky et al. and Holt et al. do not mention the global dimensions and limits of the Acc nor its 3D stereotactic coordinates [27, 30, 39, 44, 55, 58]. The stereotactic atlases of Talairach–Tournoux and of Schaltenbrand–Bailey are previous to the advent of MRI and neuronavigation systems [46, 50]. Mai and Yelnik performed their studies using a single human hemisphere [32, 57]. The works of Mavridis et al. gather a larger number of cases but restrict the stereotactic study to a specific level ( $Y=2$ ,  $X=7$  and  $8$ ,  $Z=-4$ ) and perform their measurements directly in the brain specimen and in 2 mm thick 1.5 T MRI sections, lacking the detailed analysis of histology [34–37].

In previous works performed by our group we've studied the anatomy and histology of the human Acc and established its stereotactic coordinates, with the corresponding study in 3 T MRI [41]. We observed the Acc as a defined structure in the majority of its length but only clearly delimited and

distinct from the dorsal striatum in its posterior half, which stereotactic coordinates were measured [41]. From a clinical perspective, the posterior part is also the most important since it encompasses the DBS coordinates used by most of the neurosurgery departments in their surgical targeting of the Acc [2, 5, 11, 12, 18, 33, 47, 49, 54].

It is the purpose of this study to perform a 3-D image reconstruction of the nucleus in order to clarify its shape and topography, to improve its visualization and identification in the brain, and to provide additional tools to define the best and safer surgical approach route to reach the Acc.

## Material and methods

The material consisted of 24 nucleus accumbens from 12 normal adult human brains, of both sexes, without anatomical or histological deformation. The brains were collected by routine autopsy performed within 48 hours after death, at the Lisbon Legal Medicine Institute, from cadavers with no history of neurological or psychiatric disorders. The brain collection was performed according to the Portuguese law and ethical requirements.

After brain collection the methodology consisted of three phases: Phase 1—Anatomical and Histological Study; Phase 2—Stereotactic Study; Phase 3—Three-Dimensional Model Construction.

Ten Acc were completely studied in the three phases, out of the initial 24, because only in these cases we had enough image accuracy and histological quality to allow the exact measurement of the stereotactic coordinates. The specimen's ages ranged from 27 to 70 years old, with a mean age of 44; six cases were male and two female. The study included seven right and three left hemispheres.

### Phase 1 – anatomical and histological study

This phase of the methodology is described in detail elsewhere [41]. Briefly, the brains were fixed in a 10 % formalin solution for 1 month and then an anatomical block was dissected from the brain, containing the Acc and part of the medial surface of the hemisphere, including the anterior and posterior commissures (AC–PC). These structures defined the 3D anatomical references for positioning the block, with transfixing needles, parallel to the AC–PC and to the midline. We defined the AC–PC line, as it usually is during stereotactic procedures, as passing through the center of the anterior and posterior commissures. The anatomical block was then embedded in the optimal cutting temperature (OCT) solution (Tissue-Tek<sup>®</sup>, Sakura), frozen in liquid nitrogen and serially cut in coronal direction in a cryomicrotome, with slices 50  $\mu$ m thick, every 0.5 mm. On each slice, marks referenced its position relative to the AC–PC line and to the midline. The

slices were performed from the head of the caudate nucleus to the posterior border of the anterior commissure. This border was defined as the first slice where the anterior commissure is not continuous, in the coronal plane.

#### Phase 2 – stereotactic study

The slices were digitized with a camera coupled to a macroscope (Leica Image Manager 1000®). The Acc contours were traced and its limits defined in relation to the reference structures; the 3D coordinates were then established for each slice, every millimeter. These coordinates were measured along the posterior half of the nucleus, because this is the only segment where it is clearly distinct from the dorsal striatum; this segment measured 11 mm on average (12 slices) [41]. Each selected slice corresponded to a Y coordinate,  $Y=0$  at the posterior border of the AC and the Acc and the  $Y=11$ , at the anterior limit of the posterior part of the Acc. The distance of the nucleus limits to the midline and to the AC–PC line defined, respectively, the X–X' and the Z–Z' stereotactic coordinates.

#### Phase 3 – three-dimensional model construction

As the slices are usually subjected to some rotation when applied to the microscope slide, the images were rotated accordingly (from  $0.5^\circ$  to  $20^\circ$ ) using the GIMP® image editing program. With the same program, we proceeded to the delineation of the Acc contours in each of the twelve slices ( $Y=0$  to  $Y=11$ ) for the 10 Acc. The Acc contours (12 Y slices x 10 Acc), were vectorized with the 3D Studio Max® - 3D modeling, animation and rendering software, and positioned in space accordingly to the stereotactic data obtained in phase 2 of the methodology (Fig. 1, Online Resource 1). To increase the accuracy of our model, the reference points were multiplied along the contour using a built-in software algorithm to obtain 100 points for each contour. These points were extracted and converted to 3D (XYZ) information using the Maxcript® program.

The final Acc 3D model was built with 12 Y planes resulting from the averaging of all the slices at each Y coordinate (Fig. 2, Online Resource 1). The positioning of each plane in space required the definition of the XZ central point for each Acc contour, the averaging of the XZ central point coordinate for each Y plane and the alignment of each slice to the average central point of each plane. To obtain each one of the 12 Y plane contours we defined 360 points, distributed in a  $360^\circ$  system along each Acc contour, and averaged these 360 points for each plane.

To study the variability of the contours (2D variability), a standard deviation model was created for each plane (Fig. 3). Additionally, to define the orientation of the main axis of the Acc, a linear regression line was calculated with the average

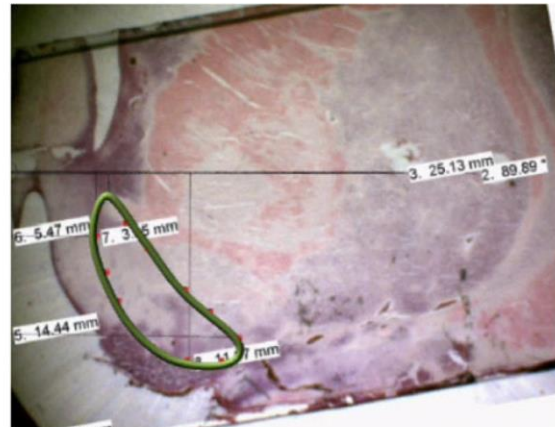


Fig. 1 Human Acc contour tracing and vectorization

XZ central points of each plane. Finally, a 3D animated model with the Acc, its main axis, the reference lines and the anterior commissure was created with the Maxcript® software program (Figs. 4 and 5, Online Resource 2 and 3).

## Results

### Stereotactic study

The mean values of the medial-lateral (x-axis) and superior-inferior (z-axis) coordinates at each Y-axis level, are shown in Table 1. The mean height and width for each Y level is depicted at the bottom.

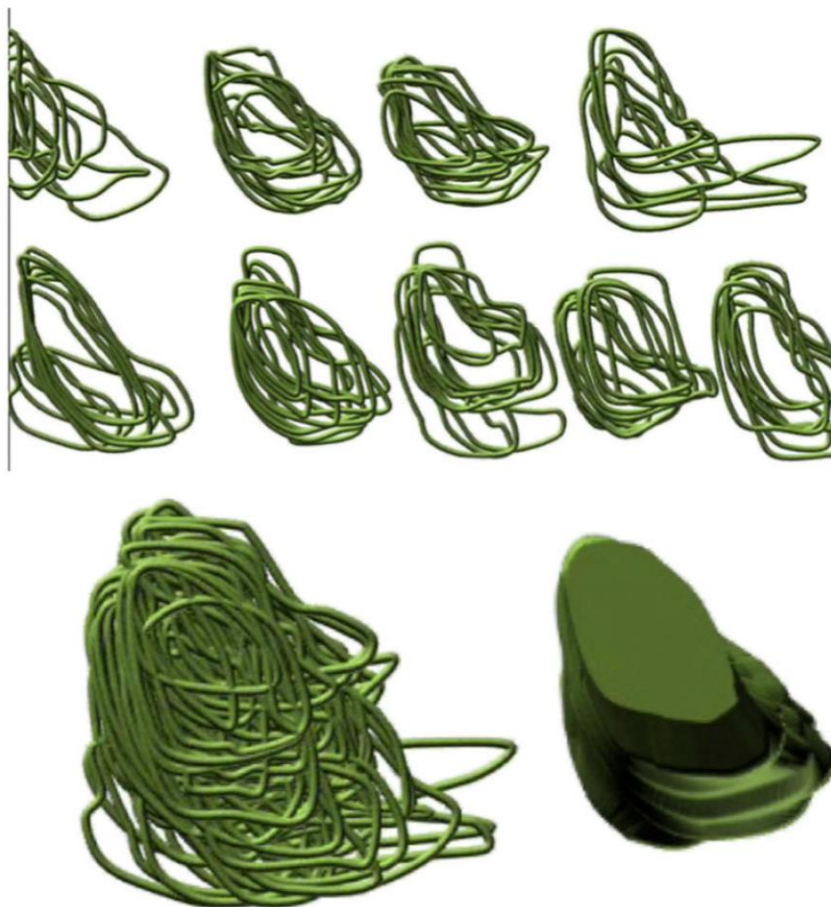
The stereotactic coordinates of the posterior Acc limits were (mm):  $Y=0$ ,  $Y=11$ ;  $X=3.7$ ,  $X'=15.1$ ;  $Z=2.2$ ,  $Z'=-10.2$ .

The human Acc is widest at  $Y=5$  and highest between 4 and 7. Its width increases slightly from anterior to posterior. Its height increases progressively between  $Y=11$  and  $Y=8$ , then becomes constant between  $Y=7$  to  $Y=3$  and, posterior to  $Y=3$ , it reduces again. The Acc lies parallel to the midline and is slightly descendent caudally. Its main expression is inferior to the AC–PC line.

### Bi-dimensional variability and three-dimensional model

The mean Acc contour for each of the 12 planes studied ( $Y=0$  to  $Y=11$ ), depicted in green, and its standard deviation, red for +1 and blue for -1, are represented in Fig. 3. From level  $Y=11$  to  $Y=4$  the anatomy of the human Acc is similar among all of the studied brains. But from level  $Y=3$  to the posterior limit of the anterior commissure ( $Y=0$ ) there is an increase in the variability of the size and shape of the nucleus.

It progresses from an ellipsoid form, with a biconvex shape, to a dorsal-laterally flattened morphology. The medial

**Fig. 2** Acc 3D modeling process

and ventral borders are slightly convex and almost perpendicular. The lateral and dorsal borders have no clear distinction.

The 3D coordinates of the Acc main axis are shown in Table 2.

The 3D model of the mean Acc is represented in Figs. 4 and 5 (Online Resource 2 and 3), as well as its relations to the midline, the intercommissural line, the anterior commissure (yellow line) and great axis of the Acc, represented in red, which descends caudally and slightly deviates from the midline.

In Fig. 6 the Acc model is integrated in a neuronavigation system (StealthStation® TREON® Medtronic) in one of the brain specimen MRI, used in our study (Fig. 6a), and in an in vivo MRI (Fig. 6b).

## Discussion

The Acc is the most prominent part of the ventral striatum, covering a large area of the basal forebrain rostral to the

anterior commissure, and is one of the main components of the basal ganglia. Several authors have demonstrated the importance of this nucleus in neurologic and psychiatric disorders [3, 13, 21, 24, 31, 45]. Clinical trials have shown that DBS of the Acc may be an effective and safe treatment for refractory OCD and major depressive disorder and some case studies have shown positive effects of Acc DBS on alcohol and drug addiction [6, 11, 25, 51, 52, 60].

This paper describes the three dimensional anatomy and stereotactic coordinates of the posterior half of the human Acc based in a detailed analysis of the histological slices of 10 brain hemispheres. It also provides a three dimensional anatomical reconstruction of an Acc model, as a potential tool for guiding neurosurgical stereotactic procedures.

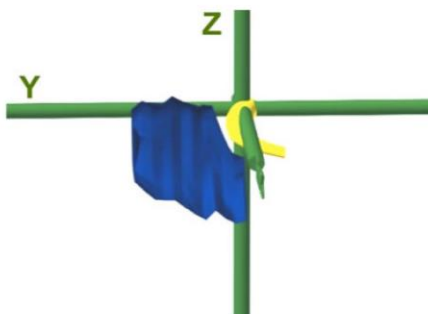
## Nucleus accumbens shape and the core-shell dichotomy

Histological and functional studies suggest that the Acc may be divided into two sub-regions. The medial, ventral and

**Fig. 3** Bi-dimensional variability. Mean Acc contour for each of the 12 planes (green), and its standard deviation (red for +1 and blue for -1)



lateral portion of the Acc is considered to be the shell of the nucleus whereas the central and dorsal portion is commonly



**Fig. 4** The 3D model of the mean Acc (blue) and its relation with the anterior commissure (yellow)

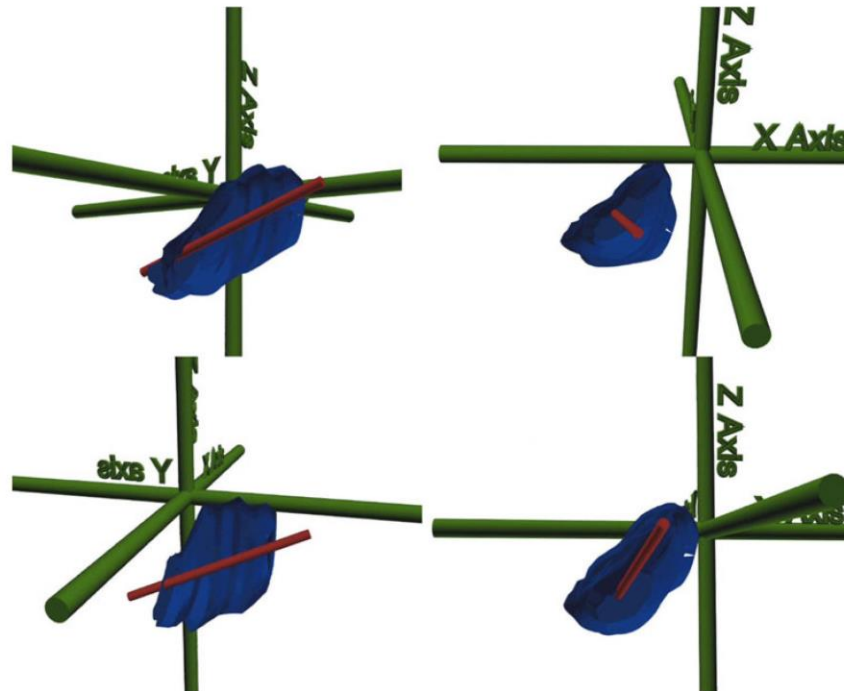
referred to as the core of the Acc [44, 55, 59]. The shell of the nucleus is associated with the limbic system and the core with the extrapyramidal motor system [14, 59]. This dichotomy is well established in animal models but poorly understood in man. A presence of at least two neurochemically distinct divisions within the human nucleus Accumbens was demonstrated, which may be homologous to the shell and core divisions of the nucleus as found in the rat [55]. In our slices we were not able to establish a distinction between core and shell, probably due to the fact that we've used thicker OCT embedded cryosections, stained only with hematoxylin–eosin. Prensa et al., also using frozen slices with immunohistochemistry, concluded that the neurochemical organization of the human ventral striatum is strikingly complex and exhibits a greater heterogeneity than the dorsal striatum [44].

Author's personal copy

2394

Acta Neurochir (2013) 155:2389–2398

**Fig. 5** The 3D model of the mean Acc (blue) and its great axis (red)



The OCT embedded frozen cut technique was selected for its superior ability to preserve the form of the Acc, but cryosections are physically less stable than paraffin or resin embedded sections and its preparation does not involve dehydration steps typical of other sectioning methods [15]. This may have contributed to a poor histologic definition. Nonetheless, this was the only way to obtain slices with the least volume deformation and with an adequate positioning and referencing in order to obtain precise 3D coordinates on every slice. Also concerning volumetric deformation, we have tried to reduce the formalin effect as much as possible, minimizing the fixation time. It is known that there is always some percentage of shrinkage and anatomic distortion in the fixed specimen, but that is more pronounced in the periphery of the brain and cortical layers than in the deep structures, such as the basal ganglia [48].

Some authors suggest that most of the caudal aspect of the Acc is occupied by the shell [38]. Our 3D model shows that the Acc progresses from a round shape to a dorsal-lateral flattened shape. We might hypothesize that the round part could represent the anterior core and shell and that the posterior portion represents the caudal shell. This could be important because human and animal studies have examined differential effects of core and shell DBS [25, 26, 53].

Nucleus accumbens limits

The human Acc is a structure whose limits are very difficult to define, particularly its anterior limit, which is often indistinguishable from the caudate and the putamen nuclei (dorsal striatum) [22, 23, 32, 41, 44]. This is the reason why, in previous works performed by our group, the Acc anterior

**Table 1** Human Acc mean stereotactic coordinates; mean width and height at each Y level (bottom)

Y	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
X	4	4,12	4,1	3,8	3,8	4,1	3,7	3,9	3,9	4,1	4	4
X'	14	14,4	14,7	13,6	13,7	15,1	14,2	14	13,4	13	12	11
Z	-2,4	-3,3	-1,3	1,2	1,3	1,5	1,5	2,2	1,7	2	1,5	1,9
Z'	-8,6	-9,6	-9,7	-9,3	-10,2	-9,9	-9,1	-9,3	-9,2	-8,2	-7,3	-5,6
Width  X'-X	10	10,3	10,6	9,8	9,9	11	10,5	10,1	9,5	8,9	8	7
Height  Z'-Z	6,2	6,3	8,4	10,5	11,5	11,4	10,6	11,5	10,9	10,2	8,8	7,5

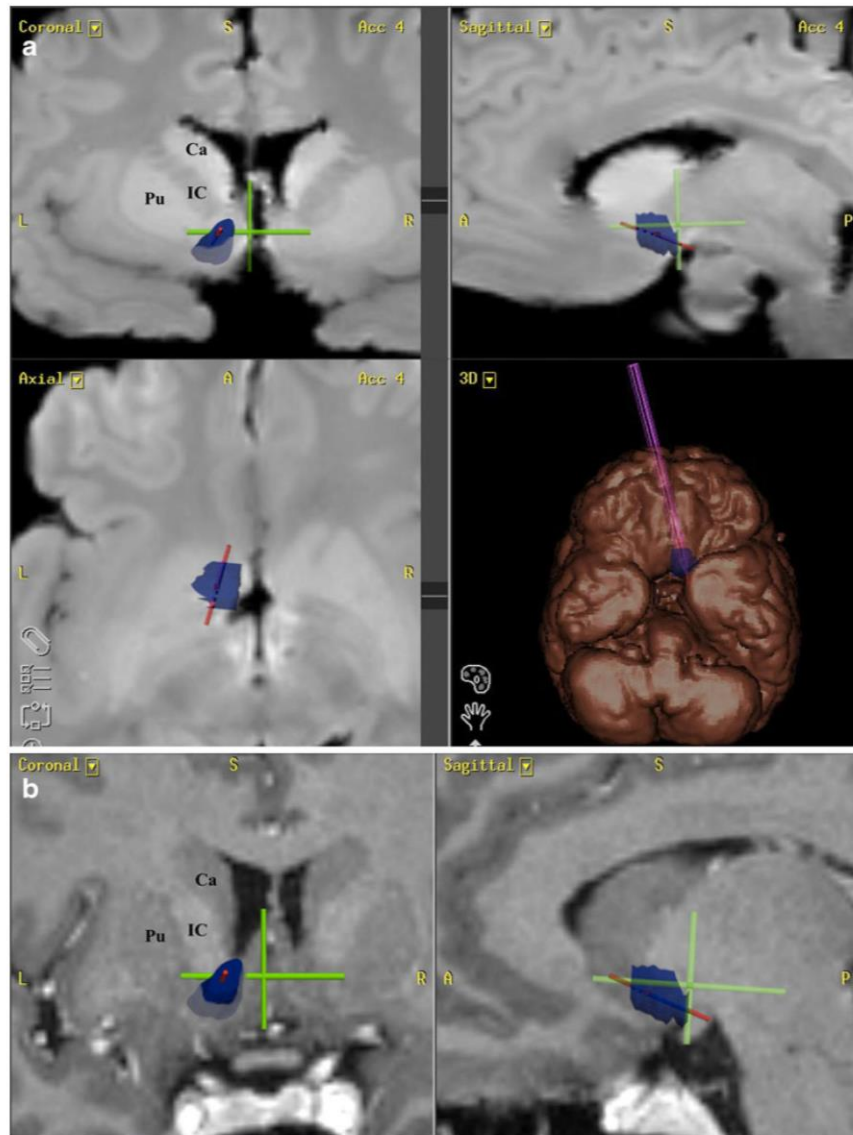
**Table 2** Human Acc main axis coordinates

Y	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
X	10,07	9,31	9,38	8,82	9,32	10,01	9,14	9,27	8,72	8,81	8,22	7,11
Z	-7,14	-7,30	-5,92	-4,15	-4,58	-4,29	-3,79	-3,12	-3,48	-3,26	-2,81	-2,95

limit has been considered to be the point where the rostral limit of the internal capsule starts separating the caudate from the putamen [41]. Only the posterior part of the Acc is easy to delimitate, starting in the coronal plane where the internal

capsule separates from the basal forebrain white matter, backwards. This posterior part corresponds to approximately half (10.5 mm) of the Acc's entire length (19,4 mm) [41]. This is the reason why we only have measured the

**Fig. 6** The 3D model integrated in the neuronavigation system - StealthStation® TREON® Medtronic; A Brain specimen MRI, B in vivo MRI, Ca caudate nucleus, IC internal capsule, Pu putamen



stereotactic coordinates along this posterior sector ( $Y=11$  to  $Y=0$ ). In the clinical practice, this is also the region of interest for stereotactic procedures, since the coordinates used by most of the groups, although different from one another, are all localized within the posterior part of the Acc [2, 5, 11, 12, 18, 25, 33, 47, 49, 52, 54, 60].

In the majority of the atlases, the level of the anterior commissure is accepted as the Acc posterior limit [32, 46, 50]. In the atlas of Mai et al., the Acc ends at the level where the anterior commissure becomes discontinuous, in the coronal plane, corresponding to its coordinate  $Y=0$  [32]. Also in this work we have used as our  $Y=0$  level, the posterior border of the anterior commissure, which is also the anterior limit of the intercommissural line, used in most neuronavigation systems. However, as one can see in the 2-D study, from level  $Y=3$  to  $Y=0$ , there is an increase in the variability of the size and shape of the nucleus, and at level  $Y=0$  we have quite large values for width and height for a structure that is at its end. In our most recent observations it seems the Acc may extend somewhat beyond the anterior commissure, as we have already mention in a personal communication as a preliminary result that still needs, however, to be confirmed and quantified.

#### Material

Our study was performed on a limited random set of brains provided by the Lisbon Legal Medicine Institute. Although phase 1 of the methods included 24 cerebral hemispheres, only 10 were processed through phases 2 and 3, because only in these cases we were able to obtain sufficient image quality to identify the reference marks and to allow the exact measurement of the stereotactic coordinates. Nevertheless, this is to the best of our knowledge the largest series reported of the Acc stereotactic coordinates based on a detailed histological analysis.

The female to male (2:6) and the left to right hemisphere (3:7) ratios didn't allow us to make a comparative study between categories. However, this was not the main objective of this study, and we opted to combine all the specimens to increase the number of cases and statistically validate and strengthen our 3D model.

