

**L'ESTIMULACIÓ CEREBRAL PROFUNDA
AL NUCLI ACCUMBENS I L'ESTUDI PILOT
ELECTROFISIOLÒGIC D'ESCORÇA PREFRONTAL
MEDIAL, DAVANT LA RESPOSTA D'ESTRÈS
*DEEP BRAIN STIMULATION OF ACCUMBENS
NUCLEUS AND ELECTROPHYSIOLOGICAL
PILOT STUDY OF THE PREFRONTAL MEDIAL
CORTEX TO THE STRESS RESPONSE***

*Aina Luque-García**

*Vicent Teruel-Martí**

*Ana Cervera-Ferri**

*Sergio Martínez-Bellver**

*Joana Martínez-Ricòs**

doi: 10.7203/anuari.psicologia.15.2.209

Resum

Aquest estudi es basa, conceptualment, en les investigacions relatives a l'estimulació cerebral profunda (ECP), que és una intervenció neuroquirúrgica en la que elèctrodes implantats alliberen impulsos elèctrics en zones «diana» de l'encèfal. Aquesta tècnica ha estat emprada per a tractar diferents patologies, entre altres les addiccions i les seues manifestacions comportamentals. Específicament, l'ECP al nucli accumbens, ha estat aplicada per a tractar, amb èxit, els trastorns addictius i el desig del consum *craving*.

Així mateix destaquem com durant el procés addictiu i, concretament, en el *craving* s'ha comprovat, que l'estrés juga un paper significatiu. D'al-

* Laboratori de Circuits Neuronals. Facultat de Medicina. Departament d'Anatomia i Embriologia Humana. Universitat de València.

Correspondència: <Aina.Luque@gmail.com>.

tra banda, l'estudi electrofisiològic de l'escorça prefrontal medial i amígdala central és fonamental, per a l'obtenció de dades rellevants, en ambdues àrees involucrades, envers la gestió de l'estrés i les addiccions.

Paraules clau: estimulació cerebral profunda (ECP), impulsos elèctrics, addiccions, nucli accumbens, estrés, escorça prefrontal medial, amígdala central.

Abstract

This study is conceptually based on research about deep brain stimulation (ECP), a neurosurgical operation in which implanted electrodes release electrical impulses in target areas of the brain. This technique has been used to treat different diseases and other addictions and their behavioral manifestations. Specifically, the ECP in the nucleus accumbens has been successfully used to treat drug addiction and the desire of craving.

In the other hand we highlight, as it has been proven, that stress plays a significant role in the addictive process and specifically in craving. Moreover, the electrophysiological study of the central amygdala and medial prefrontal cortex is critical to obtain knowledge in areas involved in stress management and consumption.

Key words: deep brain stimulation (ECP), electrical impulses, addictions the nucleus accumbens, stress, medial prefrontal cortex, central amygdala.

Fonamentació del nostre plantejament. Antecedents i estat actual del tema

L'estimulació cerebral profunda (ECP) és una intervenció neuroquirúrgica, en la que elèctrodes implantats alliberen impulsos elèctrics en zones «diana» de l'encèfal. Aquesta tècnica ha estat emprada amb èxit durant els darrers vint anys, per al tractament de desordres motors, com ara el parkinson (Cooper i al., 1982; Krack i al., 2003; Benabid, 2007) i d'un gran nombre de desordres psiquiàtrics, com el trastorn obsessiu compulsiu (TOC; Goodman i al., 2010), la depressió (Schlaepfer i al., 2008; Shah i al., 2008) i la síndrome de Tourette (Flaherty i al., 2005; Kuhn i al., 2007). És un dels tractaments més utilitzats i efectius que s'aplica avui en dia, en l'àmbit hospitalari.

A més, i el que sembla més rellevant, l'ECP s'està mostrant efectiva com a tractament de trastorns addictius, en individus resistents a teràpies farmacològiques o comportamentals (Kuhn i al., 2011). Aquest fi és de gran interès, ja que avui en dia les teràpies psicofarmacològiques existents únicament són efectives per a un 30-50% dels pacients (O'Brien, 2002).

No obstant, encara és poc el que se sap sobre els mecanismes d'acció de l'ECP. Donat el seu immens potencial com a tractament, la comprensió dels referits mecanismes, així com l'abast d'aquesta tècnica a tall de teràpia, constitueix un objectiu d'estudi de gran rellevància sanitària i social.