The specimen's ages covered almost all adult decades, from 27 to 70 years old. We didn't take into account possible age related shrinkage because, as previously reported, there are no significant interhemispheric differences or between sexes for the absolute volumes of the caudate nucleus–Acc complex [8] and the Acc does not suffer any age-related atrophy as other brain structures [41].

#### Stereotactic study

Even with the great advance in neuroimaging in the last 30 years, it is still not possible to unequivocally delineate,

in its entire limits, closely related subcortical structures by means of high resolution CT or MRI. Regardless of the conventional 1.5 T and 3.0 T magnetic fields, there are always some artifacts and partial volume effects that distort the images and blur the nuclear outlines when we target small volumes [1]. For this reason, brain atlases derived from histological, histochemical or immunohistochemical techniques on post-mortem human brain tissue continue to represent an important tool for functional neurosurgeons and brain researchers [10].

The stereotactic atlases of Talairach–Tourmoux and of Schaltenbrand–Bailey are previous to the advent of MRI and neuronavigation systems [46, 50]. The more recent ones, some with 3D reconstructions based on histological data, were performed in a small number of brains and slices and do not refer specifically to the Acc stereotactic coordinates [32, 57]. The myeloarchitectonic atlas of Mai et al. was based on a single hemisphere from a 24-year-old male and the sections were embedded in paraffin, which is known to cause some tissue shrinkage and consequently to alter the stereotactic measurements [32]. The atlas of Yelnik et al. was also based on a single hemisphere from a 63-year-old male. It only mentions briefly the Acc and does not provide any stereotactic coordinates [57]. In the few papers that mention in detail the stereotactic anatomy of the human Acc, the anatomical measurements were performed directly in the human brain specimen and only at specific cut levels, namely  $X=7$ ,  $X=8$ ,  $Y=2$  and  $Z=-4$  [34, 35, 37]. This methodology lacks the more detailed evaluation of serial histological slices observed in a microscope and the exact and global identification of the limits of the nucleus relatively to the neighboring structures. It also assumes that the Acc stereotactic surgery always uses the above-mentioned levels for placing the electrodes. However, it is known that each surgical center uses its own stereotactic coordinates and that

**Table 3** – A review of some of the published DBS targets aimed at the Acc

Reference	Pathology	Target coordinates
Kuhn J et al. (2007) [29]	Tourette	X:6,5/Y:2,5/Z:-4,5
Neuner I et al. (2009) [42]	Tourette	X:6,5/Y:2,5/Z:-4,5
Sturm V et al. (2003) [49]	OCD	X:6,5/Y:2,5/Z:-4,5
Denys et al. (2010) [12]	OCD	X:7/Y:3/Z:-4
Franzini et al. (2010) [16]	OCD	X:3/Y:16 (MCP)/ Z:-2
Schlaepfer et al. (2008) [47]	Depression	X:7/Y:1/Z:-4
Bewernick et al. (2010) [5]	Depression	X:7,5/Y:1,5/Z:-4
Malone et al. (2009) [33]	Depression	X:7,5/Y:1,5/Z:-4
Heinze et al. (2009) [25]	Addiction (Alcohol)	X:6–8/Y:2/Z:-3–4
Valencia-Alfonso et al. (2011) [52]	Addiction (Heroin)	X:7/Y:3/Z:-4
Kuhn J et al. (2009) [28]	Addiction (Nicotine)	X:6,5/Y:2,5/Z:-4,5

there is a permanent search for the optimal target. For instance, in the last few years, we've witnessed a refinement of DBS targets for OCD. Initially it was based on anterior capsulotomy, and recently, in an attempt to improve results, more posterior sites were investigated [17].

A review of the published DBS targets aimed at the Acc shows that most of them are located within the boundaries of the Acc established in our study and in close proximity to its main axis coordinates (Table 3).

## Conclusions

There are only a few data in the literature related to the stereotactic anatomy of the human Acc, and computational 3D reconstructions dedicated to the Acc morphology based on human cadaver histological serial slices have not been reported previously. This model is coherent with clinical data and represents a useful anatomical guide for the study of the human Acc. It may be integrated in MRI and neuronavigation systems, allowing a further accurate selection of the targets of deep brain stimulation.

**Conflicts of interest** None.

## References

- Alho E, Grinberg L, Heinsen H, Fonoff E (2011) Review of Printed and Electronic Stereotactic Atlases of the Human Brain. In: Peres J Neuroimaging for Clinicians - Combining Research and Practice, InTech, pp 145–172
- Aouizerate B, Cuny E, Bardinet E, Yelnik J, Martin-Guehl C, Rotge JY, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, Mallet L, Burbaud P, Guehl D (2009) Distinct striatal targets in treating obsessive-compulsive disorder and major depression. *J Neurosurg* 111:775–779
- Ballmaier M, Toga AW, Siddarth P, Blanton RE, Levitt JG, Lee M, Caplan R (2004) Thought disorder and nucleus accumbens in childhood: a structural MRI study. *Psychiatry Res* 130:43–55
- Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J (1987) Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 50:344–346
- Bewernick BH, Hurlmann R, Matusch A, Kayser S, Grubert C, Hadrysiewicz B, Axmacher N, Lemke M, Cooper-Mahkorn D, Cohen M, Brockmann H, Lenartz D, Sturm V, Schlaepfer T (2010) Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 67:110–116
- Blomstedt P, Sjöberg RL, Hansson M, Bodlund O, Hariz MI (2011) Deep brain stimulation in the treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand* 123:4–11
- Boileau I, Assaad JM, Pihl RO, Benkelfat C, Leyton M, Diksic M, Tremblay RE, Dagher A (2003) Alcohol promotes dopamine release in the human nucleus accumbens. *Synapse* 49:226–231
- Brabec J, Krásný J, Petrovický P (2003) Volumetry of striatum and pallidum in man - anatomy, cytoarchitecture, connections, MRI and aging. *Sb Lek* 104:13–65
- Carelli RM (2002) Nucleus accumbens cell firing during goal-directed behaviors for cocaine vs. "natural" reinforcement. *Physiol Behav* 76:379–387
- Coffey RJ (2009) Printed stereotactic atlases, review. In: Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR (eds) Textbook of stereotactic and functional neurosurgery. Springer, Berlin Heidelberg, pp 347–372
- de Koning PP, Figeo M, van den Munckhof P, Schuurman P, Denys D (2011) Current status of deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a clinical review of different targets. *Curr Psychiatry Rep* 13:274–282
- Denys D, Mantione M, Figeo M, van den Munckhof P, Koerselman F, Westenberg H, Bosch A, Schuurman R (2010) Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 67:1061–1068
- Di Chiara G (2002) Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behaviour and addiction. *Behav Brain Res* 137:75–114
- Fernández-Espejo E (2000) How does the nucleus accumbens tick? *Rev Neurol* 30:845–849
- Fischer AH, Jacobson KA, Rose J, Zeller R (2008) Cryosectioning tissues. *Cold Spring Harb Protoc*. doi:10.1101/pdb.prot4991
- Franzini A, Messina G, Gambini O, Muffatti R, Scarone S, Cordella R, Broggi G (2010) Deep-brain stimulation of the nucleus accumbens in obsessive compulsive disorder: clinical, surgical and electrophysiological considerations in two consecutive patients. *Neurol Sci* 31:353–359
- Greenberg BD, Gabriels LA, Malone DA, Rezaei AR, Friehs GM, Okun MS, Shapira NA, Foote KD, Cosyns PR, Kubu CS, Malloy PF, Salloway SP, Giftakis JE, Rise MT, Machado AG, Baker KB, Stypulkowski PH, Goodman WK, Rasmussen SA, Nuttin BJ (2008) Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Mol Psychiatry* 15:64–79
- Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezaei AR, Kubu CS, Malloy PF, Salloway SP, Okun MS, Goodman WK, Rasmussen SA (2006) Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 31:2384–93
- Groeneweger HJ, Wright CI, Beuer AVJ (1996) The nucleus accumbens: gateway for limbic structures to reach the motor system? *Prog Brain Res* 107:485–511
- Haber SN, McFarland NR (1999) The concept of the ventral striatum in nonhuman primates. *Ann N Y Acad Sci* 877:33–48
- Heimer L (2000) Basal forebrain in the context of schizophrenia. *Brain Res Rev* 31:205–235
- Heimer L (2003) A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders and drug abuse. *Am J Psychiatry* 160:1726–1739
- Heimer L (2003) The legacy of the silver methods and the new anatomy of the basal forebrain: implications for neuropsychiatry and drug abuse. *Scand J Psychol* 44:189–201
- Heimer L, Harlan RE, Alheid GF, de Olmos J (1997) Substantia innominata: a notion which impedes clinical-anatomical correlations in neuropsychiatric disorders. *Neuroscience* 76:957–1006
- Heinze HJ, Heldmann M, Voges J, Hinrichs H, Marco-Pallares J, Hopf JM, Müller UJ, Galazky I, Sturm V, Bogerts B, Münte TF (2009) Counteracting incentive sensitization in severe alcohol dependence using deep brain stimulation of the nucleus accumbens: clinical and basic science aspects. *Front Hum Neurosci* 3:1–11
- Henderson MB, Green AI, Bradford PS, Chau DT, Roberts DW, Leiter JC (2010) Deep brain stimulation of the nucleus accumbens reduces alcohol intake in alcohol-preferring rats. *Neurosurg Focus* 29(E12):1–7
- Holt D, Graybiel A, Saper C (1997) Neurochemical architecture of the human striatum. *J Comp Neurol* 384:1–25
- Kuhn J, Brauer R, Pohl S, Lenartz D, Huff W, Kim EH, Klosterkoeffer J, Sturm V (2009) Observations on unaided smoking cessation after deep brain stimulation of the nucleus accumbens. *Eur Addict Res* 15:196–201

29. Kuhn J, Lenartz D, Mai JK, Huff W, Lee SH, Koulousakis A, Kloslerkoetter J, Sturm V (2007) Deep brain stimulation of the nucleus accumbens and the internal capsule in therapeutically refractory Tourette-syndrome. *J Neurol* 254:963–965
30. Lauer M, Heinsen H (1996) Cytoarchitectonics of the human nucleus accumbens. *J Hirnforsch* 37:243–254
31. Lauer M, Senitz D, Beckmann H (2001) Increased volume of the nucleus accumbens in schizophrenia. *J Neural Transm* 108:645–660
32. Mai JK, Assheuer J, Paxinos G (2004) Atlas of the human brain. Elsevier Academic Press, San Diego
33. Malone D, Dougherty D, Rezai A, Carpenter L, Friehs G, Eskandar E, Rauch S, Rasmussen S, Machado A, Kubu C, Tyrka A, Price L, Stypulkowski P, Giftakis J, Rise M, Malloy P, Salloway S, Greenberg B (2009) Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 65:267–275
34. Mavridis I, Anagnostopoulou S (2009) The human nucleus accumbens as a target for deep brain stimulation: anatomic study of electrode's target point and stereotactic coordinates. *Minim Invasive Neurosurg* 52:212–215
35. Mavridis I, Anagnostopoulou S (2011) The safest electrode trajectory for deep brain stimulation of the human nucleus accumbens: a stereotactic anatomic study. *Minim Invasive Neurosurg* 54:16–20
36. Mavridis I, Boriatisis E, Anagnostopoulou S (2011) Anatomy of the human nucleus accumbens: a combined morphometric study. *Surg Radiol Anat* 33:405–414
37. Mavridis I, Boviatisis E, Anagnostopoulou S (2011) Stereotactic anatomy of the human nucleus accumbens: from applied mathematics to microsurgical accuracy. *Surg Radiol Anat* 33:583–594
38. Meredith GE, Pattiselanno A, Groenewegen HJ, Haber SN (1996) Shell and core in the monkey and human nucleus accumbens identified with antibodies to calbindin D28K. *J Comp Neurol* 365:628–639
39. Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY (1980) From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog Neurobiol* 14:69–97
40. Nestler EJ, Malenka RC (2004) The addicted brain. *Sci Am* 50–57
41. Neto LL, Oliveira E, Correia F, Ferreira AG (2008) The human nucleus accumbens: Where is it? A stereotactic, anatomical and magnetic resonance imaging study. *Neuromodulation* 11:13–22
42. Neuner I, Podoll K, Lenartz D, Sturm V, Schneider F (2009) Deep brain stimulation in the nucleus accumbens for intractable Tourette's syndrome: follow-up report of 36 months. *Biol Psychiatry* 65:e5–e6
43. Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B (1999) Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 354:1526
44. Prensa L, Richard S, Parent A (2003) Chemical anatomy of the human ventral striatum and adjacent basal forebrain structures. *J Comp Neurol* 460:345–367
45. Saxena S, Rauch SL (2000) Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin N Am* 23:563–586
46. Schaltenbrand G, Bailey P (1959) Introduction to stereotaxis with an atlas of the human brain. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
47. Schlaepfer T, Cohen M, Frick C, Kosel M, Brodessa D, Axmacher N, Joe A, Kreft M, Lenartz D, Sturm V (2008) Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 33:368–377
48. Schulz G, Crooijmans HJA, Germann M, Scheffler K, Müller-Gerbl M, Müller B (2011) Three-dimensional strain fields in human brain resulting from formalin fixation. *J Neurosci Methods* 202:17–27
49. Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, Treuer H, Herholz K, Klein JC, Klosterkötter J (2003) The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive and anxiety disorders. *J Chem Neuroanat* 26:293–299
50. Talairach J, Tournoux P (1988) Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
51. Torres CV, Lozano AM (2008) Estimulación cerebral profunda para el tratamiento de la depresión resistente. *Rev Neurol* 47:477–482
52. Valencia-Alfonso C, Luigjes J, Smolders R, Cohen M, Levar N, Mazaheri A, van den Munckhof P, Schuurman R, van den Brink W, Denys D (2012) Effective deep brain stimulation in heroin addiction: a case report with complementary intracranial electroencephalogram. *Biol Psychiatry* 71:e35–e37
53. van Dijk A, Mason O, Klompmaakers AA, Feenstra MGP, Denys D (2011) Unilateral deep brain stimulation in the nucleus accumbens core does not affect local monoamine release. *J Neurosci Methods* 202:113–118
54. Viswanathan A, Jimenez-Shaded J, Carvallo J, Jankovic J (2012) Deep brain stimulation for Tourette syndrome: target selection. *Stereotact Funct Neurosurg* 90:213–224
55. Voon P, Brady LS, Schotte A, Berendse HW, Richfield EK (1994) Evidence for two neurochemical divisions in the human nucleus accumbens. *Eur J Neurosci* 6:1913–1916
56. Ward HE, Hwynn N, Okun MS (2010) Update on deep brain stimulation for neuropsychiatric disorders. *Neurobiol Dis* 38:346–353
57. Yelnik J, Bardinet E, Dormont D, Malandain G, Ourselin S, Tandé D, Karachi C, Ayache N, Cornu P, Agid Y (2007) A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia. I. Atlas construction based on immunohistochemical and MRI data. *NeuroImage* 34:618–638
58. Zaborszky L, Hoemke L, Mohlberg H, Schleicher A, Amunts K, Zilles K (2008) Stereotactic probabilistic maps of the magnocellular cell groups in human basal forebrain. *NeuroImage* 42:1127–1141
59. Zahn DS (1999) Functional-anatomical implications of the nucleus accumbens core and shell subterritories. *Ann N Y Acad Sci* 877:113–128
60. Zhou H, Xu J, Jiang J (2011) Deep brain stimulation of nucleus accumbens on heroin-seeking behaviors: a case report. *Biol Psychiatry* 69:e41–e42

## Comments

The nucleus accumbens definitely plays a pivotal role in the “reward” circuitry. Operations in this circuit are based on actions of two essential neurotransmitters: dopamine, which promotes desire, and serotonin, whose effects include satiety and inhibition. Furthermore, many animal studies have shown that all drugs increase the production of dopamine in the nucleus accumbens, while reducing that of serotonin. Deep brain stimulation (DBS) of the nucleus accumbens has been, therefore, investigated for the treatment of several psychiatric conditions including obsessive-compulsive disorder, treatment-resistant depression and, more recently, to modulate substance-induced dysfunction and to promote reversal of addictive behavior. This study, from the experienced group of Lisbon, will be a fundamental reference for DBS of the nucleus accumbens, a treatment that is increasingly offered to patients for psychiatric conditions. The limitation of this study is the same as that of traditional stereotactic atlases based on cadaver specimen, namely the potential spatial errors due to “post-mortem” structural changes and fixation and histological sectioning. Nonetheless, by using multiple specimens the authors offset this source of inaccuracy. The best stereotactic target coordinates within the nucleus accumbens, as delineated in this study, will come in the next future by integrating intraoperative neuroelectrophysiology, pre- and intraoperative neuroimaging, and post-operative neurological assessment.

Alfredo Conti  
Messina, ITALY

**TRABALHO III**

***“The Nucleus Accumbens beyond the Anterior Commissure – implications for psychosurgery”***

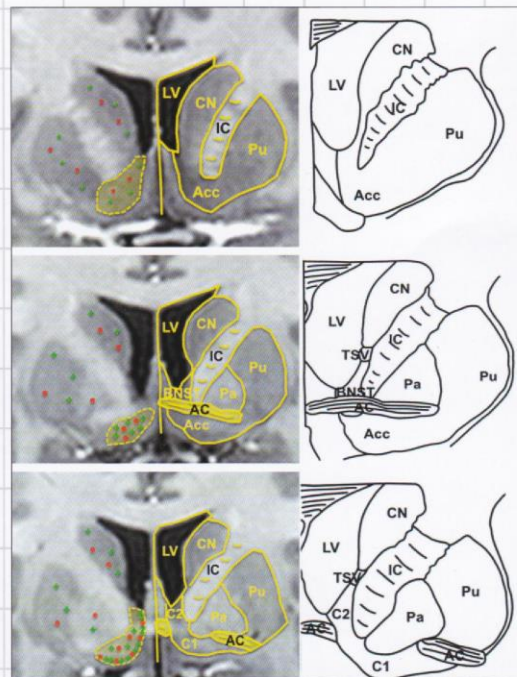
Lia Lucas Neto, Beatriz Mourato, Daniel Neto, Edson Oliveira, Hugo Martins, Francisco Correia, António Gonçalves Ferreira

*Stereotactic and Functional Neurosurgery*

Vol 92:291-299, 2014.



# Stereotactic and Functional Neurosurgery



S. Karger  
Medical and Scientific Publishers  
Basel · Freiburg · Paris ·  
London · New York · Chennai ·  
New Delhi · Bangkok · Beijing ·  
Shanghai · Tokyo · Kuala Lumpur ·  
Singapore · Sydney

**KARGER**



## The Nucleus Accumbens beyond the Anterior Commissure: Implications for Psychosurgery

Lia Lucas-Neto<sup>a, b</sup> Beatriz Mourato<sup>a</sup> Daniel Neto<sup>a</sup> Edson Oliveira<sup>a, c</sup> Hugo Martins<sup>a</sup>  
Francisco Correia<sup>a</sup> António Gonçalves-Ferreira<sup>a, c</sup>

<sup>a</sup>Department of Anatomy, Faculty of Medicine, University of Lisbon, and Departments of <sup>b</sup>Neuroradiology and <sup>c</sup>Neurosurgery, Santa Maria University Hospital, North Lisbon Medical Center, Lisbon, Portugal

### Key Words

Nucleus accumbens · Bed nucleus of the stria terminalis · Deep brain stimulation · Basal forebrain

### Abstract

**Introduction:** The nucleus accumbens (Acc) is a basal forebrain structure integrated in the dopaminergic cerebral rewarding circuits and implicated in some neuropsychiatric disorders. It has become a target for deep brain stimulation for some of these disorders when refractory to medical treatment. However, it is controversial as to which target is the best and similar results have been achieved with the stimulation of neighboring structures such as the bed nucleus of the stria terminalis (BNST). Previous studies have established the stereotactic anatomy of the human Acc, but some difficulties remain concerning its precise posterior limit, which is assumed to be at the level of the anterior commissure (AC). It is our purpose to clarify the anatomy of this zone, given the importance of its exact identification in psychosurgery. **Methods:** A total of 16 Acc were collected by autopsy, fixed, dissected, embedded and cut in coronal 5- $\mu$ m slices. The slices were stained with hematoxylin and eosin, marked with anti-D1 and anti-D2 antibodies and analyzed under a microscope. **Results:** The human Acc has the same cellular structure as the dorsal striatum, except in its posterior subcom-

missural part where voluminous neurons prevail, similar to and contiguous with the BNST. **Conclusions:** The Acc is longer than previously described, with a sub- and postcommissural extension behind the AC, continuous with the BNST.

© 2014 S. Karger AG, Basel

### Introduction

The basal forebrain is a collection of heterogeneous and continuous structures located close to the medial and ventral surface of the cerebral hemisphere [1, 2]. Its main part, previously referred to as the substantia innominata, is composed of the nucleus accumbens (Acc), the extended amygdala/bed nucleus of the stria terminalis (BNST) and the nucleus basalis of Meynert (NBM) [3–5].

Due to their location and anatomical relations, these structures, especially the Acc and the BNST, are involved in several emotional, motivational and psychomotor functions which are frequently disturbed in neuropsychiatric disorders such as the obsessive-compulsive disorder (OCD), depression and addictive behaviors [3–7]. They also integrate the cerebral rewarding centers, receiving dopaminergic projections from the ventral tegmental area via the medial forebrain bundle (MFB) [8–11].

**KARGER**

E-Mail karger@karger.com  
www.karger.com/sfn

© 2014 S. Karger AG, Basel  
1011–6125/14/0925–0291\$39.50/0

Lia Lucas-Neto  
Instituto de Anatomia da Faculdade de Medicina da  
Universidade de Lisboa, Av Prof Egas Moniz  
PT-1649-028 Lisbon (Portugal)  
E-Mail lia\_netto@yahoo.com

Downloaded by:  
155.232.240.71 - 9/24/2014 8:41:37 PM

The Acc has recently become an important target for deep brain stimulation (DBS) in some of those disorders when refractory to best medical treatment [12–18]. DBS is a neurosurgical reversible technique that uses the chronic electrical stimulation of deep brain structures to block or modulate neuronal circuits. This technique has been extensively used in the treatment of Parkinson's disease and its application has been further extended to different pathologies [19, 20]. One of the most important aspects for the success of these surgical techniques is the precise definition of the 3D coordinates of the target, combined with its precise anatomical and imaging identification. But, even with the most recent advances in neuroimaging it is still difficult to accurately delineate some of the involved structures *in vivo*. This issue can only be addressed with further histological studies in postmortem human brain tissue [21, 22]. In previous works our group studied the anatomy and histology of the human Acc and established its stereotactic coordinates and 3D anatomical model [23, 24]. However, it was always difficult to establish precisely its posterior margin. It is assumed in the literature that the Acc ends at the level of the anterior commissure (AC), but we have regularly observed a subcommissural area, histologically indistinct from the Acc and continuous with the BNST, that prompted further anatomical and imaging clarification [25–27]. Additionally, it is still controversial as to which target is the best for DBS in psychiatric disorders and often the best results seem to be achieved with the stimulation of the most posterior part of the Acc and neighboring structures from the septal area such as the BNST, the inferior thalamic peduncle and the MFB [13, 28–32].

Most of the studies concerning the anatomy and histology of this area of the basal forebrain have been performed in animals. Those performed in humans, using different methodologies, are difficult to compare and sometimes contradictory [27, 33–39]. In this regard, it is our present purpose to clarify the anatomy of the human brain septal area located behind the conventional end of the Acc and the AC, given the importance of this zone in psychosurgery.

## Materials and Methods

The material consisted of 16 Acc from 8 normal adult human brains without anatomical or histological deformation. The brains were collected by routine autopsy, performed 48 h after death at the Lisbon Legal Medicine Institute, from cadavers without history of neurological or psychiatric disorders. The brain collection was performed according to Portuguese law and the ethics committee of our medical school and hospital approved this study.

The brains were processed in two steps as follows: phase 1 – preparation and processing of the anatomical, histological and immunohistochemical material, and phase 2 – macroscopic, microscopic and computerized analysis of this material.

### *Phase 1: Preparation and Processing of the Anatomical, Histological and Immunohistochemical Material*

The brains were partially fixed in an 8% formaldehyde solution for 1 month. After fixation, they were dissected and one anatomical block containing the entire Acc, neighboring structures and part of the medial surface of the cerebral hemisphere containing the anterior and posterior commissures (AC-PC) was collected. This was followed by 1 further week of fixation in a sucrose-formaldehyde solution, anatomical block processing (Shandon Citadel™ 1000 Tissue Processor; Thermo Scientific) and paraffin embedding. The block was serially sectioned in a microtome (Leica RM2255) in coronal slices every 0.5 mm from the posterior part of the Acc to 1 cm caudally to the AC. The cuts were all performed perpendicular to the AC-PC line and to the midline. At each level four 5- $\mu$ m-thick slices were obtained – one for hematoxylin and eosin (HE) staining, one for Klüver-Barrera staining, one for anti-D1 receptor incubation and one for anti-D2 receptor incubation, following the protocols described elsewhere [40, 41].

### *Phase 2: Macroscopic, Microscopic and Computerized Analysis*

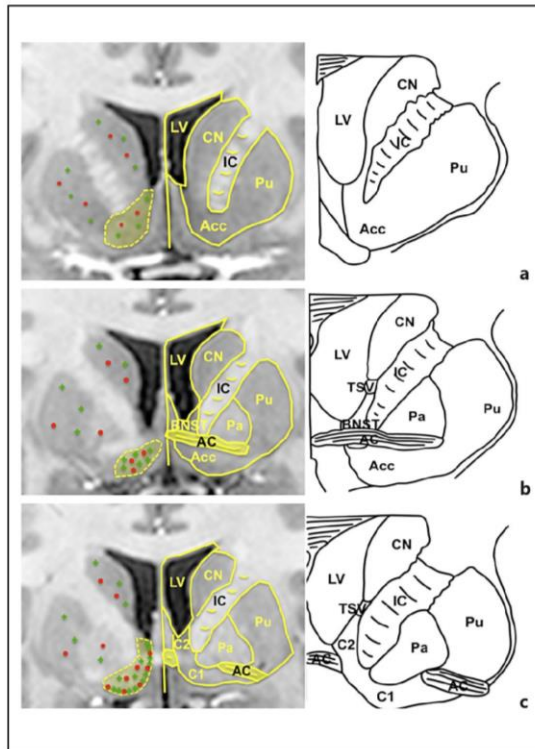
The slices stained with HE and Klüver-Barrera staining were digitized at every cutting level with a camera coupled to a microscope (Leica M420) and to a microscope (Leica DM2000). The slices incubated with anti-D1 and anti-D2 receptors were digitized in a fluorescence microscope (Leica DM2000). The slices were analyzed concerning the histology and cellular organization at the following three levels: level A – corresponding to the posterior part of the Acc, as detailed elsewhere [23, 24, 27], approximately 5 mm ahead of the AC; level B – corresponding to the subcommissural part of the Acc, where the AC is a continuous structure in the coronal plane, and level C – approximately 2 mm after the interruption of the AC, corresponding to the postcommissural septal area (fig. 1). At level C two different areas were analyzed: C1 – subcommissural below the AC-PC plane, near the base of the brain, and C2 – above the AC-PC plane, periventricular, below the caudate nucleus and the thalamostriate vein, and near the angle between the AC and the internal capsule (IC), corresponding to the BNST. In each slice the Acc was delimited and the neighboring structures identified as follows: the caudate nucleus, putamen, AC, NBM, BNST, MFB and anterior hypothalamic nuclei (AHN).

## Results

### *Histology*

#### Level A (fig. 1a, 2)

At this level, approximately 5 mm ahead of the AC, we observe that the anterior part of the IC completely separates the caudate nucleus head from the putamen. Ventrally to the IC there is a grey matter structure that con-



**Fig. 1.** The studied levels: anatomy and qualitative analysis of dopaminergic receptor distribution. **a** Level A: posterior part of the Acc, approximately 5 mm ahead of the AC. **b** Level B: subcommissural part of the Acc, when the AC is a continuous structure in the coronal plane. **c** Level C: approximately 2 mm after the interruption of the AC, corresponding to the postcommissural septal area. In this level 2 different areas were analyzed – area C1: subcommissural, below the AC-PC plane and near the base of the brain, and area C2: above the AC-PC plane, periventricular, below the caudate nucleus and the thalamostriate vein, and near the angle between the AC and the IC, corresponding to the BNST. CN = Caudate nucleus; LV = lateral ventricle; Pa = pallidum; Pu = putamen; TSV = thalamostriate vein. Red dots (color in online version only): D1 dopaminergic receptors. Green crosses: D2 dopaminergic receptors.

nects the two above-mentioned nuclei, corresponding to the Acc. Its medial border is the vertical (sagittal) plane passing by the inferior border of the lateral ventricle; its lateral limit corresponds to a line that extends downward and laterally to the rostral edge of the IC. The dorsal limit corresponds to the horizontal plane passing under the caudate nucleus head, from the inferior border of the lat-

eral ventricle to the inferior limit of the IC. Finally, the ventral limit is the external capsule at the lateral side, and the diagonal band of Broca at the medial side (fig. 2a).

At a higher magnification view, we observe that the caudate nucleus, the putamen and the Acc have the same cellular structure and cannot be distinguished. They are mainly composed of medium-sized neurons which are homogeneously distributed (fig. 2b–d).

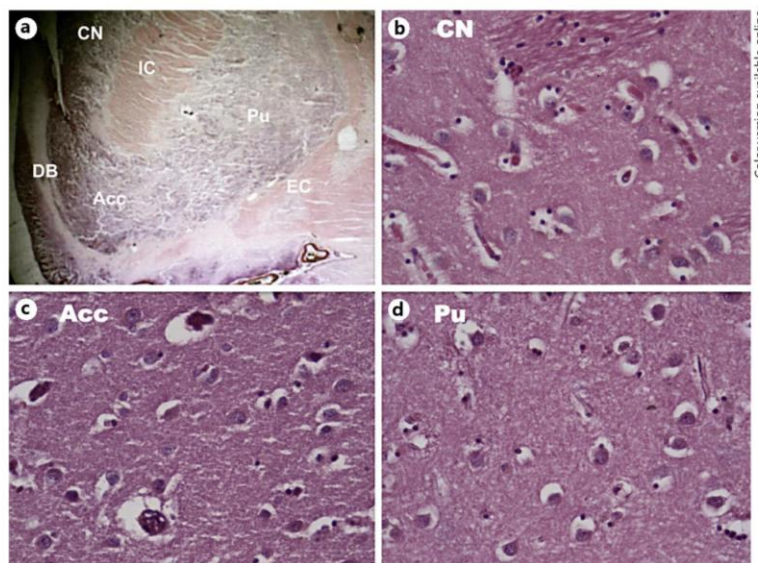
**Level B (fig. 1b, 3)**

At level B, approximately 1 mm ahead of the AC posterior border, we find the AC as a continuous bundle of white matter in the coronal plane, connecting the two hemispheres. It touches and defines an angle with the IC. The Acc is located immediately below the AC but its contours are harder to define. The lateral border is similar to the one found at level A and the medial border is slightly medial to the vertical plane that passes through the inferior angle of the lateral ventricle. We observe the AHN and the MFB inferomedially, and at the ventrolateral border the external capsule is still visible. The caudate head is smaller and the globus pallidus larger than at level A (fig. 3a).

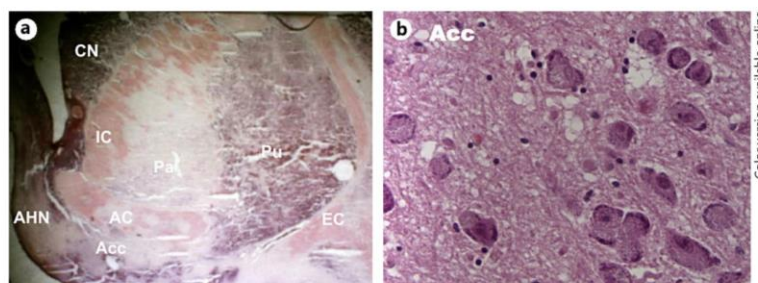
At the cellular level there is a change in the type of neurons present in the Acc relative to those of the dorsal striatum. In addition to the medium-sized neurons, we observe neurons with larger cellular bodies, prominent and peripheral nucleoli and Nissl substance. At the most anterior slices, they are homogeneously distributed, but going posteriorly they tend to predominate at the ventromedial border of the nucleus. This pattern extends supra-commissurally to the IC-AC junction (fig. 3b).

**Level C (fig. 1c, 4)**

This level corresponds to the post-commissural septal area, after the interruption of the AC in the coronal plane, approximately 2 mm behind its posterior edge, where the caudate head becomes smaller and the pallidum larger (fig. 4a, d). When we analyze this level we find that there is an apparent histological homogeneity between C1 and C2 areas, below and behind the AC (fig. 4b). However, at the cellular level, at C1 we observe neurons with large cellular bodies – prominent and peripheral nucleoli, homogeneously distributed, similar to those found at Level B. These neurons are also present in the area extending to C2, below the caudate head and thalamostriate vein and adjacent to the angle formed by the IC-AC, corresponding anatomically to the BNST (fig. 4c, e, f). We located the NBM ventrolaterally to C1, with its characteristically large and hyperchromatic neurons ar-



**Fig. 2.** Level A at low (a) and higher magnification (b–d). a The IC completely separates the caudate nucleus head from the putamen. Ventrally to the IC there is a grey matter structure that connects the 2 above-mentioned nuclei, corresponding to the Acc. b–d At a higher magnification view we can observe that the caudate nucleus (b), the putamen (d) and the Acc (c) have the same cellular structure, mainly composed of medium-sized neurons, homogeneously distributed. CN = Caudate nucleus; Pu = putamen; EC = external capsule; DB = diagonal band of Broca.



**Fig. 3.** Level B at low (a) and higher magnification (b). a At this level the AC is a continuous bundle of white matter in the coronal plane and touches and defines an angle with the IC. The Acc is located immediately below the AC but its contours are harder to define. Inferomedially we observe the AHN. b At the cellular level we observe a change in the neurons present in the Acc relative

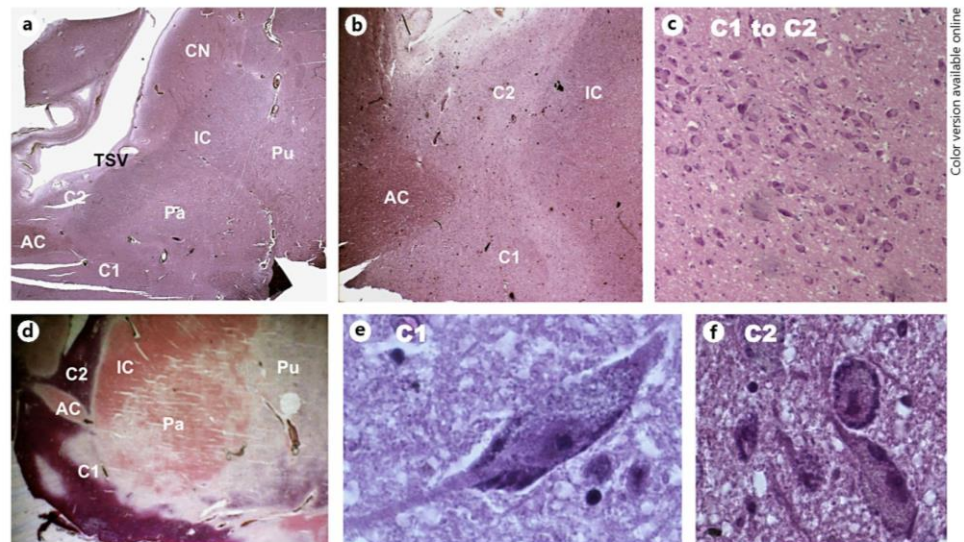
to those of the dorsal striatum – neurons with larger cellular bodies, prominent and peripheral nucleoli and Nissl substance that tend to predominate in the ventromedial border of the nucleus, extending supracommissurally to the IC-AC junction. CN = Caudate Nucleus; Pu = putamen; Pa = pallidum; EC = external capsule.

ranged in a parallel distribution. Medially, we found much smaller and closely packed neurons than in C1, corresponding to the AHN.

*Dopamine Receptors* (fig. 1, 5)

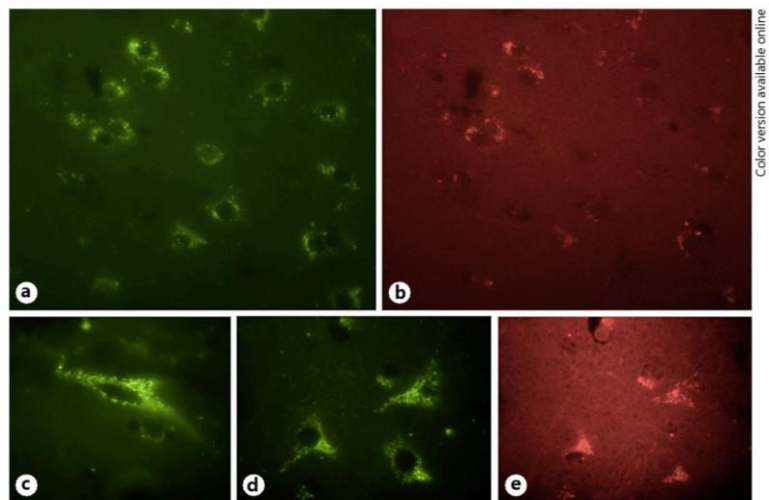
Concerning the dopaminergic receptors, we found a slight predominance of D1 and D2 receptor marking in the ventral compared to the dorsal striatum, especially at levels B and C (fig. 1). At level C there was a similar do-

paminergic receptor pattern between areas C1 and C2. At both areas, most of the neurons marked for D2 receptors at the cell poles, dendrites, axon hillock and axons. Additionally, we observed that these neurons have a region with stronger fluorescence for D2 receptors at one of the cell poles (fig. 5c, d). They marked poorly for D1 receptors, especially in area C1 (fig. 5b) and, where they existed, they were always perinuclear and colocalized with D2 receptors (fig. 5b, e).



**Fig. 4.** Level C, with areas C1 and C2. This level corresponds to the postcommissural septal area, after the interruption of the AC in the coronal plane. The caudate head becomes smaller and the pallidum larger (a, d). There is a histological homogeneity between areas C1 and C2, below and behind the AC (b). At the cellular level we observe in C1 neurons with large cellular bodies – prominent and peripheral nucleoli, homogeneously distributed, similar

to those found at Level B. These neurons are also present in the area extending to C2, below the caudate head and thalamostriate vein, adjacent to the angle formed by the IC-AC, corresponding anatomically to the BNST (c, e, f). CN = Caudate nucleus; Pu = putamen; Pa = pallidum; EC = external capsule; TSV = thalamostriate vein.



**Fig. 5.** Dopaminergic D2 (green) and D1 (red) receptors at level C. a–c Area C1. d, e Area C2. There is a similar dopaminergic receptor pattern between areas C1 (c) and C2 (d). Almost all neurons marked for D2 receptors (a, c, d) in the cell poles, dendrites, axon hillock and axons. These neurons have a region with stronger fluorescence for D2 receptors at one of the cell poles (c, d). They marked poorly for D1 receptors, especially in area C1 (b). Where they existed, they were always perinuclear and colocalized with D2 receptors (b, e).

## Discussion

The basal forebrain is located close to the medial and ventral surfaces of the cerebral hemispheres and has been implicated in cortical activation, attention, motivation, memory and neuropsychiatric disorders [1, 2]. In the last decades, the development of new anatomical techniques such as immunohistochemistry and neuroimaging brought into sharper focus the human basal forebrain structures, especially the ventral striatopallidal system, the extended amygdala and the NBM [3–5]. It is known that cholinergic cells are concentrated in the septum, the diagonal band of Broca and the NBM. The extended amygdala consists of subpallidal cell bridges extending from the centromedial nuclei of the amygdala medially and rostrally through the substantia innominata into the medial portion of the Acc and BNST. The Acc occupies a central position in the functional interplay between these compartments of the basal forebrain and between the basal forebrain and the other brain regions [2, 42, 43].

Several authors have demonstrated the importance of the Acc in neurological and psychiatric disorders [3, 9, 44–46]. Clinical trials have shown that DBS of the Acc may be an effective and safe treatment for refractory OCD and major depressive disorder and some case studies have shown positive effects of Acc DBS on alcohol and drug addiction and eating disorders [17, 18, 47–52].

In clinical practice, the posterior part of the Acc emerges as the region of interest for stereotactic procedures, since the coordinates used by most of the groups are within this region. Furthermore, in the last few years we have witnessed a refinement of DBS targets for OCD, and analysis of the clinical results of some groups revealed a better outcome with more posterior location of the electrodes, namely at the posterior limit of the Acc and at the BNST (caudal part) [13, 31]. Testing of the BNST as a new potential target for DBS in patients with OCD, other authors have shown good results in an animal model for compulsions and in humans [53, 54]. Recently, Gonçalves-Ferreira et al. [50] reported their favorable preliminary results of DBS for refractory cocaine addiction, using the posterior Acc/BNST as a target. But is there a clear anatomical distinction between those two structures?

As referred to in previous studies, the histochemical heterogeneity of the ventral striatum increases substantially at the caudal level [33, 38, 55]. We also had some difficulties in identifying the difference between the posterior Acc and the adjacent BNST and NBM. In the majority of the anatomical atlases, the Acc posterior limit is accepted to be the level of the AC [25–27]. In the atlas of

Mai et al. [27], the Acc ends at the level where the AC becomes discontinuous, on the coronal plane. In our previous reports concerning the stereotaxy and 3D anatomical reconstruction of the human Acc we have also used that reference, which is widely accepted as the Acc posterior limit. However, one of the features observed at that time was the increase in the variability and shape of the nucleus at its most posterior part, with larger values of width and height than were expected for a structure that was ending at that level [23, 24, 27]. Additionally, we have found in recent observations that the Acc could well extend somewhat beyond the AC [56–58]. This was also suggested by some case report studies of DBS in rodents and humans, leading us to our present work [50, 53, 54].

We observed that at levels B and C there was a histological homogeneity below and behind the AC, with the presence of homogeneously distributed neurons with large cellular bodies – prominent and peripheral nucleoli. These neurons were different from those of the dorsal striatum and the remainder of the precommissural Acc, concerning both their morphology and the distribution of their dopaminergic receptors. These neurons also extend into the C2 area, which corresponds to the BNST.

In classical anatomical descriptions, the paraseptal sector is the main part of the BNST and is located immediately posterior to the Acc and surrounding the crossing of the AC, caudoventrally to the septum [27, 28]. van Kuyck et al. [28] have reported that for OCD the active electrode contact is currently placed in the region posterior to the crossing of the AC. The BNST is rather small and it is therefore possible that surrounding structures like the posterior Acc are also stimulated to some extent, depending on the stimulation parameters. The therapeutic effects of electrical stimulation in patients with OCD may therefore be partly obtained by a combined stimulation of all these structures.

Histological and functional studies have also suggested that the Acc may be divided into two subregions. The medial, ventral and lateral portion of the Acc is considered to be the shell of the nucleus, whereas the central and dorsal portion is commonly referred to as the core of the Acc [33, 36, 38]. There has been great concern in the literature on how the Acc subnuclear organization might contribute to the neural processing of the reward-incentive motivation and the adaptive motor response. In the rat brain these territories are well defined on the basis of neurochemical and hodological criteria [59–61]. However, it is not known whether such a division exists in the human brain. Studies by Voorn et al. [33] demonstrated the presence of at least two neurochemical distinct divisions within the human Acc, but it is not sure whether

these are homologous to the shell and core divisions of the nucleus found in the rat brain.

In the rat, there is a tendency for more neuroactive substances to be represented in the shell than in the core. A number of substances associated with the extended amygdala are also represented in the medial shell. The rich connectivity of the medial shell with subcortical and brainstem structures, combined with some immunohistochemical and receptor-binding observations, have elicited the suggestion that the centromedial shell may represent a rostral extension of the extended amygdala. The neurochemical milieu has a more diverse composition and is also more sensitive to a variety of pharmacological and physiological stimuli in the shell than the core [36, 62, 63].

In our slices we were not able to establish a distinction between the core and the shell at level A. However, at level B the larger neurons that emerged tended to predominate in the ventromedial border of the Acc regions, extending post- and supracommissurally to the C1 area, around the IC-AC junction and also to the C2 area. This could correspond to the shell described in the rat. Some authors suggest that most of the caudal aspect of the Acc corresponds to the shell [55]. Moreover, some published papers have discussed the Acc shell as part of the extended amygdala [3, 36, 62–64]. This may be clinically relevant because studies in animals have shown differential effects of DBS on the Acc core and shell [65, 66].

Sazdanović et al. [67] investigated the Golgi morphology of the Acc neurons in 15 human brains and were able to recognize two regions: a central part (core) with low density of pyramidal and multipolar neurons and a peripheral region (shell) with a higher density of fusiform neurons, with their longitudinal axis parallel to the convex border to other septal nuclei. These peripheral fusiform neurons may correspond to those observed in our study, connecting areas C1 and C2; however, the authors do not specify the position of this division along the Acc longitudinal axis or relative to the surrounding structures, namely the AC, IC and BNST.

Concerning the dopaminergic receptors, we found a predominance of D1 and D2 receptor marking at the ventral striatum in levels B and C and a similar pattern extending between C1 and C2 areas. D2 receptors tended to predominate in both areas. This may be one possible reason for the better results achieved with DBS at the most posterior, ventral and medial aspects of the Acc and BNST. It is known that dysregulation of dopamine signaling in the Acc shell and altered activation within the mesolimbic dopamine system's projections from the ventral tegmental area to the Acc have been implicated in reward-seeking

behaviors. One potential mechanism by which DBS may ameliorate such behaviors is by modulating dopamine receptor-expressing neurons in these brain regions [64, 68–71]. Deutch and Cameron [72] revealed that concentrations of both dopamine and serotonin were significantly greater in the Acc shell than in the Acc core of the rat.

A recent paper from Halpern et al. [73] has shown amelioration of binge eating by Acc shell DBS in mice, and suggested that the effect of DBS was mediated through dopamine signaling involving D2 receptors. Also, DBS of this brain region has been shown to attenuate cocaine priming-induced reinstatement, morphine reinforcement and alcohol intake [73–75].

Considering our histological/immunohistochemical results and taking into account case reports and animal studies on DBS, we might hypothesize that from an anatomical point of view, posterior levels B and C and both C1 and C2 areas may be the most important to stimulate. The neurons in this region are different from the remaining striatum, tend to predominate along the ventromedial border of the Acc, are continuous with the BNST and are richer in dopamine receptors, especially D2 receptors.

### Conclusions

This study characterized the morphological aspects of the postcommissural septal area of the human brain. The postcommissural Acc is histologically and immunohistochemically indistinct from the subcommissural Acc, with the NBM in a ventrolateral position and the AHN ventromedially; the BNST merges above and medially.

The Acc is several millimeters longer than previously described, with a sub- and postcommissural extension behind the AC. This posterior Acc has distinct cellular and immunohistochemical features and is continuous with the BNST. This should be taken into account in stereotactic targeting of this nucleus.

### Acknowledgment

The authors would like to express their appreciation to the Lisbon Legal Medicine Institute and to all the cadaver donor patients who have generously given their bodies for the advancement of science and medical education.

### Disclosure Statement

The corresponding author certifies, on behalf of all coauthors, that there are no conflicts of interest.

## References

- 1 Heimer L, van Hoesen GW, Trimble M, Zahm D: Anatomy of Neuropsychiatry. The New Anatomy of the Basal Forebrain and Its Implications for Neuropsychiatric Illness. Amsterdam, Elsevier, 2008, pp 1–200.
- 2 Zaborszky L, van den Pol A, Gyengesi E: The basal forebrain cholinergic projection system in mice; in Watson C, Paxinos G, Puelles L (eds): The Mouse Nervous System. Amsterdam, Elsevier, 2012, pp 684–718.
- 3 Heimer L, Harlan RE, Alheid GF, de Olmos J: Substantia innominata: a notion which impedes clinical-anatomical correlations in neuropsychiatric disorders. *Neuroscience* 1997; 76:957–1006.
- 4 Heimer L: A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders and drug abuse. *Am J Psychiatry* 2003;160:1726–1739.
- 5 Heimer L: The legacy of the silver methods and the new anatomy of the basal forebrain: implications for neuropsychiatry and drug abuse. *Scand J Psychol* 2003;44:189–201.
- 6 Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY: From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog Neurobiol* 1980;14:69–97.
- 7 Ballmaier M, Toga AW, Siddarth P, Blanton RE, Levitt JG, Lee M, Caplan R: Thought disorder and nucleus accumbens in childhood: a structural MRI study. *Psychiatry Res* 2004; 130:43–55.
- 8 Fernández-Espejo E: How does the nucleus accumbens tick? *Rev Neurol* 2000;30:845–849.
- 9 Di Chiara G: Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behaviour and addiction. *Behav Brain Res* 2002;137:75–114.
- 10 Boileau I, Assaad JM, Pihl RO, Benkelfat C, Leyton M, Diksic M, Tremblay RE, Dagher A: Alcohol promotes dopamine release in the human nucleus accumbens. *Synapse* 2003;49: 226–231.
- 11 Nestler EJ, Malenka RC: The addicted brain. *Sci Am* 2004;290:78–85.
- 12 Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, Treuer H, Herholz K, Klein JC, Klosterkötter J: The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive and anxiety disorders. *J Chem Neuroanat* 2003;26: 293–299.
- 13 Greenberg BD, Gabriels LA, Malone DA, Rezaei AR, Friehs GM, Okun MS, Shapira NA, Foote KD, Cosyns PR, Kubu CS, Malloy PF, Salloway SP, Giftakis JE, Rise MT, Machado AG, Baker KB, Stypulkowski PH, Goodman WK, Rasmussen SA, Nuttin BJ: Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Mol Psychiatry* 2008;15:64–79.
- 14 Aouizerate B, Cuny E, Bardinet E, Yelnik J, Martin-Guehl C, Rotge JY, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, Mallet L, Burbaud P, Guehl D: Distinct striatal targets in treating obsessive-compulsive disorder and major depression. *J Neurosurg* 2009;111:775–779.
- 15 Bewernick BH, Hurlmann R, Matusch A, Kayser S, Grubert C, Hadrysiewicz B, Axmacher N, Lemke M, Cooper-Mahkorn D, Cohen M, Brockmann H, Lenartz D, Sturm V, Schlaepfer T: Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:110–116.
- 16 Ward HE, Hwynn N, Okun MS: Update on deep brain stimulation for neuropsychiatric disorders. *Neurobiol Dis* 2010;38:346–353.
- 17 Blomstedt P, Sjöberg RL, Hansson M, Bodlund O, Hariz MI: Deep brain stimulation in the treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123:4–11.
- 18 de Koning PP, Figeo M, van den Munckhof P, Schuurman P, Denys D: Current status of deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a clinical review of different targets. *Curr Psychiatry Rep* 2011;13:274–282.
- 19 Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J: Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 1987;50:344–346.
- 20 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.
- 21 Coffey RJ: Printed stereotactic atlases, review; in Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR (eds): *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. Springer, Berlin, 2009, pp 347–372.
- 22 Alho E, Grinberg L, Heinsen H, Fonoff E: Review of printed and electronic stereotactic atlases of the human brain; in Peres J (eds): *Neuroimaging for Clinicians – Combining Research and Practice*. Rijeka, InTech, 2011, pp 145–172.
- 23 Neto LL, Oliveira E, Correia F, Ferreira AG: The human nucleus accumbens: where is it? A stereotactic, anatomical and magnetic resonance imaging study. *Neuroimaging* 2008;11:13–22.
- 24 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* 2013;155:2389–2398.
- 25 Schaltenbrand G, Bailey P: *Introduction to Stereotaxis with an Atlas of the Human Brain*. Stuttgart, Thieme, 1959.
- 26 Talairach J, Tournoux P: *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Stuttgart, Thieme, 1988.
- 27 Mai JK, Assheuer J, Paxinos G: *Atlas of the Human Brain*. San Diego, Elsevier, 2004.
- 28 van Kuyck K, Gabriels L, Nuttin B: Electrical brain stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: parcellation, and cyto- and chemoarchitecture of the bed nucleus of the stria terminalis – a review; in Krames E, Peckam P, Rezaei A (eds): *Neuro-modulation*. London, Elsevier, 2009, vol 2, pp 677–687.
- 29 Franzini A, Cordella R, Messina G, Marras CE, Romito LM, Albanese A, Rizzi M, Nardocci N, Zorzi G, Zekaj E, Villani F, Leone M, Gambini O, Broggi G: Targeting the brain: considerations in 332 consecutive patients treated by deep brain stimulation (DBS) for severe neurological diseases. *Neurol Sci* 2012; 33:1285–1303.
- 30 Jiménez F, Nicolini H, Lozano A, Piedimonte F, Salin R, Velasco F: Electrical stimulation of the inferior thalamic peduncle in the treatment of major depression and obsessive compulsive disorders. *World Neurosurg* 2013; 80:S30.e17–e25.
- 31 Nuttin B, Gielen F, van Kuyck K, Wu H, Luyten L, Welkenhuysen M, Brionne T, Gabriels L: Targeting bed nucleus of the stria terminalis for severe obsessive-compulsive disorder: more unexpected lead placement in obsessive-compulsive disorder than in surgery for movement disorders. *World Neurosurg* 2013; 80:S30.e11–e16.
- 32 Schlaepfer T, Bewernick B, Kayser S, Madler B, Coenen V: Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 2013;73:1204–1212.
- 33 Voorn P, Brady LS, Schotte A, Berendse HW, Richfield EK: Evidence for two neurochemical divisions in the human nucleus accumbens. *Eur J Neurosci* 1994;6:1913–1916.
- 34 Lauer M, Heinsen H: Cytoarchitectonics of the human nucleus accumbens. *J Hirnforsch* 1996;37:243–254.
- 35 Holt D, Graybiel A, Saper C: Neurochemical architecture of the human striatum. *J Comp Neurol* 1997;384:1–25.
- 36 Zahm DS: Functional-anatomical implications of the nucleus accumbens core and shell subterritories. *Ann NY Acad Sci* 1999;877: 113–128.
- 37 Brabec J, Krásný J, Petrovický P: Volumetry of striatum and pallidum in man – anatomy, cytoarchitecture, connections, MRI and aging. *Sb Lek* 2003;104:13–65.
- 38 Prensa L, Richard S, Parent A: Chemical anatomy of the human ventral striatum and adjacent basal forebrain structures. *J Comp Neurol* 2003;460:345–367.
- 39 Zaborszky L, Hoemke L, Mohlberg H, Schleicher A, Amunts K, Zilles K: Stereotactic probabilistic maps of the magnocellular cell groups in human basal forebrain. *Neuroimage* 2008;42:1127–1141.
- 40 Kluver H, Barrera E: A method for the combined staining of cells and fibers in the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 1953; 12:400–403.
- 41 Kumar GL, Rudbeck L: *Education Guide: Immunohistochemical Staining Methods*, ed 5. Carpinteria, Dako North America, 2009, pp 1–172.

- 42 Zahm D: An integrative neuroanatomical perspective on some subcortical substrates of adaptive responding with emphasis on the nucleus accumbens. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24:85–105.
- 43 Meredith GE, Baldo B, Andrezejewski M, Kelley A: The structural basis for mapping behavior onto the striatum and its subdivisions. *Brain Struct Funct* 2008;213:17–27.
- 44 Heimer L: Basal forebrain in the context of schizophrenia. *Brain Res Rev* 2000;31:205–235.
- 45 Saxena S, Rauch SL: Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000;23:563–586.
- 46 Lauer M, Senitz D, Beckmann H: Increased volume of the nucleus accumbens in schizophrenia. *J Neural Transm* 2001;108:645–660.
- 47 Torres CV, Lozano AM: Estimulación cerebral profunda para el tratamiento de la depresión resistente. *Rev Neurol* 2008;47:477–482.
- 48 Heinze HJ, Heldmann M, Voges J, Hinrichs H, Marco-Pallares J, Hopf JM, Müller UJ, Galazky I, Sturm V, Bogerts B, Münte TF: Counteracting incentive sensitization in severe alcohol dependence using deep brain stimulation of the nucleus accumbens: clinical and basic science aspects. *Front Hum Neurosci* 2009;3:1–11.
- 49 Zhou H, Xu J, Jiang J: Deep brain stimulation of nucleus accumbens on heroin-seeking behaviors: a case report. *Biol Psychiatry* 2011;69:e41–e42.
- 50 Gonçalves-Ferreira A, Simões do Couto F, Rainha Campos A, Lucas-Neto L, Salgado L, Lauterbach M, Gonçalves-Ferreira D, Teixeira J, Rueff MC, Raposo H, Sequeira R: Deep brain stimulation for the treatment of refractory cocaine dependence. *Stereotact Funct Neurosurg* 2012;90(suppl 1):90.
- 51 Valencia-Alfonso C, Luigjes J, Smolders R, Cohen M, Levar N, Mazaheri A, van den Munckhof P, Schuurman R, van den Brink W, Denys D: Effective deep brain stimulation in heroin addiction: a case report with complementary intracranial electroencephalogram. *Biol Psychiatry* 2012;71:e35–e37.
- 52 Wu H, Van Dyck-Lippens P, Santegoeds R, van Kuyck K, Gabriels L, Lin G, Pan G, Li Y, Li D, Zhan S, Sun B, Nuttin B: Deep brain stimulation for anorexia nervosa. *World Neurosurg* 2013;80:S29.e1–e10.
- 53 Welkenhuysen M, Gligorijevic I, Ameye L, Prodanov D, Van Huffel S, Nuttin B: Neuronal activity in the bed nucleus of the stria terminalis in a rat model for obsessive-compulsive disorder. *Behav Brain Res* 2013;240:52–59.
- 54 Lütjens G, Winter L, Schwabe K, Saryyeva A, Heissler H, Alam M, Zang Y, Kahl K, Krauss JK: Acute stimulation effects of different stimulation settings via externalised electrodes implanted in the bed nucleus of the stria terminalis/ventral striatum-internal capsule in the treatment-resistant obsessive compulsive disorder. *Stereotact Funct Neurosurg* 2012;90(suppl 1):170.
- 55 Meredith GE, Pattisellano A, Groenewegen HJ, Haber SN: Shell and core in the monkey and human nucleus accumbens identified with antibodies to calbindin-D28K. *J Comp Neurol* 1996;365:628–639.
- 56 Mourato B, Neto L, Oliveira E, Neto D, Martins H, Correia F, Gonçalves-Ferreira A: Human nucleus accumbens goes behind the anterior commissure. *Acta Neurochir* 2011;153:729.
- 57 Neto L, Mourato B, Martins H, Correia F, Gonçalves-Ferreira A: Anatomy of the human septal area – subcommissural extension of the nucleus accumbens. *Surg Radiol Anat* 2011;33(suppl 1):S39.
- 58 Neto L, Martins H, Neto D, Monteiro J, Pinto D, Correia F, Gonçalves-Ferreira A: The human nucleus accumbens and the bed nucleus of stria terminalis in psychosurgery – anatomical and imaging study. *Stereotact Funct Neurosurg* 2012;90(suppl 1):9.
- 59 Záborsky L, Alheid GF, Beinfeld MC, Eiden LE, Heimer L, Palkovits M: Cholecystokinin innervation of the ventral striatum: a morphological and radioimmunological study. *Neuroscience* 1985;14:427–453.
- 60 Heimer L, Zahm DS, Churchill L, Kalivas PW, Wohltmann C: Specificity in the projection patterns of accumbal core and shell in the rat. *Neuroscience* 1991;41:89–125.
- 61 Jongen-Rêlo AL, Groenewegen HJ, Voorn P: Evidence for a multi-compartmental histochemical organization of the nucleus accumbens in the rat. *J Comp Neurol* 1993;337:267–276.
- 62 Zahm DS: Is the caudomedial shell of the nucleus accumbens part of the extended amygdala? A consideration of connections. *Crit Rev Neurobiol* 1998;12:245–265.
- 63 Jongen-Rêlo AL, Voorn P, Groenewegen HJ: Immunohistochemical characterization of the shell and core territories of the human accumbens in the rat. *Eur J Neurosci* 1994;6:1255–1264.
- 64 Carboni E, Silvagni A, Rolando MTP, Di Chiara G: Stimulation of in vivo dopamine transmission in the bed nucleus of stria terminalis by reinforcing drugs. *J Neurosci* 2000;20:RC102.
- 65 Henderson MB, Green AI, Bradford PS, Chau DT, Roberts DW, Leiter JC: Deep brain stimulation of the nucleus accumbens reduces alcohol intake in alcohol-preferring rats. *Neurosurg Focus* 2010;29:E12.
- 66 van Dijk A, Mason O, Klompmaakers AA, Feenstra MGP, Denys D: Unilateral deep brain stimulation in the nucleus accumbens core does not affect local monoamine release. *J Neurosci Methods* 2011;202:113–118.
- 67 Sazdanović M, Sazdanović P, Zivanović-Macuzić I, Jakovljević V, Jeremić D, Peljto A, Tosevski J: Neurons of human nucleus accumbens. *Vojnosanit Pregl* 2011;68:655–660.
- 68 Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG: Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 1998;78:189–225.
- 69 Prensa L, Cossette M, Parent A: Dopaminergic innervation of human basal ganglia. *J Chem Neuroanat* 2000;20:207–213.
- 70 Ikemoto S: Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens – olfactory tubercle complex. *Brain Res Rev* 2007;56:27–78.
- 71 Kopell BH, Greenberg BD: Anatomy and physiology of the basal ganglia: implications for DBS in psychiatry. *Neurosci Behav Rev* 2008;32:408–422.
- 72 Deutch AY, Cameron DS: Pharmacological characterization of dopamine systems in the nucleus accumbens core and shell. *Neuroscience* 1992;46:49–56.
- 73 Halpern CH, Tekriwal A, Santollo J, Keating JG, Wolf JA, Daniels D, Bale TL: Amelioration of binge eating by nucleus accumbens shell deep brain stimulation in mice involves D2 receptor modulation. *J Neurosci* 2013;33:7122–7129.
- 74 Vassoler FM, Schmidt HD, Gerard ME, Famous KR, Ciraulo DA, Kornetsky C, Knapp CM, Pierce RC: Deep brain stimulation of the nucleus accumbens shell attenuates cocaine priming-induced reinstatement of drug seeking in rats. *J Neurosci* 2008;28:8735–8739.
- 75 Knapp CM, Tozier L, Park A, Ciraulo DA, Kornetsky C: Deep brain stimulation of the nucleus accumbens reduces ethanol consumption in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2009;92:474–479.



**TRABALHO IV**

***“Advanced MR Imaging of The Human Nucleus Accumbens – Additional Guiding Tool for Deep Brain Stimulation”***

Lia Lucas Neto, Sofia Reimão, Edson Oliveira, Alexandre Rainha Campos, João Sousa, Rita Nunes, António Gonçalves Ferreira, Jorge Guedes Campos

Submetido para publicação - *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*



## Advanced MR Imaging of The Human Nucleus Accumbens – Additional Guiding Tool for Deep Brain Stimulation

Lia Lucas-Neto<sup>1,2</sup>, Sofia Reimão<sup>2</sup>, Edson Oliveira<sup>1,3</sup>, Alexandre Rainha-Campos<sup>1,3</sup>, João Sousa<sup>4</sup>, Rita Nunes<sup>4</sup>, António Gonçalves-Ferreira<sup>1,3</sup>, Jorge G. Campos<sup>2</sup>

1 - Anatomy Department, Lisbon Medical School, Portugal; 2 - Neuroradiology Department, North Lisbon Medical Center, Portugal; 3 - Neurosurgery Department, North Lisbon Medical Center, Portugal; 4 - Institute of Biophysics and Biomedical Engineering, Faculty of Sciences, University of Lisbon, Portugal

### Author Contributions:

Study Concepts and Design – L Lucas-Neto; A Gonçalves-Ferreira; J Campos

Literature Research – All Authors

Data Acquisition – L Lucas-Neto; S Reimão

Data Analysis – L Lucas-Neto; J Sousa; R Nunes; A Rainha-Campos

Manuscript Preparation and Editing – L Lucas-Neto; E Oliveira

Manuscript Review – All Authors

### Correspondence to:

Lia Lucas Neto

Instituto de Anatomia da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Av Prof Egas Moniz, 1649-028, Lisboa, Portugal

Telephone: (+351) 217985151    Telefax: (+351) 217971756

e-Mail: [lia\\_net@yahoo.com](mailto:lia_net@yahoo.com)

### ABSTRACT

**Purpose:** The Human Nucleus Accumbens (Acc) has become a target for deep brain stimulation (DBS) in some neuropsychiatric disorders. Nonetheless, even with the most recent advances in neuroimaging it remains difficult to accurately delineate the Acc and closely related subcortical structures, by conventional MRI sequences. It is our purpose to perform a MRI study of the human Acc and to determine whether there are reliable anatomical landmarks that enable the precise location and identification of the nucleus and its core/shell division.

**Methods:** For the Acc identification and delineation, based on anatomical landmarks, T1WI, T1IR and STIR 3T-MR images were acquired in 10 healthy volunteers. Additionally, 32-direction DTI was obtained for Acc segmentation. Seed masks for the Acc were generated with FreeSurfer and probabilistic tractography was performed using FSL. The probability of connectivity between the seed voxels and distinct brain areas was determined and subjected to k-means clustering analysis, defining 2 different regions.

**Results:** With conventional T1WI, the Acc borders are better defined through its surrounding anatomical structures. The DTI color-coded vector maps and IR sequences add further detail in the Acc identification and delineation. Additionally, using probabilistic tractography it is possible to segment the Acc into a core and shell division and establish its structural connectivity with different brain areas.

**Conclusions:** Advanced MRI techniques allow in vivo delineation and segmentation of the human Acc and represent an additional guiding tool in the precise and safe target definition for DBS.

**KEYWORDS:** Nucleus Accumbens, Deep Brain Stimulation, Magnetic Resonance Imaging, Diffusion Tensor Imaging, Probabilistic Tractography.

## Introduction

The Nucleus Accumbens (Acc) is the most prominent part of the ventral striatum, covering a large area of the basal forebrain, rostral to the anterior commissure (AC) [1, 2]. It is located underneath the anterior limb of the internal capsule (IC), between the head of the caudate nucleus and the putamen, parallel to the midline and laterally to the septum pellucidum [3, 4]. Due to its anatomical location and relations, this nucleus is considered a motor-limbic interface, being involved in emotional, motivational and psychomotor functions [5, 6]. It is also central to the mesocorticolimbic system, integrating the cerebral rewarding circuits and receiving a high input of the neurotransmitter dopamine from the ventral tegmental area of the mesencephalon [7-9].

In the rat brain, on the basis of neurochemical and connectivity criteria, the Acc can be divided into two territories, a peripheral ventromedial shell and a more centrally located core [10-12]. A suggestion for a similar subdivision of the Acc into core and shell regions was obtained in humans, following studies of the distribution of opiate and dopamine receptors and calbindin/calretinin immunoreactivity [13-17]. Functionally, the core is related with the motor system and the shell with the limbic structures [3, 5, 6].

Several authors have demonstrated the importance of the Acc in neurologic and psychiatric diseases such as Obsessive Compulsive Disorder (OCD), depression, anxiety and in addictive behaviors [18-24]. It has even become, in the last decade, an important target for treatment with deep brain stimulation (DBS) in some of those disorders, when refractory to best medical treatment [25-30]. DBS is a widely accepted procedure since the 90's, when it was introduced for the treatment of Parkinson's disease [31]. DBS of the Acc was first reported by Sturm, in 2003, to treat patients affected by OCD, being subsequently applied to other psychopathologies [3].

One of the most important aspects in the success of these surgical techniques is the precise definition of the target coordinates. It is based on the confrontation between published data, available in stereotactic atlases and individual patient brain imaging. But even with the most recent advances in neuroimaging, it is still difficult to accurately delineate the Acc and closely related subcortical structures, by conventional Magnetic Resonance Imaging

(MRI) sequences [32]. It is even harder to distinguish between its core and shell divisions [4]. This is an important differentiation because human and animal studies have demonstrated different effects with core or shell DBS [25, 33-37].

In previous works, performed by our group, we've studied the anatomy and histology of the human Acc, determined its stereotactic coordinates and built a 3-D anatomical model, with the corresponding 3T MRI study [4, 38]. We were also able to establish a strict correspondence between our histological studies and MR imaging of post-mortem brain specimens. We have identified a sub/post-commissural extension of the nucleus, behind the AC and continuous with the Bed Nucleus of the Stria Terminalis (BNST), that may correspond to the shell described in the rat [39, 40].

Most of the literature, concerning DBS of the Acc, reports on the stereotactic coordinates used in distinct live patient cases, but few describe in detail their imaging protocol or how was the nucleus identified. The scarce imaging studies, with a specific reference to the Acc, published so far, were not anatomically detailed. They were essentially functional (fMRI) or volumetric studies and reported on specific pathological conditions [41-45]. A study published by Mavridis was performed in a 1.5T MR scanner, with 2mm thickness conventional T1/T2 sequences [46]. Nowadays, most neurosurgery teams use volumetric imaging from 3T MR scanners, to feed their neuronavigation systems. In addition, T1 inversion-recovery (IR) and short tau inversion recovery (STIR) sequences improve the signal to noise ratio, adding further detail and increasing the contrast between the gray and white matter, assisting in the identification of deep brain structures [47, 48]. Recently, advanced MRI sequences, such as diffusion tensor imaging (DTI) and fiber tracking, have also shown to improve DBS surgical planning, allowing the segmentation of some DBS targets, based on their connectivity to distinct regions of the cerebral cortex [48-51].

In this regard, it is our purpose to perform an in vivo MRI study of the human Acc and determine whether there are reliable anatomical landmarks that enable the precise location and identification of the nucleus, its core/shell division and its neighboring structures. We will use T1IR and STIR sequences, DTI probabilistic tractography and demonstrate its application in neuronavigation systems.

## Material and Methods

### Subjects

Ten volunteers, 6 men and 4 women, with a mean age of 61,2 years, underwent 3T-MR imaging. None of the participants had a prior history of neurological or psychiatric impairment. Our institutional ethical committee approved this study and all subjects gave their written informed consent.

### Imaging Protocol

The subjects were imaged with a Phillips Achieva 3.0 T X-series MRI scanner, using a standard eight-channel radiofrequency head coil. The imaging protocol included: a Diffusion-Weighted (DW) Single Shot Echo Planar Imaging (EPI) with one non-DW image and 32 diffusion directions, b-value of 1000 s/mm<sup>2</sup>, reconstruction matrix 256 x 256, slice thickness 1.5 mm, TE/TR 64/7703 ms, FOV of 240x240 mm<sup>2</sup>, 60 slices. A T1-weighted Spoiled Gradient Echo (SPG) image was also acquired: reconstruction matrix 512 x 512, slice thickness 1.5 mm, TE/TR 4.6/9.4 ms, FOV of 240 mm, 60 slices.

The subjects were also imaged with a STIR sequence: TR/TE/TI 5723/22/120 ms, acquisition matrix 250 x 250, voxel 1 x 1 x 2 mm and a T1IR sequence: TR/TE/TI 2700/13/400 ms, acquisition matrix 256 x 256, voxel 0,9 x 0,7 x 2 mm.

### Imaging Data Post-processing

The obtained images were post processed in two steps:

#### 1- Nucleus Accumbens identification and delineation based on anatomical landmarks

The T1-3D, T1IR, STIR and DTI data were transferred to an off-line workstation for analysis – StealthViz™ 1.3.0.34 Application with Stealth DTI™ Module by Medtronic Navigation. The DTI data was post-processed for co-registration and motion correction. Diffusion tensor elements and anisotropy at each voxel were calculated, and color maps created. The color-coded vector map results were superimposed on T1-3D, T1IR and STIR images, to determine specific landmarks allowing a clear identification of the Acc. The best plane and sequence to delineate the Acc was identified and its contours were traced.

#### 2- Nucleus Accumbens DTI connectivity based segmentation

The DTI connectivity-based segmentation was performed according to the procedures described elsewhere [50, 51]. Briefly, for each subject, the T1-3D images were segmented using FreeSurfer Automated Software. The images were

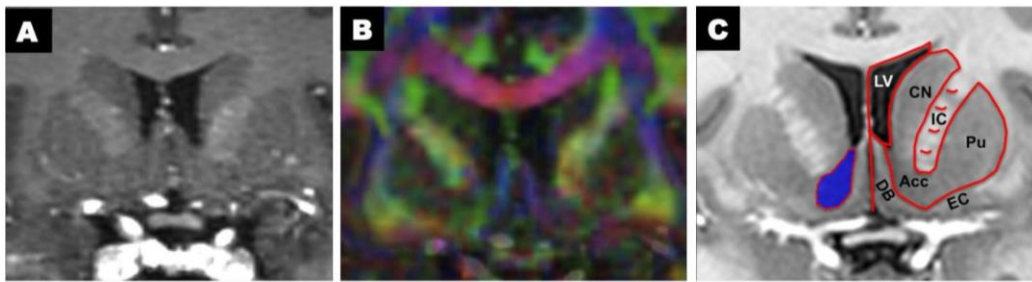
transformed into Talairach space using non-linear registration and an automatic subcortical segmentation was performed; each voxel, in the normalized brain, was assigned one of several labels based on an existing atlas containing probabilistic information on the location of different brain structures (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). An Acc region of interest (ROI) was identified for each volunteer and subject's specific ROI's were non-linearly registered to a standard space (MNI) using FNIRT (FSL) (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>). These ROI's were overlaid, creating an average Acc ROI. The group mean ROI was mapped back into subject's space using the FSL transformation matrices and for all seed voxels, whole brain probabilistic tractography was performed using FSL PROBTRACKX. The ROI masks obtained with Freesurfer were used as classification targets.

Distance correction was used so that the connection probability between an Acc seed voxel and any target ROI, in the brain, was defined as the product of the expected length of fiber tracts that cross each voxel and the number of samples that crosses it. The connectivity matrix between seed voxels and target ROI's was derived and used to generate a symmetric cross-correlation matrix. The rows in the matrix were permuted using k-means clustering, repeated 10 times, in order to define 2 regions, each corresponding to a set of voxels sharing a similar connectivity profile to the rest of the brain. We then evaluated the probability of connection between each of the clusters and different target brain areas, adjusting this probability to the volume of the target region. Finally, we selected the main brain areas connected to each cluster using a 1% probability threshold.

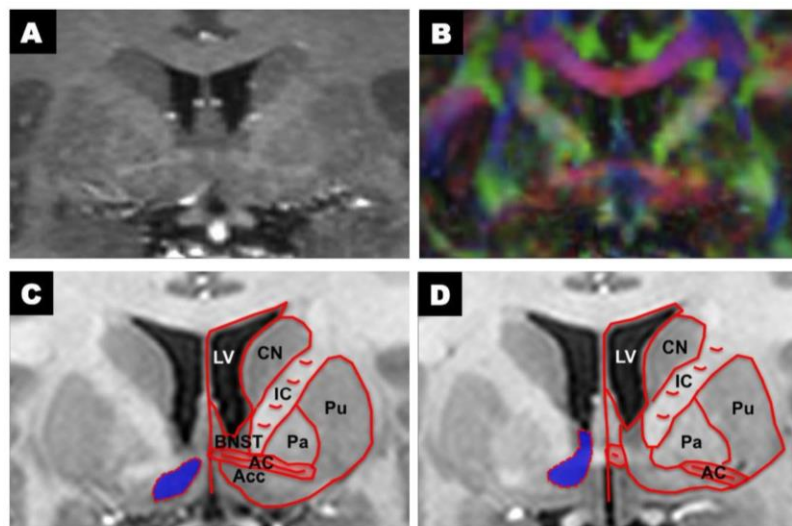
## Results

### 1- Nucleus Accumbens identification and delineation based on anatomical landmarks

The landmarks for identification and delineation of the Acc included: the head of the caudate nucleus, the anterior limb of the internal capsule (IC), the frontal horn of the lateral ventricle, the AC, the external capsule, the Broca's diagonal band, the BNST, the globus pallidus and the anterior hypothalamic nuclei (AHN) (Figure 1 and 2).



**Figure 1** - Nucleus Accumbens identification and delineation based on anatomical landmarks – anterior portion, coronal view. A – T1-3D, B – DTI color coded vector map and C – T1HR. Acc – Accumbens, CN – Caudate Nucleus, DB – Broca’s Diagonal Band, EC – External Capsule, IC – Internal Capsule, LV – Lateral Ventricle, Pu – Putamen.



**Figure 2** - Nucleus Accumbens identification and delineation based on anatomical landmarks – posterior sector surrounding the AC, coronal view. A – T1-3D, B – DTI color coded vector map, C and D – T1HR. AC – Anterior Commissure, Acc – Accumbens, BNST – Bed Nucleus of the Stria Terminalis, CN – Caudate Nucleus, DB – Broca’s Diagonal Band, EC – External Capsule, IC – Internal Capsule, LV – Lateral Ventricle, Pa – Globus Pallidus, Pu – Putamen.

The best plane to identify and trace its limits was the coronal plane. The axial plane was used to assist in the corroboration of the landmarks.

In the most anterior portion of the Acc, with conventional T1WI, we were not able to identify a significant difference between its signal intensity and the caudate and putamen nuclei (Figure 1A). Going posteriorly, near the AC, the Acc becomes slightly hyperintense and similar to the BNST (Figure 2A). Being so, the best way to delineate the nucleus with the T1WI sequence was to rely on its surrounding structures in order to establish its borders.

The most anterior limit of the Acc is the point where the rostral limit of the IC separates the caudate from the putamen. However, it was only

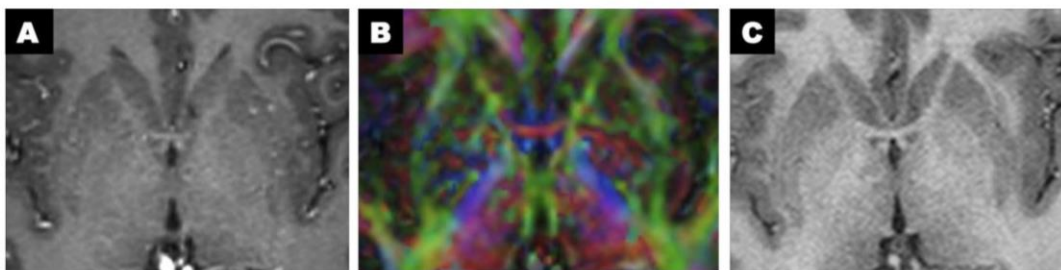
possible to delineate the Acc posteriorly, where the IC separates, in the coronal plane, from the basal forebrain white matter. Where the IC completely separates the caudate nucleus head from the putamen, we’ve observed, ventrally, a grey matter structure connecting the two above-mentioned nuclei - the Acc. Its medial border is formed by the vertical plane passing through the inferior border of the frontal horn of the lateral ventricle; its lateral limit corresponds to a line extending downward and laterally to the rostral edge of the IC; its dorsal limit corresponds to the horizontal plane passing under the caudate nucleus head, from the inferior border of the lateral ventricle to the inferior and lateral limit of the IC; the ventral limit is defined by the external

capsule and the Broca's diagonal band. These limits apply only to the Acc segment between 10 and 2 mm ahead of the AC posterior border (Figure 1).

In the areas surrounding the AC, approximately 2mm in front and 2mm behind its posterior edge, the Acc contours are harder to define. Anteriorly, in the coronal plane, the AC constitutes a continuous bundle of white matter connecting the two hemispheres and defines an angle with the IC. Laterally we were able to identify the globus pallidus, extending below the AC. The Acc is located immediately under the AC, medially to the globus pallidus. The lateral border, corresponds to a line extending downward and laterally to the rostral edge of the IC and the medial limit of the globus pallidus. The medial border is itself somewhat medial to the vertical plane, passing through the inferior angle of the lateral ventricle and surrounded by the Broca's diagonal band. Going posteriorly, where the AC appears to be discontinuous, the caudate head becomes smaller and the pallidum larger. Infero-

medially it's difficult to distinguish the Acc from the AHN. The ventro-lateral border of the Acc is still formed by the external capsule and the globus pallidus. At this level, the Acc envelops the angle formed by the AC and IC, extending superiorly and posteriorly up to the BNST, with which it is directly continuous (Figure 2).

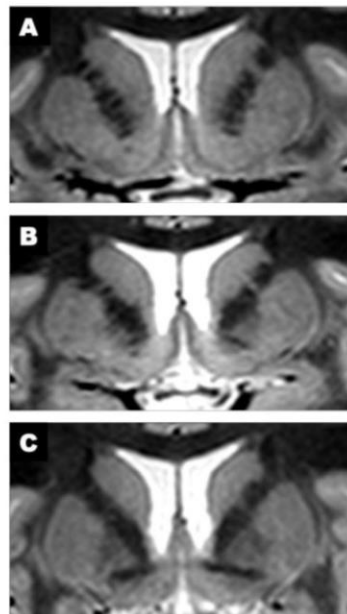
The clear identification of the Acc limits and its delineation is enhanced by the juxtaposition of DTI color-coded vector maps and T1-3D (Figure 1B, 2B and 3B). The white matter tract with a transverse orientation, presented in red, corresponds to the anterior commissure; the green tracts, with an anterior-posterior orientation, depict the anterior limb of the internal capsule; the blue tracts, with a superior-inferior orientation correspond to the Broca's diagonal band and the fornix. All of these structures are easily identified in the coronal and axial planes. The Acc is best appreciated on the coronal color-coded vector map, as a dark structure of low anisotropy, between the above mentioned white matter tracts.



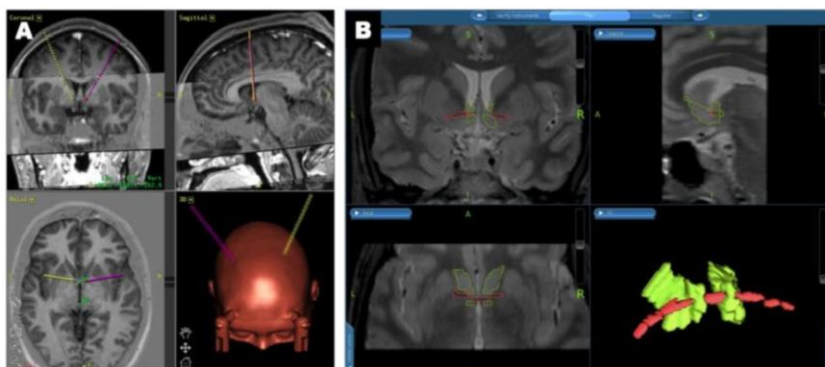
**Figure 3** - Nucleus Accumbens identification and delineation based on anatomical landmarks – axial view. A – T1-3D, B – DTI color coded vector map and C – T1IR. In the axial plane, the Acc and the BNST present equal signal intensity and are easily identified, immediately ahead of the fornix (blue), separated by the AC (red).

T1IR and STIR imaging enable an easier identification of the Acc limits and clearer delineation from other gray matter structures, namely the dorsal striatum and AHN (Figure 3C and 4). In the STIR sequence, the Acc has increased signal intensity, in all its portions, and is identical to the BNST (Figure 4). In the axial planes, the Acc and the BNST, with equal signal

intensity, are easily identified, immediately ahead of the fornix, separated by the AC (Figure 3). These images can be superimposed on T1-3D and used with the neuronavigation systems, during the process of target definition (Figure 5A). Figure 5B depicts a STIR based Acc 3D reconstruction.



**Figure 4** - Nucleus Accumbens identification and delineation on STIR – from anterior (A) to posterior (C) in the coronal view. In the STIR sequence, the Acc has increased signal intensity, in all its portions, and is identical to the BNST.



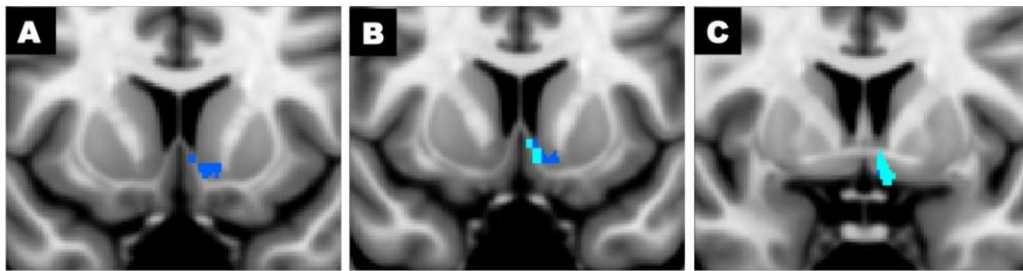
**Figure 5** – A – T1IR sequence superimposed on the T1-3D and used with the neuronavigation system, during the process of target definition for DBS. B - STIR based Acc 3D reconstruction in the workstation (StealthViz™ 1.3.0.34 Application with Stealth DTI™ Module by Medtronic Navigation).

2- Nucleus Accumbens DTI connectivity based segmentation

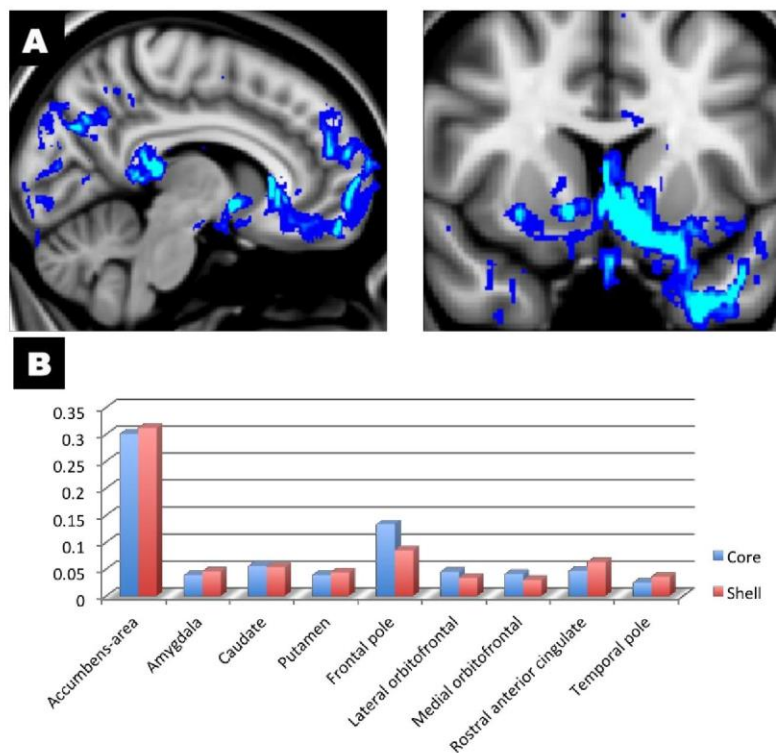
Whole brain probabilistic tractography was performed for all seed voxels of the Acc mean ROI. The probability of connectivity between these seed voxels and different brain areas was determined and subjected to k-means clustering analysis, in order to define two regions, shown in Figure 6.

We've observed, in each subject, two distinct areas, forming the Acc: cluster 1 - anterior, lateral and dorsal, represented in dark blue, cluster 2 - medial, ventral and posterior, in light blue. These

clusters are analogous to the core – shell division described in the rat and monkey. Figure 7 presents the distinct brain areas connected to each cluster, using a 1% probability threshold. Cluster 1 exhibits a higher connectivity to the frontal pole and orbitofrontal cortex and cluster 2 is in closer connection to the temporal pole, amygdala and anterior cingulate. Both clusters have a similar connectivity to the Acc area and the basal ganglia.



**Figure 6** – Acc clustering after probabilistic tractography, from anterior (A) to posterior (C). The probability of connectivity between voxels of the Acc mean ROI and different brain areas was determined and subjected to k-means clustering analysis, in order to define two regions. Cluster 1 (dark blue) - anterior, lateral and dorsal; Cluster 2 (light blue) - medial, ventral and posterior.



**Figure 7** – Distinct brain areas connected to each cluster, using a 1% probability threshold. Cluster 1 (dark blue in A and blue in B - Core) exhibits a higher connectivity to the frontal pole and orbitofrontal cortex and cluster 2 (light blue in A and red in B – Shell) is in closer connection to the temporal pole, amygdala and anterior cingulate. Both clusters have a similar connectivity to the Acc area and the basal ganglia.

**Discussion**

Deep brain stimulation has become widely used in movement disorders, such as Parkinson’s disease and received, in several instances, approval for the treatment of psychiatric diseases [52]. The human Acc was first reported in 2003 as a target for DBS for the treatment of OCD and anxiety [3]. Since then, several reports have emerged on Acc DBS in the treatment of major depression [53, 54], Tourette syndrome [55], drug

addiction [56-59] and, recently, eating disorders [60]. Despite its efficacy in the clinical setting, the mechanisms of action of DBS are still uncertain [37]. One of the most important aspects for the success of DBS is the deployment of the devices in brain areas with relation to neural networks subserving psychiatric phenomena [61]. The Acc has a central position in the limbic loop of the basal ganglia and the anatomical structures that integrate it, are known to be involved in the

pathophysiology of some of those phenomena [3, 61].

Most of the literature concerning DBS of the Acc, refers to the stereotactic coordinates used in different live patient cases, but few describe in detail their imaging protocol or how the nucleus is identified. However, being a small region with scarce distinct features from its surrounding areas, the Acc is known to be difficult to delimitate. This is particularly true for its anterior, posterior and dorsal borders [4, 38].

This paper describes a comprehensive MR anatomy of the human Acc, proposing additional MR sequences to improve its identification and delimitation, as an additional tool for DBS. With recourse to probabilistic tractography, this work also provides evidence for an in vivo human Acc subdivision, analogous to the core-shell division described in experience animals and immunohistochemical studies.

#### 1- Nucleus Accumbens identification and delineation based on anatomical landmarks

With conventional T1-WI, we were not able to identify a significant distinction between the signal intensity of the Acc and the caudate and putamen nuclei. Nonetheless this sequence was useful in the delineation of its boundaries from surrounding structures (Figure 1, 2 and 3). This aspect had also been verified in a previous MRI study performed in cadavers, published by our group [4].

Near the AC, the Acc appears as a slightly hyperintense structure on T1WI, which may reflect a larger amount of white matter afferents and efferents in this area. Additionally, as referred in previous studies, the histochemical heterogeneity of the ventral striatum increases substantially at the caudal level, which may also be responsible for the observed difference in signal intensity [13, 15, 16, 62].

The clear identification of the Acc limits and its delineation was enhanced by the juxtaposition of the DTI color-coded vector maps on T1-3D. The advantage of combining these sequences has been previously reported in MR imaging of thalamic nuclei targets, for DBS in movement disorders [48, 63, 64].

T1-IR and STIR imaging allowed a clearer identification of the Acc limits from the dorsal striatum and AHN. The Acc revealed distinct signal intensity in all its portions, identical to the BNST (Figure 4). The short inversion time IR

(STIR) sequence has been reported as useful in preoperative planning, because of its ability to differentiate gray and white matter and its high SNR [47, 65]. There were also reports on the advantages of these sequences for differentiation between subnuclei of the central gray matter – the so-called gray-gray differentiation. High-resolution and high-contrast MR imaging of the central gray matter is becoming increasingly important in the surgical treatment of movement and psychiatric disorders with image-guided DBS. IR images exhibit an excellent gray-white differentiation and should be added in all neuronavigation protocols. The values of TI can be fine-tuned to obtain the best white-gray, gray-gray and white-white contrast [47, 48, 65, 66].

IR images may be reconstructed using modular data or real data. We were able to obtain a better gray-gray contrast and better differentiate the Acc from the dorsal striatum, globus pallidus and AHN using the modular data. Other authors, however, have reported that, in order to differentiate structures with a similar signal, the real reconstruction was preferred [48].

We have registered identical signal intensity in the posterior sector of the Acc and BNST, including the latter in our 3D reconstruction model (Figure 5B) This corroborates, in vivo, our most recent observations concerning the morphological aspects of the post-commissural septal area of the human brain. These have shown that the Acc is several millimeters longer than previously described, with a sub and post-commissural extension behind the AC, continuous with the BNST [39, 40, 67].

#### 2- Nucleus Accumbens DTI connectivity based segmentation

The Acc appears, in standard MRI sequences, as a relatively uniform grey matter area. Its individual sub-regions can only be delineated by differences in their microanatomical properties, which are still beyond the spatial resolution of MRI. Connectional anatomy both reflects and determines the regional functional organization of the brain and its patterns can inform on the segmentation of functionally distinct areas [50, 63, 64].

Diffusion-weighted MR and tractography are advanced MRI techniques that can quantify connectivity in vivo, providing information about the magnitude and direction of the diffusion of water molecules in the brain. Using the

orientation of the principal axis of the diffusion tensor, which represents the main fiber direction, this technique has been used to map fiber tracts in the white matter. Higher magnetic field strengths and complex clustering algorithms have also made possible to find internal structures within the grey matter, namely in the cerebral cortex, thalamus, basal ganglia and amygdala [50, 68].

The results of the present study showed that, using probabilistic tractography, the human Acc could be divided into two different subregions, on the basis of their anatomical connection pattern (Figure 6). In each subject we've observed two different regions dividing the Acc: an anterior, lateral and dorsal cluster and a medial, ventral and posterior one. According to the reported neurochemical and hodological characteristics of the Acc, these clusters are similar to the core – shell division of the rat, monkey and post-mortem human brain [13, 16, 62, 69-74].

To the best of our knowledge, there are only two previous reports on in vivo segmentation of the human Acc, using probabilistic tractography, and both were also able to segment the nucleus into two different sectors [51, 75]. The study of Bari et al was performed in 7 subjects and DTI obtained only in 20 directions in a 1.5T MRI equipment. They have obtained a dorsomedial and a ventrolateral cluster that do not exactly correspond to the described position of the core and shell [75]. The work of Baliki and co-workers gather a higher number of cases and, in addition to the structural connectivity study, also describes a functional division of the Acc with fMRI. This study, however, was not designed towards a neurosurgical application [51]. Since human and animal studies have shown different effects from core or shell DBS, it has become important, in neurosurgical practice, to use probabilistic tractography to differentiate between the core and shell divisions.

Concerning these clusters connectivity with different brain areas, we have observed a preferential connectivity of the core to the frontal pole and orbitofrontal cortex and of the shell with the anterior cingulate, amygdala and temporal pole (Figure 7). This connectivity pattern is in complete accordance to previously reported differential inputs and outputs of the Acc subdivisions and with the DTI study of Baliki et al [51], but we were not able to obtain statistically significant values, due to the limited number of subjects in our study.

There are still some limitations in the information provided by tractography, especially when compared to classical tract tracing methods in animal models or post mortem human brain. Tractography results don't have yet enough spatial discrimination to single-out small pathways and cannot differentiate anterograde from retrograde connections. Additionally, structural connectivity does not necessarily imply functional connectivity. Moreover, as with all other imaging modalities, its results are limited by data quality and post-processing analysis [50, 51]. However this is one of the few methods that allow studying the anatomical brain connectivity in vivo and in an individual patient.

### Conclusions

Advanced MRI techniques, with 3T equipment, allow for a precise location of the Acc and its clear delineation.

With the conventional T1WI the Acc borders are better defined by its surrounding anatomical structures. DTI color-coded vector maps and IR sequences add further detail in the Acc identification and delineation. Using probabilistic tractography it is possible to segment the Acc into a core and shell division and establish its structural connectivity with different brain areas in vivo and in an individual's based approach.

The integration of these images in modern neuronavigation systems enables a direct application to DBS procedures, contributing to an increase in their precision, efficacy and safety.

### Conflict of Interest

We declare that we have no conflict of interest.

### References

- 1 Heimer L, Harlan RE, Alheid GF, de Olmos J (1997) Substantia innominata: a notion which impedes clinical-anatomical correlations in neuropsychiatric disorders. *Neuroscience* 76:957-1006
- 2 Heimer L (2003) A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders and drug abuse. *Am J Psychiatry* 160:1726-1739
- 3 Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, Treuer H, Herholz K, Klein JC, Klosterkötter J (2003) The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive and anxiety disorders. *J Chem Neuroanat* 26:293-299

- 4 Neto LL, Oliveira E, Correia F, Ferreira AG (2008) The human nucleus accumbens: where is it? A stereotactic, anatomical and magnetic resonance imaging study. *Neuromodulation* 11:13-22
- 5 Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY (1980) From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog Neurobiol* 14:69-97
- 6 Fernández-Espejo E (2000) How does the nucleus accumbens tick? *Rev Neurol* 30:845-849.
- 7 Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG (1998) Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 78(1):189-225
- 8 Prensa L, Cossette M, Parent A (2000) Dopaminergic innervation of human basal ganglia. *J Chem Neuroanat* 20(3-4):207-13
- 9 Ikemoto S (2007) Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens – olfactory tubercle complex. *Brain Res Rev* 56(1):27-78
- 10 Jongen-Rêlo AL, Voorn P, Groenewegen HJ (1994) Immunohistochemical characterization of the shell and core territories of the nucleus accumbens in the rat. *Eur J Neurosci* 1;6(8):1255-64
- 11 Zahm DS (1999) Functional-anatomical implications of the nucleus accumbens core and shell subterritories. *Ann N Y Acad Sci* 877:113-128
- 12 Groenewegen HJ, Wright CI, Beijer AV, Voorn P (1999) Convergence and segregation of ventral striatal inputs and outputs. *Ann N Y Acad Sci* 877:49-63
- 13 Voorn P, Brady LS, Schotte A, Berendse HW, Richfield EK (1994) Evidence for two neurochemical divisions in the human nucleus accumbens. *Eur J Neurosci* 6:1913-1916
- 14 Lauer M, Heinsen H (1996) Cytoarchitectonics of the human nucleus accumbens. *J Hirnforsch* 37:243-254
- 15 Holt D, Graybiel A, Saper C: Neurochemical Architecture of the Human Striatum. *J Comp Neurology* 1997; 384:1-25.
- 16 Prensa L, Richard S, Parent A: Chemical anatomy of the human ventral striatum and adjacent basal forebrain structures. *J Comp Neurol* 2003;460:345-367.
- 17 Morel A, Loup F, Magnin M, Jeanmonod D (2002) Neurochemical organization of the human basal ganglia: anatomofunctional territories defined by the distributions of calcium-binding proteins and SMI-32. *J Comp Neurol* 28;443(1):86-103
- 18 Heimer L (2002) The legacy of the silver methods and the new anatomy of the basal forebrain: implications for neuropsychiatry and drug abuse. *Scand J Psychol* 44:189-201
- 19 Di Chiara G (2002) Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behaviour and addiction. *Behav Brain Res* 137:75-114
- 20 Nestler EJ, Malenka RC (2004) The addicted brain. *Sci Am* 2050-57
- 21 Boileau I, Assaad JM, Pihl RO, Benkelfat C, Leyton M, Diksic M, Tremblay RE, Dagher A (2003) Alcohol promotes dopamine release in the human nucleus accumbens. *Synapse* 49:226-231
- 22 Meredith GE, Baldo B, Andrezjewski M, Kelley A (2008) The structural basis for mapping behavior onto the striatum and its subdivisions. *Brain Struct Funct* 213(1-2):17-27
- 23 Heimer L (2000) Basal forebrain in the context of schizophrenia. *Brain Res Rev* 31:205-235
- 24 Saxena S, Rauch SL (2000) Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 23:563-586
- 25 Greenberg BD, Gabriels LA, Malone DA, Rezaei AR, Friehs GM, Okun MS, Shapira NA, Foote KD, Cosyns PR, Kubu CS, Malloy PF, Salloway SP, Giftakis JE, Rise MT, Machado AG, Baker KB, Stypulkowski PH, Goodman WK, Rasmussen SA, Nuttin BJ (2008) Deep Brain Stimulation of the ventral internal capsule / ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Mol Psychiatry* 15: 64-79
- 26 Aouizerate B, Cuny E, Bardinet E, Yelnik J, Martin-Guehl C, Rotge JY, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, Mallet L, Burbaud P, Guehl D (2009) Distinct striatal targets in treating obsessive-compulsive disorder and major depression. *J Neurosurg* 111:775-779
- 27 Bewernick BH, Hurlmann R, Matusch A, Kayser S, Grubert C, Hadrysiewicz B, Axmacher N, Lemke M, Cooper-Mahkorn D, Cohen M, Brockmann H, Lenartz D, Sturm

- V, Schlaepfer T (2010) Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 67:110-116
- 28 Ward HE, Hwynn N, Okun MS (2010) Update on deep brain stimulation for neuropsychiatric disorders. *Neurobiology of Disease* 38:346-353
- 29 Blomstedt P, Sjöberg RL, Hansson M, Bodlund O, Hariz MI (2011) Deep brain stimulation in the treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand* 123:4-11
- 30 de Koning PP, Figeo M, van den Munckhof P, Schuurman P, Denys D (2011) Current status of deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a clinical review of different targets. *Curr Psychiatry Rep* 13:274-282
- 31 Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J (1987) Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 50:344-346.
- 32 Alho E, Grinberg L, Heinsen H, Fonoff E (2011) Review of Printed and Electronic Stereotactic Atlases of the Human Brain in: Peres J (eds) *Neuroimaging for Clinicians - Combining Research and Practice*. InTech pp 145-172
- 33 Heinze HJ, Heldmann M, Voges J, Hinrichs H, Marco-Pallares J, Hopf JM, Müller UJ, Galazky I, Sturm V, Bogerts B, Münte TF (2009) Counteracting incentive sensitization in severe alcohol dependence using deep brain stimulation of the nucleus accumbens: clinical and basic science aspects. *Front Hum Neurosc* 2009; 3:1-11
- 34 Halpern CH, Tekriwal A, Santollo J, Keating JG, Wolf JA, Daniels D, Bale TL (2013) Amelioration of Binge Eating by Nucleus Accumbens Shell Deep Brain Stimulation in Mice Involves D2 Receptor Modulation. *J Neurosci* 33(17):7122-7129
- 35 Vassoler FM, Schmidt HD, Gerard ME, Famous KR, Ciraulo DA, Kornetsky C, Knapp CM, Pierce RC (2008) Deep brain stimulation of the nucleus accumbens shell attenuates cocaine priming-induced reinstatement of drug seeking in rats. *J Neurosci* 2008;28:8735-8739
- 36 Henderson MB, Green AI, Bradford PS, Chau DT, Roberts DW, Leiter JC (2010) Deep brain stimulation of the nucleus accumbens reduces alcohol intake in alcohol-preferring rats. *Neurosurg Focus* 29:E12: 1-7
- 37 van Dijk A, Mason O, Klompmakers AA, Feenstra MGP, Denys D (2011) Unilateral deep brain stimulation in the nucleus accumbens core does not affect local monoamine release. *J Neurosci Methods* 202:113-118
- 38 Lucas-Neto L, Neto D, Oliveira E, Martins H, Mourato B, Correia F, Rainha-Campos A, Gonçalves-Ferreira A (2013) Three dimensional anatomy of the human nucleus accumbens. *Acta Neurochir* 155(12):2389-98
- 39 Mourato B, Neto L, Oliveira E, Neto D, Martins H, Correia F, Gonçalves-Ferreira A (2011) Human Nucleus Accumbens goes behind the Anterior Commissure. *Acta Neurochir* 153(3):729
- 40 Neto L, Mourato B, Martins H, Correia F, Gonçalves-Ferreira A (2011) Anatomy of the human septal area – subcommissural extension of the Nucleus Accumbens. *Surg Radiol Anat* 33(suppl1):S39
- 41 Brabec J, Krásený J, Petrovický P (2003) Volumetry of striatum and pallidum in man - anatomy, cytoarchitecture, connections, MRI and aging. *Sb Lek* 104:13-65
- 42 Zaborszky L, Hoemke L, Mohlberg H, Schleicher A, Amunts K, Zilles K (2008) Stereotactic probabilistic maps of the magnocellular cell groups in human basal forebrain. *Neuroimage* 42:1127-1141
- 43 Ballmaier M, Toga AW, Siddarth P, Blanton RE, Levitt JG, Lee M, Caplan R (2004) Thought disorder and nucleus accumbens in childhood: a structural MRI study. *Psychiatry Res* 130:43-55
- 44 Lauer M, Senitz D, Beckmann H (2001) Increased volume of the nucleus accumbens in schizophrenia. *J Neural Transm* 108:645-660
- 45 Aharon I, Becerra L, Chabris CF, Borsooka D (2006) Noxious heat induces fMRI activation in two anatomically distinct clusters within the nucleus accumbens. *Neuroscience Letters* 392:159-164
- 46 Mavridis I, Boviatsis E, Anagnostopoulou S (2011) Stereotactic anatomy of the human nucleus accumbens: from applied mathematics to microsurgical accuracy. *Surg Radiol Anat* 33:583-94
- 47 Nakamura H, Yamada K, Kizu O, Ito H,

- Nishimura T (2003) Optimization of TI values in inversion-recovery MR sequences for the depiction of fine structures within gray and white matter: separation of globus pallidus interna and externa. *Acad Radiol* 10:58-63
- 48 Yamada K, Akazawa K, Yuen S, Goto M, Matsushima S, Takahata A, Nakagawa M, Mineura K, Nishimura T (2010) MR imaging of ventral thalamic nuclei. *Am J Neuroradiol* 31:732-35
- 49 Coenen VA, Allert N, Mädler B (2011) A role of diffusion tensor imaging fiber tracking in deep brain stimulation surgery: DBS of the dentato-rubro-thalamic tract (drt) for the treatment of therapy-refractory tremor. *Acta Neurochir* 153:1579-1585
- 50 Tomassini V, Jbabdi S, Klein JC, Behrens TE, Pozzilli C, Matthews PM, Rushworth MF, Johansen-Berg H (2007) Diffusion-weighted imaging tractography-based parcellation of the human lateral premotor cortex identifies dorsal and ventral subregions with anatomical and functional specializations. *J Neurosci* 27:10259-10269
- 51 Baliki MN, Mansour A, Baria AT, Huang L, Berger SE, Fields HL, Apkarian AV (2013) Parceling human accumbens into putative core and shell dissociates encoding of values for reward and pain. *J Neurosci* 33:16383-16393
- 52 Lapidus KAB, Kipell BH, Ben-Haim S, Rezaei AR, Goodman WK (2013) History of psychosurgery: a psychiatrist's perspective. *World Neurosurg* 80,3/4:S27.e1-S27.e16
- 53 Schlaepfer T, Bewernick B, Kayser S, Madler B, Coenen V (2013) Rapid Effects of Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Major Depression. *Biol Psychiatry* 73:1204-1212
- 54 Torres CV, Lozano AM (2008) Estimulación cerebral profunda para el tratamiento de la depresión resistente. *Rev Neurol* 47:477-482
- 55 Kuhn J, Lenartz D, Mai JK, Huff W, Lee SH, Koulousakis A, Klosslerkoetter J, Sturm V (2007) Deep Brain Stimulation of the Nucleus Accumbens and the internal capsule in therapeutically refractory Tourette-syndrome. *J Neurol* 254:963-965
- 56 Zhou H, Xu J, Jiang J (2011) Deep brain stimulation of nucleus accumbens on heroin-seeking behaviors: a case report. *Biol Psychiatry* 69:e41-e42
- 57 Gonçalves-Ferreira A, Simões do Couto F, Rainha Campos A, Lucas-Neto L, Salgado L, Lauterbach M, Gonçalves-Ferreira D, Teixeira J, Rueff MC, Raposo H, Sequeira R (2012) Deep brain stimulation for the treatment of refractory cocaine dependence. *Stereotact Funct Neurosurg* 90(suppl1):90
- 58 Valencia-Alfonso C, Luigies J, Smolders R, Cohen M, Levar N, Mazaheri A, van den Munckhof P, Schuurman R, van den Brink W, Denys D (2012) Effective Deep Brain Stimulation in Heroin Addiction: A case report with complementary intracranial electroencephalogram. *Biol Psychiatry* 71:e35-e37.
- 59 Voges J, Müller U, Bogerts B, Münte T, Heinze HJ (2013) Deep brain stimulation surgery for alcohol addiction. *World Neurosurg* 80,3/4:S28.e21-S28.e31
- 60 Wu H, Van Dyck-Lippens P, Santegoeds R, van Kuyck K, Gabriels L, Lin G, Pan G, Li Y, Li D, Zhan S, Sun B, Nuttin B (2013) Deep Brain Stimulation for Anorexia Nervosa. *World Neurosurg* 80, 3/4:S29.e1-S29.e10.
- 61 Kopell BH, Greenberg BD (2008) Anatomy and physiology of the basal ganglia: implications for DBS in psychiatry. *Neurosc Behav Rev* 32:408-422
- 62 Meredith GE, Pattiselanno A, Groenewegen HJ, Haber SN (1996) Shell and core in the monkey and human nucleus accumbens identified with antibodies to calbindin D28K. *J Comp Neurol* 365:628-639
- 63 Sedrak M, Gorgulho A, Frew A, Behnke E, De Salles A, Pouratian N (2011) Diffusion tensor imaging and colored fractional anisotropy mapping of the ventralis intermedialis nucleus of the thalamus. *Neurosurgery* 69:1124-1130
- 64 Barkhoudarian G, Klochkov T, Sedrak M, Frew A, Gorgulho A, Behnke E, De Salles A (2010) A role of diffusion tensor imaging in movement disorder surgery. *Acta Neurochir* 152:2089-2095
- 65 Reich CA, Hudgins PA, Sheppard SK, Starr PA, Bakay RA (2000) A high-resolution fast spin-echo inversion-recovery sequence for preoperative localization of the internal globus pallidus. *Am J Neuroradiol* 21:928-931
- 66 Sudhyadhom A, Haq Ihtsham U, Foote KD, Okun MS, Bova FJ (2009) A high resolution

- and high contrast MRI for differentiation of subcortical structures for DBS targeting: the fast gray matter acquisition T1 inversion recovery (FGATIR). 47:T44-T52
- 67 Neto L, Martins H, Neto D, Monteiro J, Pinto D, Correia F, Gonçalves-Ferreira A (2012) The Human Nucleus Accumbens and the Bed Nucleus of Stria Terminalis in Psychosurgery – Anatomical and Imaging Study. *Stereotact Funct Neurosurg* 90(suppl1):9
- 68 Solano-Castiella E, Anwander A, Lohmann G, Weiss M, Docherty C, Geyer S, Reimer E, Friederici AD, Turner R (2010) Diffusion tensor imaging segments the human amygdala in vivo. *Neuroimage* 15;49(4):2958-65
- 69 Jongen-Rêlo AL, Voorn P, Groenewegen HJ (1994) Immunohistochemical characterization of the shell and core territories of the human accumbens in the rat. *Eur J Neurosci* 6:1255-1264
- 70 Deutch AY, Cameron DS (1992) Pharmacological characterization of dopamine systems in the nucleus accumbens core and shell. *Neuroscience* 46(1):49-56
- 71 Záborsky L, Alheid GF, Beinfeld MC, Eiden LE, Heimer L, Palkovits M (1985) Cholecystokinin innervation of the ventral striatum: a morphological and radioimmunological study. *Neuroscience* 14:427-453
- 72 Heimer L, Zahm DS, Churchill L, Kalivas PW, Wohltmann C (1991) Specificity in the projection patterns of accumbal core and shell in the rat. *Neuroscience* 41:89-125
- 73 Jongen-Rêlo AL, Groenewegen HJ, Voorn P (1993) Evidence for a multi-compartmental histochemical organization of the nucleus accumbens in the rat. *J Comp Neurol* 337:267-276
- 74 Zahm DS (1998) Is the caudomedial shell of the nucleus accumbens part of the extended amygdala? A consideration of connections. *Crit Rev Neurobiol* 12(3):245-65
- 75 Bari AA, Zheng Z, De Salles A, Pouratian N (2012) In-vivo segmentation of the human nucleus accumbens using diffusion tensor imaging and probabilistic tractography. *Neurosurgery* 71(2):E570-E571



***“DBS FOR REFRACTORY COCAINE DEPENDENCE – 2 YEARS FOLLOW-UP OF THE FIRST TREATED PATIENT”***

A Gonçalves-Ferreira, F Simões do Couto, A Rainha Campos, L Lucas Neto, M Lauterbach, L Salgado, D Gonçalves-Ferreira, J Teixeira, MM Rosa, H Raposo, R Sequeira, MC Rueff







# **DISCUSSÃO GERAL**



## POPULAÇÃO ESTUDADA E MÉTODOS UTILIZADOS

Os resultados apresentados na presente dissertação baseiam-se no estudo de peças anatómicas de cadáver – 40 Acc humanos – e na avaliação de imagens de RM *in vivo* de 10 voluntários. O protocolo de estudo, *post mortem* e *in vivo*, foi previamente aprovado pela comissão de ética da FMUL e do HSM-CHLN-EPE.

As peças anatómicas que constituem a população estudada nos trabalhos I, II e III, foram concedidas pelo Instituto de Medicina Legal de Lisboa. O sexo e idade dos espécimes apresenta uma distribuição aleatória, condicionada pela disponibilidade do material cadavérico. Foram excluídos espécimes portadores de doença neurológica ou psiquiátrica conhecida e cérebros com alterações morfológicas macroscópicas que pudessem alterar a localização tridimensional dos núcleos da base. Foram cumpridos os preceitos legais que regulam a utilização de material cadavérico humano para finalidades de investigação científica (Dec. Lei nº274/99).

A primeira fase do trabalho consistiu na identificação, delimitação e localização anatómica do Acc (trabalho I) e incluiu 24 hemisférios cerebrais. Destes, apenas 10 foram processados nas fases seguintes, para determinação das coordenadas estereotáxicas e construção do modelo tridimensional (3-D) (trabalho II). Unicamente nestes 10 hemisférios se obteve a qualidade histológica necessária para identificar com clareza as marcas de referência que nos permitiram determinar os limites do Acc, relativamente aos seus 3 eixos ortogonais e assim, calcular as suas coordenadas estereotáxicas marginais. Este grupo de hemisférios cerebrais constitui a maior série publicada da anatomia tridimensional do Acc humano, baseada numa análise histológica pormenorizada.

Dos 24 hemisférios estudados, apenas 4 pertenciam a indivíduos do sexo feminino, não apresentando dimensões ou coordenadas distintas dos restantes.

No que diz respeito às idades dos espécimes, distribuíram-se ao longo de todas as décadas da idade adulta, permitindo incluir na análise dos resultados uma evolução etária dos diferentes parâmetros estudados. Ao contrário de outras estruturas cerebrais, como o Hipocampo, o Acc não sofre uma atrofia secundária ao processo de envelhecimento. De acordo com outros autores, relativamente ao volume absoluto do complexo núcleo Caudado-Accumbens, não existem diferenças significativas entre os dois hemisférios cerebrais ou entre os sexos (Brabec *et al*, 2003). Por estes motivos, para a construção do modelo 3-D do trabalho II, não foram tidas em conta eventuais diferenças entre hemisférios, sexo ou idade, permitindo aumentar a amostra e reforçar o rigor do nosso modelo.

Nos trabalhos I e II, os estudos foram realizados em cortes histológicos de congelação, incluídos em OCT (Optimal Cutting Temperature), material que em congelação partilha as mesmas propriedades físicas do tecido cerebral. Este aspeto, embora contribua para uma menor definição histológica, resultou numa maior reprodutibilidade do posicionamento e referenciação 3-D ao longo de toda a peça anatómica, permitindo também obter secções com menor deformação espacial e volumétrica. Estas características foram cruciais na determinação das coordenadas estereotáxicas e na construção do modelo 3-D. As criosecções são menos estáveis do que os cortes incluídos em parafina ou resina, mas não necessitam de múltiplos passos de desidratação, responsáveis pela distorção anatómica e volumétrica das peças anatómicas (Fisher *et al*, 2008). Também com o objetivo de minimizar a deformação volumétrica, atenuámos o efeito deletério do formol, reduzindo o tempo de fixação. Nos cérebros humanos fixados em formol, verifica-se sempre uma redução volumétrica, no entanto, esta é mais pronunciada na periferia e camadas corticais, sendo menor na profundidade, na região dos núcleos da base e Acc (Schulz *et al*, 2011).

Depois de estudada a localização exata do Acc no cérebro humano, prosseguimos com um estudo histológico mais pormenorizado, em 16 Acc de cadáver, descrito no trabalho III. Recorremos a técnicas de inclusão em parafina, com cortes mais finos (5 $\mu$ m) e utilizámos marcadores imunohistoquímicos. Esta mudança de método foi imprescindível para a caracterização celular da metade posterior do Acc e das regiões adjacentes à Comissura Branca Anterior, bem como na demonstração da continuidade do núcleo com os BNST. Permitiu também reconhecer, com a ajuda dos marcadores de recetores da Dopamina, uma subdivisão que poderá corresponder à *shell*, previamente descrita no roedor. Este aspeto foi também sugerido pelo estudo imagiológico realizado posteriormente (trabalho IV).

Após a caracterização do Acc no cadáver, realizámos um estudo imagiológico *in vivo* (trabalho IV), com o objectivo de definir referências anatómicas e características de sinal, que permitissem localizar e identificar, de forma precisa, o Acc e as suas subdivisões *core* e *shell*. Neste trabalho, a população estudada consistiu em 10 adultos de ambos os sexos, também sem doença neurológica ou psiquiátrica conhecida, que realizaram uma RM, voluntariamente e após consentimento informado. Os estudos foram efetuados num aparelho de RM com uma intensidade de campo magnético de 3T, tendo sido realizados cortes finos e selecionadas sequências adequadas para integração em sistemas de neuronavegação. Foram registadas sequências com análise de tensores de difusão e tratografia, que permitem medir a direção da difusão das moléculas de água no cérebro humano, direção essa que representa a orientação principal de uma fibra nervosa . Esta

técnica facilita o planeamento cirúrgico para a ECP e permite uma segmentação dos alvos, baseada na sua conectividade com outras áreas cerebrais (Tomassini *et al*, 2007; Solano-Castiella *et al*, 2010; Coenen *et al*, 2011).

### **IDENTIFICAÇÃO, DELIMITAÇÃO E LOCALIZAÇÃO ANATÓMICA DO ACC**

Os resultados do presente trabalho, demonstraram que o Acc humano é uma entidade morfológica distinta, bem delimitável na maior parte da sua extensão, sobretudo na sua metade posterior. No entanto, verificámos algumas dificuldades na sua completa delimitação, aspetos também referidos por outros autores (Heimer, 2003a,b):

- O Acc (Estriado Ventral), no seu segmento anterior, é indistinguível do Caudado e do Putamen (Estriado Dorsal). Por este motivo, considerou-se como limite máximo provável de extensão anterior do Acc, o ponto em que o Estriado se divide, pelo aparecimento, em cortes coronais, da extremidade anterior da Cápsula Interna (CI). Este limite anterior também tem sido assim considerado noutros atlas estereotáxicos (Talairach e Tournoux, 1988; Schaltenbrand e Bailey, 1959; Mai *et al*, 2004). Nesta porção anterior, não se delimita o contorno do núcleo, sobretudo no seu segmento dorsal e dorso-lateral, motivo por que não foi considerada no modelo 3-D do trabalho II. Os seus limites ventral e ventrolateral são mais claramente definidos pela presença da Fita Diagonal de Broca e da Cápsula Externa, respectivamente. Histologicamente (trabalho III), nesta porção mais anterior, não verificámos uma diferença entre o Caudado, Acc e o Núcleo Lenticular, apresentando todos a mesma estrutura celular, composta por neurónios de tamanho médio, distribuídos homogeneamente. Em conformidade com estes resultados, o trabalho IV, em RM, também não permitiu identificar, neste segmento, alterações de sinal característicos do Acc. Na avaliação da conectividade do núcleo, esta área correspondeu essencialmente ao *cluster* 1, representando o *core* do Acc (trabalho IV).

- Verificámos que a porção posterior do Acc, até à Comissura Anterior (CA), é claramente delimitável. Considerámos como início deste segmento, o ponto onde, em plano coronal, a CI se afasta da substância branca basal, permitindo que uma área de substância cinzenta, o Acc, una o núcleo Caudado ao Putamen. Como demonstrado no trabalho I, esta porção posterior corresponde a aproximadamente metade (10,5mm) do comprimento total do Acc (19,4mm). Foi neste segmento do núcleo que se determinou os seus contornos e mediu as respetivas coordenadas estereotáxicas, construindo o modelo 3-D do trabalho II. Os estudos de RM do trabalho IV, permitiram também identificar, na ponderação STIR, uma evidente diferença no sinal do Estriado Ventral, mais hiperintenso do que o estriado dorsal. Verificámos que, na avaliação da conectividade, é uma área maioritariamente composta pela *shell*. Na prática clínica, esta é também a região alvo

para a maioria dos procedimentos estereotáxicos, uma vez que as coordenadas usadas, embora diferentes entre si, se encontram sempre localizadas nesta porção posterior do núcleo (Sturm *et al*, 2003; Greenberg *et al*, 2006; Greenberg *et al*, 2008; Heinze *et al*, 2009; Kuhn *et al*, 2009; Bewernick *et al*, 2010).

A determinação exata do limite caudal do Acc reveste-se também de algumas dificuldades. Posteriormente à CA, a sua expressão é menos evidente e confunde-se com os núcleos do Hipotálamo Anterior, região septal, Núcleos da Estria Terminal (BNST) e com o Núcleo Basal de Meynert (NBM). Por este motivo, é classicamente aceite como seu *terminus*, o limite posterior da CA. No atlas de Mai, o Acc termina no nível onde a CA surge de forma descontínua no plano coronal, correspondendo à sua coordenada Y=0 (Mai *et al*, 2004). Também nos trabalhos I e II, considerámos como nível Y=0, o bordo posterior da CA.

No entanto, como observámos no estudo bidimensional do trabalho II, à medida que o núcleo se aproxima do seu fim, verifica-se um aumento na variabilidade da sua forma e tamanho, registando-se valores de comprimento e altura elevados para uma estrutura que está prestes a terminar. Estes aspetos, em conjunto com a observação constante de grupos de células pós-comissurais, dispostas em toalha, histologicamente indistinguíveis do Acc e contínuos com os BNST, motivaram a realização do trabalho III, com recurso a cortes de inclusão em parafina realizados até 1cm caudal à CA, na designada região septal pós-comissural. Neste trabalho verificámos que, na proximidade da CA, na região onde a comissura é contínua, em plano coronal, unindo os dois hemisférios, existe uma alteração no tipo de neurónios presentes no Acc. Nas regiões anteriores do núcleo este é indistinguível do Estriado Dorsal, mas nesta porção mais posterior, surgem neurónios com corpos celulares maiores, nucléolos proeminentes e periféricos, ricos em substância de Nissl, que predominam no bordo ventral e medial do núcleo. Este padrão prolonga-se superior e posteriormente até ao ângulo formado pela CI e a CA, inferiormente à veia Tálamo-Estriada, correspondendo anatomicamente aos BNST. Em acréscimo à continuidade morfológica entre o limite posterior do Acc e os BNST, verificámos também uma distribuição semelhante de recetores dopaminérgicos nestas duas regiões (trabalho III). Assim, o Acc pós-comissural revelou-se histológica e imunohistoquimicamente indistinto do Acc pré e sub-comissural, fundindo-se com os BNST, superior e medialmente. O trabalho III revelou assim, uma extensão pós-comissural do Acc, não descrita previamente, resultados estes que se revestem de uma considerável importância clínica e cirúrgica, como veremos adiante. No trabalho IV, verificámos também que nesta região o sinal do Acc é igualmente idêntico aos BNST, razão pela qual incluímos esta região no modelo 3-D realizado *in vivo*. No estudo de conectividade, o BNST não foi

abrangido, uma vez que a segmentação automática do Acc determina que, tal como na maioria dos atlas estereotáxicos, o Acc termina ao nível da CA.

- As margens medial e lateral do Acc são de fácil delimitação, verificando-se uma baixa variação antero-posterior. O limite medial consiste num plano vertical, paralelo à linha média, que passa adjacente ao bordo inferior do Ventrículo Lateral. No segmento anterior, distingue-se dos núcleos do Septo, tendo como fronteira a Fita Diagonal de Broca, interposta entre ambos. No segmento posterior, o limite medial pode também confundir-se com os BNST. O limite lateral define-se prolongando uma linha com origem no limite lateral da CI, dirigida inferior e lateralmente, no plano coronal.

### **DIMENSÕES DO ACC**

Quanto às dimensões do Acc, verificámos no trabalho I que o setor posterior do núcleo corresponde aproximadamente a metade (10,5mm) da extensão antero-posterior, tendo em conta o comprimento máximo registado do Acc (19,4mm). Estes valores apresentaram desvios-padrão reduzidos e a inexistência de diferenças estatisticamente significativas ( $p=0,798$ ) nos comprimentos do núcleo entre os 2 hemisférios cerebrais, demonstra a simetria deste parâmetro. Esta medição foi realizada considerando que o Acc termina ao nível da CA, uma vez que a extensão pós-comissural do Acc, foi apenas determinada no trabalho III.

O estudo do comprimento não apresentou variações em função da idade, o que demonstra que este núcleo não sofre um processo de atrofia significativo durante o envelhecimento, ao contrário de outras formações cerebrais, como a Amígdala ou o Hipocampo (Gonçalves-Ferreira *et al*, 2003, 2006).

Os valores registados de altura e largura, medidos no plano coronal, foram avaliados de forma diferente no trabalho I e II.

No trabalho I, a largura do núcleo foi obtida com base na maior distância mensurável no plano coronal e a altura, pelo registo da maior distância, perpendicular à largura. A análise dos valores relativos à altura do Acc, revelou um valor máximo de 7mm, verificando-se que, tal como o comprimento, é idêntica em ambos os hemisférios.

Quanto à largura registou-se uma diferença, com significado estatístico ( $p=0,008$ ), entre os dois hemisférios, sendo maior no hemisfério direito (15,5mm) do que no esquerdo (13,7mm). Esta assimetria, que deverá ser confirmada numa série maior de casos, não tem uma explicação evidente e não corresponde a uma assimetria no volume dos hemisférios cerebrais estudados.

No trabalho II, os valores de altura e largura foram avaliados, plano a plano, de acordo com as coordenadas estereotáticas limite do núcleo. O Acc revelou ser mais largo na porção localizada 5mm à frente da CA, onde apresenta cerca de 10mm de largura e mais alto, entre os 4 e os 7mm, onde atinge os 14,3mm. A sua largura aumenta no sentido antero-posterior. A altura, inicialmente, também aumenta neste sentido, mantém-se depois estável, diminuindo novamente próximo da CA.

### **COORDENADAS ESTEREOTÁXICAS E MODELO 3-D**

Os resultados dos trabalhos I e II, revelaram que as coordenadas estereotáticas marginais do segmento posterior do Acc, na região onde o núcleo é delimitável, são (mm):  $Y=0$   $Y'=11$ ;  $X=3,7$   $X'=15,1$ ;  $Z=2,2$   $Z'=-10,2$ . Analisando o modelo 3-D verificámos que o Acc tem uma forma globosa, biconvexa, ligeiramente aplanada dorso-lateralmente e que é simétrico em ambos os hemisférios. O seu maior eixo dispõe-se paralelamente à linha média e é ligeiramente descendente na sua porção posterior.

Foram determinadas as coordenadas estereotáticas do Acc relativamente ao sistema de referência constituído pela linha média e linha intercomissural (CA-CP). Este sistema de referência é também utilizado na maioria dos sistemas de neuronavegação, durante os procedimentos estereotáticos. Assim, este registo de coordenadas, representa um dos aspetos inovadores do nosso trabalho. Ultrapassa muitas das limitações dos estudos anteriores, nomeadamente dos atlas estereotáticos clássicos, prévios ao aparecimento da RM e dos atuais sistemas de neuronavegação (Talairach e Tournoux, 1988; Schaltenbrand e Bailey, 1959). Os atlas mais recentes, alguns com reconstruções 3-D baseadas em dados histológicos, foram realizados num número limitado de cérebros, não se referindo especificamente às coordenadas do Acc. O atlas de Mai *et al*, é um dos mais utilizados atualmente, como guia em cirurgias de ECP, tendo sido construído com base num único hemisfério cerebral, de um homem de 24 anos. Neste trabalho os cortes histológicos foram incluídos em parafina, técnica cujas limitações, quanto à distorção e alterações volumétricas, foram já discutidas (Mai *et al*, 2004). Também o atlas de Yelnik, realizado num único hemisfério cerebral, não estudou o Acc como uma estrutura independente do restante Estriado Dorsal (Yelnik *et al*, 2007). A restante literatura, que aborda a anatomia estereotática do Acc humano, faz apenas referência ao estudo de segmentos estereotáticos específicos, nomeadamente  $X=7$ ,  $X=8$ ,  $Y=2$  e  $Z=-4$ , com medições realizadas diretamente em peças anatómicas, carecendo do pormenor obtido num estudo histológico e assumindo que todos os neurocirurgiões usam as mesmas referências na colocação dos seus elétrodos (Mavridis *et al*, 2011). No entanto, cada

centro usa coordenadas-alvo específicas (tabela 3 do trabalho II), numa procura constante do melhor alvo possível.

As coordenadas estereotáxicas por nós calculadas confirmam e complementam as referidas previamente nos atlas estereotáxicos publicados, sendo mais fiáveis, uma vez que correspondem a um maior número de casos observados.

Importa por fim salientar, que os alvos para intervenção estereotáxica no Acc humano, publicados na literatura, se situam invariavelmente na zona central do segmento posterior do núcleo, na proximidade das coordenadas do maior eixo, calculado no trabalho II (Sturm *et al*, 2003; Greenberg *et al*, 2006; Greenberg *et al*, 2008; Heinze *et al*, 2009; Kuhn *et al*, 2009; Bewernick *et al*, 2010; Valencia-Alfonso *et al*, 2011). O modelo 3-D obtido está assim de acordo com dados clínicos e representa um guia de orientação anatómico, para integração em sistemas de neuronavegação.

### **A DICOTOMIA CORE/SHELL**

Os estudos histológicos e funcionais sugerem que o Acc pode ser dividido em 2 sub-regiões: uma medial e ventral, denominada *shell* e outra central e dorsal, denominada *core* (Voorn *et al*, 1994; Zahm, 1999; Prensa *et al*, 2003). Esta dicotomia foi bem estudada em modelos animais, mas permanecia por definir, de forma clara, no homem (Zaborszky *et al*, 1985; Voorn *et al*, 1994; Lauer e Heinsen, 1996).

Os estudos de criosecção, do trabalho I, não permitiram distinguir histologicamente as subdivisões do Acc. Também outros autores, utilizando a mesma técnica, não conseguiram distinguir claramente o *core* da *shell*, colocando a hipótese de que dada a maior complexidade do Acc humano, relativamente a outros animais, não existisse uma simples divisão dicotómica, mas múltiplos setores com especificidade funcional e química e que apenas uma caracterização imunohistoquímica permitiria a sua distinção e mapeamento (Prensa *et al*, 2003). Tal como referido anteriormente, a técnica utilizada no trabalho I, baseada em cortes de congelação e com fatias muito espessas, de 50µm, terá impedido uma clara definição histológica.

No entanto, outros autores demonstraram, em humanos, a existência de, pelo menos, duas divisões neuroquimicamente distintas no Acc, provavelmente homólogas à divisão *core* e *shell*, descrita no roedor (Voorn *et al*, 1994). A prova dessa subdivisão, foi obtida com base no estudo de distribuição de recetores opióides, da Dopamina e na imunorreatividade para a Calbindina e Calretinina. Verificou-se a existência de um equivalente à *shell* na porção ventromedial do Acc caudal, com baixa imunorreatividade à Calbindina e elevada presença de recetores opióides, D1 e D3 da Dopamina. Outros

autores sugeriram que, em concordância com o observado no roedor, em que nos  $\frac{3}{4}$  caudais do Acc o *core* é rodeado ventromedialmente pela *shell*, também a maioria do Acc humano caudal seria constituído pela *shell* (Jongen-Rêlo *et al*, 1994; Meredith *et al*, 1992, 1996). O nosso estudo da anatomia bi e tridimensional do Acc, realizado no trabalho II, revelou que o Acc progride, antero-posteriormente, de uma morfologia arredondada para uma forma aplanada dorso-lateralmente. Podemos então colocar a hipótese, do ponto de vista macroscópico, de que a porção anterior represente o complexo *core/shell* e que a porção posterior corresponda à *shell* caudal. Uma vez que estudos em animais e em humanos revelaram diferenças na estimulação cerebral profunda num e noutro setor, identificar esta divisão revestia-se de uma especial importância clínico-cirúrgica (Greenberg *et al*, 2006, 2008; Henderson *et al*, 2010; van Dijk *et al*, 2011).

Assim, no trabalho III, verificámos que nos níveis de corte correspondentes à CA e à região septal pós-comissural (os denominados Níveis B e C), o Acc apresentava neurónios de maiores dimensões, em comparação com o Caudado/Putamen e níveis mais anteriores do Acc (Nível A), predominando no bordo ventral e medial do núcleo e estendendo-se posterior e superiormente até aos BNST. Esta distribuição poderá então corresponder à *shell* descrita nos roedores. As nossas observações são também concordantes com um estudo recente que avaliou a morfologia dos neurónios do Acc, em 15 encéfalos humanos e que reconheceu, no núcleo, duas regiões: uma central (*core*), com baixa densidade de neurónios piramidais e multipolares e outra periférica (*shell*) com maior densidade de neurónios de morfologia fusiforme, dispostos paralelamente ao bordo convexo do núcleo (Sazdanović *et al*, 2011). Embora os autores não tenham estudado a distribuição desta divisão ao longo do eixo antero-posterior do Acc, podemos admitir que os neurónios fusiformes encontrados à periferia correspondam aos por nós descritos, unindo a área C1 à área C2 (BNST). O estudo complementar dos recetores dopaminérgicos, também realizado no trabalho III, permitiu reforçar as observações atrás referidas. Identificou um predomínio de recetores D1 e D2 no Estriado Ventral, comparativamente com o Estriado Dorsal, maioritariamente nos níveis B e C. No nível C, o padrão de recetores foi semelhante entre as áreas C1 e C2, onde a maioria dos neurónios marca para recetores D2 nos polos da célula, dendrites, cone de implantação e axónios. A marcação D1 revelou-se mais pobre e com uma localização perinuclear, colocalizada com a marcação D2. Esta diferença histológica e de recetores dopaminérgicos, poderá explicar os melhores resultados clínicos verificados na estimulação da porção mais posterior, ventral e medial do Acc e dos BNST (Greenberg *et al*, 2006, 2008).

Algumas das doenças psiquiátricas que temos vindo a mencionar, têm por base uma desregulação nos circuitos mesolímbicos dopaminérgicos, nomeadamente da libertação de Dopamina na *shell* do Acc. Um dos potenciais benefícios da ECP nessas doenças poderá resultar da modulação da expressão dos recetores de Dopamina nestas áreas cerebrais. É também conhecido, das investigações em roedores, que a Dopamina e Serotonina têm a sua maior expressão na *shell* (Deutch e Cameron, 1992). Os estudos de compulsão alimentar em modelos animais, tratados com ECP da *shell*, sugerem ainda que o efeito é mediado pela interferência nas vias dopaminérgicas, envolvendo os recetores D2 (Halpern *et al*, 2013), sendo também eficaz na redução da sua dependência do consumo de cocaína e álcool (Vassoler *et al*, 2008; Knapp *et al*, 2009).

### **ESTUDO IMAGIOLÓGICO DO ACC HUMANO - *POST-MORTEM* E *IN-VIVO* - EM RM3T**

O estudo imagiológico do Acc humano foi realizado em duas etapas. Inicialmente, no trabalho I, foram analisadas as características imagiológicas *post-mortem*, no mesmo material que foi processado histologicamente. Posteriormente, no trabalho IV, as características morfo-estruturais do núcleo foram estudadas *in vivo*, tendo sido também determinados subsectores funcionais, com recurso a técnicas de tratografia probabilística.

No trabalho I, o intuito de realizar o estudo no mesmo material anatómico, analisando imagens e lâminas com a mesma inclinação e níveis de corte, foi o de obter uma correlação direta, que permitisse uma correta extrapolação e interpretação dos resultados. Verificou-se que o Acc é identificável, na RM, como uma estrutura distinta do Caudado e Putamen, sobretudo na sua porção mais posterior, ventral e medial. Tal como no estudo anatómico, este segmento posterior é mais facilmente delimitável e portanto, mensurável nas suas dimensões e coordenadas estereotáxicas. As imagens em 3T representaram um acréscimo de qualidade, relativamente aos estudos em campos magnéticos inferiores. Previsivelmente, a resolução e qualidade das imagens obtidas foram sempre inferiores às do estudo anatómico. Não se observou, por comparação com o restante Estriado, uma intensidade de sinal diferente no Acc. No entanto, nos planos mais posteriores, este surge com um moderado hipossinal em T1. O sistema de referência utilizado no estudo anatómico e de RM foi o mesmo, pelo que as imagens obtidas apresentaram uma correspondência absoluta com os cortes anatómicos realizados.

Os estudos imagiológicos *post mortem* apresentaram, no entanto, algumas limitações. Em virtude do efeito de desidratação e fixação que o formol tem na substância branca e cinzenta, os valores de T1 e T2, relacionados com a mobilidade das moléculas de água nos tecidos, sofrem alterações. Estes aspetos são mais evidentes nas ponderações T1,

uma vez que, ao longo do tempo, os valores T1 para a substância branca e cinzenta tendem a convergir, reduzindo o contraste na imagem (Blamire *et al*, 1999). Assim, tornou-se necessário complementar o estudo morfológico *post-mortem* com um estudo *in-vivo*, aplicável à prática clínica.

A maioria dos trabalhos publicados sobre ECP do Acc refere as coordenadas estereotáticas utilizadas, mas não descreve em pormenor o seu protocolo imagiológico ou os critérios de delimitação do alvo. O Acc, para além da sua pequena dimensão, não apresenta características que o distingam claramente das estruturas vizinhas. No entanto, um dos aspetos mais importantes no sucesso terapêutico da ECP é a definição rigorosa do alvo. Este pode ser definido com base nas suas coordenadas, disponíveis em atlas estereotáticos, com confirmação por RM em cada doente.

No trabalho IV, em acréscimo às sequências convencionais T1-3D, realizámos também as sequências T1-IR (*inversion-recovery*) e STIR (*short tau inversion recovery*). Estas são conhecidas por permitir um maior contraste entre a substância branca e cinzenta, decorrente de uma melhor razão sinal/ruído (Nakamura *et al*, 2003; Yamada *et al*, 2010). Alguns autores demonstraram que estas técnicas de IR podem ser otimizadas para distinguir pequenos subnúcleos de substância cinzenta, em estruturas subcorticais e profundas (Sudhyadhom *et al*, 2009; Yamada *et al*, 2010), defendendo que devem ser adicionadas aos habituais protocolos de neuronavegação.

Tal como verificámos no estudo em cérebros humanos post-mortem, as imagens em T1-3D não revelaram alterações significativas de sinal no Acc, relativamente ao Estriado Dorsal. Esta sequência permite uma delimitação indireta do Acc, recorrendo às estruturas vizinhas para estabelecer a sua conformação (a cabeça do Núcleo Caudado, braço anterior da Cápsula Interna, corno frontal do Ventrículo Lateral, Comissura Anterior, Cápsula Externa, a Fita Diagonal de Broca, Núcleos da Estria Terminal, Globo Pálido e os Núcleos Hipotalâmicos Anteriores. Próximo da CA, o Acc é ligeiramente mais intenso do que o Estriado Dorsal, o que pode refletir um maior número de aferências e eferências nesta área. Tal como referido por outros autores, a heterogeneidade do Estriado Ventral aumenta nos níveis mais caudais e poderá também ser responsável por essa alteração de sinal (Meredith *et al*, 1996). O mesmo aspeto foi por nós verificado na região subcomissural, ao nível e inferiormente à CA, zonas que correspondem aos níveis B e C do trabalho II.

A identificação dos limites do Acc por RM, foi reforçada pela fusão das imagens T1-3D com o mapa de cores do estudo de Difusão. Esta técnica foi anteriormente descrita como contribuindo para uma melhor definição de Núcleos Talâmicos como alvos de ECP

(Yamada *et al*, 2010; Sedrak *et al*, 2011). Os mapas codificados a cores permitiram distinguir o Acc e BNST. Conhecendo os feixes de substância branca que os rodeiam e respetiva direção: a Comissura Branca Anterior (vermelho, direção transversal), o braço anterior da Cápsula Interna (verde, antero-posterior), os pilares anteriores do Trígono e Fita Diagonal de Broca (azul, direção vertical), o Acc e o BNST surgiram, entre os referidos feixes de substância branca, como estruturas acromáticas, em virtude da sua reduzida anisotropia.

O T1-IR e o STIR permitiram uma melhor definição dos limites do Acc, relativamente aos Núcleos do Hipotálamo Anterior (NHA) e ao Estriado Dorsal, sendo este núcleo ligeiramente mais hiperintenso do que os restantes e com sinal idêntico aos BNST. Por esta razão, e de acordo com os resultados do trabalho III, os BNST foram também incorporados no modelo 3-D, realizado *in vivo*.

Os resultados dos estudos de tratografia probabilística (trabalho IV) demonstraram que, com base no padrão de conectividade anatómica, é possível dividir o núcleo em duas regiões. Distinguimos assim uma região anterior, dorsal e lateral e outra posterior, ventral e medial que, de acordo com publicações prévias, são análogas ao *core* e *shell* descritos no animal de experiência e nos estudos *post-mortem* em humanos (Voorn *et al*, 1994, Meredith *et al*, 1996). Foram publicados dois outros estudos que segmentaram o Acc *in vivo*, tendo por base a tratografia probabilística. Um dos estudos, realizado em 7 sujeitos, com análise de 20 direções e realizado num campo magnético inferior, também obteve 2 *clusters*, mas com uma distribuição distinta da habitual descrição do *core* e *shell* (Bari *et al*, 2012). O segundo estudo, reunindo um maior número de casos, não foi conduzido com vista a uma aplicação neurocirúrgica (Baliki *et al*, 2013). Considerando a conectividade de cada um dos *clusters* com as diferentes áreas cerebrais, verificámos que o *core* se interliga sobretudo com o Pólo Frontal e Córtex Orbitofrontal e que a *shell* se conecta preferencialmente com o Polo Temporal, Amígdala e Cíngulo Anterior. Estes resultados estão de acordo com os previamente reportados por Baliki *et al*, embora o número de sujeitos, no nosso estudo, não tenha permitido obter valores estatisticamente significativos (Baliki *et al*, 2013).

É importante, no entanto, referir que estes estudos de tratografia apresentam limitações. Não têm suficiente resolução espacial para detetar pequenas vias, não permitem distinguir entre vias aferentes e eferentes e apenas nos informam da conexão estrutural, o que não implica necessariamente uma ligação funcional (Tomassini *et al*, 2007; Baliki *et al*, 2013). É, no entanto, o método que permite estudar a conectividade cerebral *in vivo*, específica em cada doente.

## DA ANATOMIA, À IMAGIOLOGIA E CLÍNICA

A Estimulação do Acc humano foi descrita pela primeira vez em 2003, para o tratamento da POC e ansiedade severas (Sturm *et al*, 2003). Desde essa data têm sido descritos múltiplos casos de estimulação deste núcleo, na Depressão Major (Schlaepfer *et al*, 2013), Síndrome de Tourette (Kuhn J *et al*, 2007), Toxicodependência (Zhou *et al*, 2011) e, mais recentemente, em Perturbações do Comportamento Alimentar (Wu *et al*, 2013).

Não obstante os resultados clínicos promissores, o mecanismo de ação da ECP nestas patologias permanece desconhecido (van Dijk *et al*, 2011). A Estimulação Cerebral Profunda implica uma busca permanente do alvo ideal, mas os avanços da Neuroimagem não permitiram ainda delimitar com pormenor algumas das estruturas cerebrais profundas de pequenas dimensões, como o Acc. Assim, os estudos complementares anatómicos e de imagem constituem uma ferramenta imprescindível no estudo desta estrutura.

Como referido anteriormente, a maioria dos centros que realiza ECP do Acc utiliza coordenadas localizadas no segmento posterior do núcleo. Mais recentemente, verificou-se que, por vezes, os melhores resultados surgem da estimulação da porção mais posterior deste segmento, perto da CA ou mesmo de estruturas da área septal vizinha, como os BNST, o Pedúnculo Talâmico Inferior e o Feixe Prosencefálico Medial (Greenberg *et al*, 2008; van Kuyck *et al*, 2009; Franzini *et al*, 2012; Jiménez *et al*, 2013; Nuttin *et al*, 2013). No tratamento da POC tem-se assistido a um refinamento progressivo do alvo a tratar. Inicialmente o tratamento era baseado na capsulotomia anterior, mais recentemente têm sido utilizados alvos mais posteriores, nomeadamente no limite posterior do Acc e BNST (Greenberg *et al*, 2008; Nuttin *et al*, 2013). Os BNST foram também avaliados como alvo potencial, em modelos animais de compulsão (Lütjens *et al*, 2012; Welkenhuysen *et al*, 2013).

Considerando os resultados histológicos e imunohistoquímicos obtidos nos nossos trabalhos e tendo em consideração o resultado de alguns casos clínicos de ECP, podemos então colocar a hipótese de que do ponto de vista anatómico, imunohistoquímico e imagiológico, o segmento posterior do Acc, mais especificamente nos níveis B e C do trabalho III, correspondendo à *shell*, represente o alvo mais relevante para a ECP. Os neurónios desta região são distintos dos do restante Estriado, tendem a predominar ao longo do limite ventro-medial do Acc, são contíguos com os BNST e apresentam uma maior densidade de recetores dopaminérgicos, sobretudo D2. Esta porção do Acc, é facilmente reconhecível por RM e nos estudos por tensores de Difusão

é possível determinar, individualmente, a localização exata do *core* e da *shell* (trabalho IV).

A combinação dos dados morfológicos obtidos nos trabalhos I e II, com a informação histológica do trabalho III e as imagens de RM, das peças anatómicas e *in vivo*, obtidas nos trabalhos I e IV, respetivamente, permitiu cumprir o último objetivo desta Tese – participar no estudo clínico intitulado “O efeito da Neuroestimulação Cerebral Profunda do Acc na terapêutica da toxicodependência refratária”, estudo coordenado pelo Prof. Doutor António Gonçalves Ferreira. Os conhecimentos obtidos sobre o Acc e a região septal pós comissural permitiram determinar e identificar facilmente, em RM, o alvo a estimular no primeiro caso descrito de ECP num doente dependente de cocaína e refratário às terapêuticas convencionais. Consistiu na porção posterior subcomissural do Acc e nos BNST adjacentes. Os resultados obtidos nesta Tese permitiram também estabelecer, de forma segura, as trajetórias dos respetivos elétrodos (Gonçalves-Ferreira *et al*, 2012). Atualmente, cerca de 2 anos após a cirurgia, verifica-se uma diminuição no consumo da droga, objetivável por um aumento no número de semanas sem consumo e de análises de urina negativas para cocaína. O desejo e o prazer desencadeados por esta droga reduziram significativamente, tendo-se verificado uma melhoria nas várias escalas que avaliam estas variáveis, a *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (YBOCS), *Visual Analogue Scale of Craving* (VAS), *Drug Desire Questionnaire* (DDQ) e *Clinical Global Impression Therapeutic Effect* (CGI).

## BIBLIOGRAFIA

1. Baliki MN, Mansour A, Baria AT, Huang L, Berger SE, Fields HL, Apkarian AV (2013) Parceling human accumbens into putative core and shell dissociates encoding of values for reward and pain. *J Neurosci* 33:16383-16393.
2. Bari AA, Zheng Z, De Salles A, Pouratian N (2012) In-vivo segmentation of the human nucleus accumbens using diffusion tensor imaging and probabilistic tractography. *Neurosurgery* 71(2):E570-E571.
3. Bewernick BH, Hurlemann R, Matusch A, Kayser S, Grubert C, Hadrysiewicz B, Axmacher N, Lemke M, Cooper-Mahkorn D, Cohen M, Brockmann H, Lenartz D, Sturm V, Schlaepfer T (2010) Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 67:110-116.
4. Blamire AM, Rowe JG, Styles P, McDonald B (1999) Optimising imaging parameters for post mortem MR imaging of the human brain. *Acta Radiologica* 40:593-597.
5. Brabec J, Krášený J, Petrovický P (2003) Volumetry of striatum and pallidum in man - anatomy, cytoarchitecture, connections, MRI and aging. *Sb Lek* 104:13-65.

6. Fischer AH, Jacobson KA, Rose J, Zeller R (2008) Cryosectioning tissues. *Cold Spring Harb Protoc*, doi: 10.1101/pdb.prot4991.
7. Coenen VA, Allert N, Mädler B (2011) A role of diffusion tensor imaging fiber tracking in deep brain stimulation surgery: DBS of the dentato-rubro-thalamic tract (drt) for the treatment of therapy-refractory tremor. *Acta Neurochir* 153:1579-1585.
8. Deutch AY, Cameron DS (1992) Pharmacological characterization of dopamine systems in the nucleus accumbens core and shell. *Neuroscience* 46(1):49-56.
9. van Dijk A, Mason O, Klompmaakers AA, Feenstra MGP, Denys D (2011) Unilateral deep brain stimulation in the nucleus accumbens core does not affect local monoamine release. *J Neurosci Methods* 202:113-118.
10. Fischer AH, Jacobson KA, Rose J, Zeller R (2008) Cryosectioning tissues. *Cold Spring Harb Protoc*, doi: 10.1101/pdb.prot4991.
11. Franzini A, Cordella R, Messina G, Marras CE, Romito LM, Albanese A, Rizzi M, Nardocci N, Zorzi G, Zekaj E, Villani F, Leone M, Gambini O, Broggi G (2012) Targeting the brain: Considerations in 332 consecutive patients treated by deep brain stimulation (DBS) for severe neurological diseases. *Neurol Sci* 33(6):1285-1303.
12. Gonçalves-Ferreira AJ, Lucas-Neto L, Barata S, Fonseca T, Rino J, Soares P, Gonçalves-Pereira P (2003) Towards Defining Hippocampal Normal Volume: An Anatomy/MRI Comparative Study. *Epilepsia* 44 (8):135.
13. Gonçalves-Ferreira AJ, Lucas-Neto L, Fonseca T, Gonçalves C, Nogueira M, Santos F (2006) Estudo comparado Anatomia/IRM do volume do Corpo Amigdalino Humano. *Revista da FML, Série III* 11(2).
14. Gonçalves-Ferreira A, Simões do Couto F, Rainha Campos A, Lucas-Neto L, Salgado L, Lauterbach M, Gonçalves-Ferreira D, Teixeira J, Rueff MC, Raposo H, Sequeira R (2012) Deep brain stimulation for the treatment of refractory cocaine dependence. *Stereotact Funct Neurosurg* 90(1):90.
15. Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, Malloy PF, Salloway SP, Okun MS, Goodman WK, Rasmussen SA (2006) Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 31:2384–93.
16. Greenberg BD, Gabriels LA, Malone DA, Rezai AR, Friehs GM, Okun MS, Shapira NA, Foote KD, Cosyns PR, Kubu CS, Malloy PF, Salloway SP, Giftakis JE, Rise MT, Machado AG, Baker KB, Stypulkowski PH, Goodman WK, Rasmussen SA, Nuttin BJ (2008) Deep Brain Stimulation of the ventral internal capsule / ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Mol Psychiatry* 15: 64-79.
17. Halpern CH, Tekriwal A, Santollo J, Keating JG, Wolf JA, Daniels D, Bale TL: Amelioration of Binge Eating by Nucleus Accumbens Shell Deep Brain Stimulation in Mice Involves D2 Receptor Modulation. *J Neurosci* 2013;33(17):7122-7129.
18. Heimer L (2003a) A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders and drug abuse. *Am J Psychiatry* 160:1726-1739.
19. Heimer L (2003b) The legacy of the silver methods and the new anatomy of the basal forebrain: implications for neuropsychiatry and drug abuse. *Scand J Psychol* 44:189-201.

20. Heinze HJ, Heldmann M, Voges J, Hinrichs H, Marco-Pallares J, Hopf JM, Müller UJ, Galazky I, Sturm V, Bogerts B, Münte TF (2009) Counteracting incentive sensitization in severe alcohol dependence using deep brain stimulation of the nucleus accumbens: clinical and basic science aspects. *Front Hum Neurosc* 3:1-11.
21. Henderson MB, Green AI, Bradford PS, Chau DT, Roberts DW, Leiter JC (2010) Deep brain stimulation of the nucleus accumbens reduces alcohol intake in alcohol-preferring rats. *Neurosurg Focus* 29:E12: 1-7.
22. Jiménez F, Nicolini H, Lozano A, Piedimonte F, Salin R, Velasco F (2013) Electrical Stimulation of the Inferior Thalamic Peduncle in the Treatment of Major Depression and Obsessive Compulsive Disorders. *World Neurosurg* 80, 3/4:S30.e17-S30.e25.
23. Jongen-Rêlo AL, Voorn P, Groenewegen HJ (1994) Immunohistochemical characterization of the shell and core territories of the nucleus accumbens in the rat. *Eur J Neurosci* 1;6(8):1255-64.
24. Knapp CM, Tozier L, Park A, Ciraulo DA, Kornetsky C (2009) Deep brain stimulation of the nucleus accumbens reduces ethanol consumption in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 92:474-479.
25. Kuhn J, Brauer R, Pohl S, Lenartz D, Huff W, Kim EH, Klosterkoeffer J, Sturm V (2009) Observations on unaided smoking cessation after deep brain stimulation of the nucleus accumbens. *Eur Addict Res* 15:196-201.
26. Kuhn J, Lenartz D, Mai JK, Huff W, Lee SH, Koulousakis A, Klosterkoeffer J, Sturm V (2007) Deep Brain Stimulation of the Nucleus Accumbens and the internal capsule in therapeutically refractory Tourette-syndrome. *J Neurol* 254:963-965.
27. van Kuyck, Gabriels L, Nuttin B (2009) Electrical Brain Stimulation in Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder: Parcellation, and cyto and chemoarchitecture of the Bed Nucleus of the Stria Terminalis – a Review in: Krames E, Peckam P, Rezai A (eds). *Neuromodulation*. Elsevier Inc, Academic Press Vol 2:677-687.
28. Lauer M, Heinsen H (1996) Cytoarchitectonics of the human nucleus accumbens. *J Hirnforsch* 37:243-254.
29. Lütjens G, Winter L, Schwabe K, Saryyeva A, Heissler H, Alam M, Zang Y, Kahl K, Krauss JK (2012) Acute stimulation effects of different stimulation settings via externalised electrodes implanted in the bed nucleus of the stria terminalis/ventral striatum-internal capsule in the treatment-resistant obsessive compulsive disorder. *Stereotact Funct Neurosurg* 90(1):170.
30. Mai JK, Assheuer J, Paxinos G (2004) *Atlas of the human brain* Elsevier Academic Press, San Diego.
31. Mavridis I, Boviatsis E, Anagnostopoulou S (2011) Stereotactic anatomy of the human nucleus accumbens:from applied mathematics to microsurgical accuracy. *Surg Radiol Anat* 33:583-94.
32. Meredith GE, Agolia R, Arts M, Groenewegen HJ, Zahm DS (1992) Morphological differences between projection neurons of the core and shell in the nucleus accumbens of the rat. *Neuroscience* 50:149-162.

33. Meredith GE, Pattiselanno A, Groenewegen HJ, Haber SN (1996) Shell and core in the monkey and human nucleus accumbens identified with antibodies to calbindin D28K. *J Comp Neurol* 365:628-639.
34. Nakamura H, Yamada K, Kizu O, Ito H, Nishimura T (2003) Optimization of TI values in inversion-recovery MR sequences for the depiction of fine structures within gray and white matter: separation of globus pallidus interna and externa. *Acad Radiol* 10:58-63.
35. Nuttin B, Gielen F, van Kuyck K, Wu H, Luyten L, Welkenhuysen M, Brionne T, Gabriels L: Targeting Bed Nucleus of the Stria Terminalis for Severe Obsessive-Compulsive Disorder (2013) More unexpected lead placement in Obsessive-Compulsive Disorder than in Surgery for Movement Disorders. *World Neurosurg* 80, 3/4:S30.e11-S30.e16.
36. Prensa L, Richard S, Parent A (2003) Chemical anatomy of the human ventral striatum and adjacent basal forebrain structures. *J Comp Neurol* 460:345-367.
37. Sazdanović M, Sazdanović P, Zivanović, Macuzić I, Jakovljević V, Jeremić D, Peljto A, Tosevski J (2011) Neurons of human nucleus accumbens. *Vojnosanit Pregl* 68:655–660.
38. Schaltenbrand G, Bailey P (1959) Introduction to Stereotaxis with an atlas of the human brain Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
39. Schlaepfer T, Bewernick B, Kayser S, Madler B, Coenen V (2013) Rapid Effects of Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Major Depression. *Biol Psychiatry* 73:1204-1212.
40. Schulz G, Crooijmans HJA, Germann M, Scheffler K, Müller-Gerbl M, Müller B (2011) Three-dimensional strain fields in human brain resulting from formalin fixation. *J Neurosci Methods* 202:17-27.
41. Sedrak M, Gorgulho A, Frew A, Behnke E, De Salles A, Pouratian N (2011) Diffusion tensor imaging and colored fractional anisotropy mapping of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus. *Neurosurgery* 69:1124-1130.
42. Solano-Castiella E, Anwander A, Lohmann G, Weiss M, Docherty C, Geyer S, Reimer E, Friederici AD, Turner R (2010) Diffusion tensor imaging segments the human amygdala in vivo. *Neuroimage* 15;49(4):2958-65.
43. Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, Treuer H, Herholz K, Klein JC, Klosterkötter J (2003) The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive and anxiety disorders. *J Chem Neuroanat* 26:293-299.
44. Sudhyadhom A, Haq Ihtsham U, Foote KD, Okun MS, Bova FJ (2009) A high resolution and high contrast MRI for differentiation of subcortical structures for DBS targeting: the fast gray matter acquisition T1 inversion recovery (FGATIR). 47:T44-T52.
45. Talairach J, Tournoux P (1988) Co-planar stereotaxic atlas of the Human Brain Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
46. Tomassini V, Jbabdi S, Klein JC, Behrens TE, Pozzilli C, Matthews PM, Rushworth MF, Johansen-Berg H (2007) Diffusion-weighted imaging tractography-based parcellation of the human lateral premotor cortex identifies dorsal and ventral subregions with anatomical and functional specializations. *J Neurosci* 27:10259-10269.

47. Valencia-Alfonso C, Luigjes J, Smolders R, Cohen M, Levar N, Mazaheri A, van den Munckhof P, Schuurman R, van den Brink W, Denys D (2012) Effective Deep Brain Stimulation in Heroin Addiction: A case report with complementary intracranial electroencephalogram. *Biol Psychiatry* 71:e35-e37.
48. Vassoler FM, Schmidt HD, Gerard ME, Famous KR, Ciraulo DA, Kornetsky C, Knapp CM, Pierce RC (2008) Deep brain stimulation of the nucleus accumbens shell attenuates cocaine priming-induced reinstatement of drug seeking in rats. *J Neurosci* 28:8735-8739.
49. Voorn P, Brady LS, Schotte A, Berendse HW, Richfield EK (1994) Evidence for two neurochemical divisions in the human nucleus accumbens. *Eur J Neurosci* 6:1913-1916.
50. Welkenhuysen M, Gligorijevic I, Ameye L, Prodanov D, Van Huffel S, Nuttin B: Neuronal activity in the bed nucleus of the stria terminalis in a rat model for obsessive-compulsive disorder. *Behav Brain Res* 2013;1;240:52-59.
51. Wu H, Van Dyck-Lippens P, Santegoeds R, van Kuyck K, Gabriels L, Lin G, Pan G, Li Y, Li D, Zhan S, Sun B, Nuttin B (2013) Deep Brain Stimulation for Anorexia Nervosa. *World Neurosurg* 80, 3/4:S29.e1-S29.e10.
52. Yamada K, Akazawa K, Yuen S, Goto M, Matsushima S, Takahata A, Nakagawa M, Mineura K, Nishimura T (2010) MR imaging of ventral thalamic nuclei. *Am J Neuroradiol* 31:732-35.
53. Yelnik J, Bardinet E, Dormont D, Malandain G, Ourselin S, Tandé D, Karachi C, Ayache N, Cornu P, Agid Y (2007) A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia. I. Atlas construction based on immunohistochemical and MRI data. *NeuroImage* 34:618–638.
54. Zaborszky L, Alheid GF, Beinfeld MC, Eiden LE, Heimer L, Palkovits M. (1985) Cholecystokinin innervation of the ventral striatum: A morphological and radioimmunological study. *Neuroscience* 14:427–453.
55. Zahm DS (1999) Functional-anatomical implications of the nucleus accumbens core and shell subterritories. *Ann N Y Acad Sci* 877:113-128.
56. Zhou H, Xu J, Jiang J (2011) Deep brain stimulation of nucleus accumbens on heroin-seeking behaviors: a case report. *Biol Psychiatry* 69:e41–e42.



# CONCLUSÃO



O papel central do Acc nos circuitos de recompensa cerebral, a sua importância como interface límbico-motora e o envolvimento em diversas patologias neuropsiquiátricas, tornaram este núcleo num alvo potencial dos procedimentos de Estimulação Cerebral Profunda. No entanto, a sua estrutura, localização e extensão encontravam-se mal definidas na espécie humana.

Entendemos assim empreender os trabalhos de investigação que constituem a presente Tese e estabelecemos que:

- O Acc constitui uma entidade morfológicamente distinta e bem delimitada, sobretudo no seu segmento posterior;
- Tem uma conformação globosa, biconvexa, aplanada dorso-lateralmente e dispõe-se paralelamente à linha média, com uma orientação descendente no sentido caudal;
- As suas dimensões, no segmento posterior, são (comprimento x largura x altura): 10,5mm x 14,5mm x 7,0mm, correspondendo o seu comprimento total médio a 19,4mm;
- As suas coordenadas estereotáxicas limite, no segmento posterior, são (mm):  $Y=0$   $Y'=11$ ;  $X=3,7$   $X'=15,1$ ;  $Z=2,2$   $Z'=-10,2$ ;
- As coordenadas estereotáxicas registadas e a determinação dos limites do núcleo permitiram construir um modelo 3D, passível de fusão com imagens de RM *in vivo* e integração em sistemas de neuronavegação;
- A Acc tem uma estrutura celular distinta do Estriado Dorsal na sua porção posterior: neurónios de maiores dimensões, predomínio de recetores D1 e D2, estendendo-se posterior e superiormente até aos BNST;
- O Acc apresenta um extensão pós comissural indistinta, histológica e imunohistoquimicamente, do Acc subcomissural;
- Esta porção posterior do Acc tem uma maior intensidade de sinal, na ponderação STIR, por comparação com o Estriado Dorsal, semelhante ao sinal dos BNST;
- As ponderações T1-IR e STIR permitem uma melhor definição dos limites do Acc em relação às estruturas vizinhas;
- Os estudos de tratografia probabilística permitiram segmentar o Acc em duas regiões com base no seu padrão de conectividade anatómica, correspondendo ao *core* e *shell* previamente descritos;

- O conjunto dos resultados obtidos contribuiu para uma determinação rigorosa dos alvos de ECP, aumentando a segurança e otimizando a colocação dos elétrodos de estimulação no tratamento com sucesso de um caso de toxicod dependência refratária.