Actualment, la seua utilització terapèutica ha crescut de manera exponencial, aplicant-se en malalties psiquiàtriques, com és el trastorn obsessiu compulsiu (TOC) (Perez-Egea, 2010; Goodman i al., 2010; Chen i al., 2013; Gionfriddo i al., 2013; Pierce i Vassoler, 2013), la síndrome de Tourette (Flaherty i al., 2005; Kuhn i al., 2007; Chen i al., 2013; Pierce i Vassoler, 2013), la malaltia de Huntington (Chen i al., 2013), l'alzheimer (Vassoler i al., 2008; Van Dijk i al., 2012; Chen i al., 2013; Delalote i Holtzheimer i al., 2014), els trastorns addictius (Kuhn i al., 2011; Chen i al., 2013; Pierce i Vassoler, 2013; Koob i al., 2014), la depressió (Schlaepfer i al., 2008; Shah i al., 2008; Perez-Egea, 2010; Chen i al., 2013; Gionfriddo i al., 2013; Pierce i Vassoler, 2013), el dolor crònic (Levy i al., 2010; Chen i al., 2013;), els desordres de consciència (Chen i al., 2013) i, finalment, en l'aplicació com a teràpia dels problemes alimentaris, tals com l'obesitat (Chen i al., 2013).

Aquesta tècnica, malgrat ser invasiva, mostra un gran nombre de avantatges, com són l'alt grau d'efectivitat i seguretat en els resultats obtinguts, per l'aplicació del tractament i la capacitat d'aquesta tècnica d'ajustar-se, de manera individual, a les necessitats de cada pacient i situació terapèutica, tenint alhora la capacitat de ser reversible (Perez-Egea, 2010).

La principal «diana» terapèutica de l'ECP en patologies neuropsiquiàtries, com la depressió major, les addiccions, el TOC i la síndrome de Tourette està centrada en Nacc (Vassoler i al., 2008; Pierce i Vassoler, 2013; Van Dijk i al., 2012; Delalote i Holtzheimer i al., 2014; Koob i al., 2014). Concretament, en addiccions, l'ECP –a altes freqüències en Nacc–, tant a la part shell com al core, ha demostrat una disminució en el consum d'alcohol en rates (Vassoler i al., 2008; Henderson i al., 2010; Knapp i al., 2009; Pierce i Vassoler, 2013). En el cas de l'ECP en humans també s'han trobat dades significatives de disminució del desig de consum «craving», en pacients addictes a l'alcohol i al tabac (Kuhn i al., 2011, Pierce i Vassoler, 2013).

Igualment, l'ECP disminueix el consum de cocaïna (Vassoler i al.; 2008; Pierce i Vassoler, 2013) tant en humans com en rates. I per últim caldria també comentar l'efectivitat de l'ECP, en la reducció del consum d'heroïna, en humans (Pierce i Vassoler, 2013).

Avui en dia, la informació sobre els mecanismes d'acció de l'ECP es escassa, i es plantegen diverses hipòtesis sobre l'àmbit d'actuació. S'ha proposat que el seu efecte podria derivar d'una lesió reversible, bloqueig fisiològic o silenciament neuronal, per la similitud que presenta amb els casos estudiat en lesió (Deniau i al., 2010). Una altra hipòtesi que es planteja és l'efecte de l'ECP, com

a inhibidor del nucli neuronal sobre el microambient on es col·loca l'elèctrode, provocant una activació de les neurones inhibidores o una activació del sistema inhibitori de l'àrea (McIntyre i al., 2010; Pierce i Vassoler, 2013).

També es parla de l'opció de l'activació neuronal, ja que s'han obtingut resultats de l'augment de l'activitat neuronal del mateix nucli estimulat (McIntyre, 2004; 2010; Pierce i Vassoler, 2013). Igualment, alguns estudis parlen de l'augment de la circulació sanguínia a nivell global i l'estimulació de la neurogènesi del nucli estimulat, després de l'utilització de l'ECP en malalts de parkinson (Sidtis i al., 2012). Aquestes hipòtesis no semblen reflectir la realitat terapèutica de l'ECP, ja que és podria explicar el seu efecte ràpid característic, però no respondria al dubte de perquè l'ECP en provoca de duradors, doncs l'efecte terapèutic de l'ECP es percep com una actuació molt més complexa. (Pierce i Vassoler, 2013).

Una altra teoria explicativa és la que recolza la influència de l'ECP a nivell axonal, ja que els axons són més excitables –a altes freqüències– que no els somes, i alguns estudis han detectat una clara activació axonal, sense l'activació del nucli cel·lular, atribuint-li una actuació més centrada en l'efecte de la projecció de naturalesa excitatòria o inhibidòria de l'axó (Cracken i Grace, 2007; Ewing i Grace, 2013; Pierce i Vassoler, 2013).

L'actuació terapèutica de l'ECP en Nacc, inhibeix per via antidròmica les neurones glutamatèrgiques cortico-accumbens, implicades en la recaiguda del consum de drogues com l'heroïna, la cocaïna i el alcohol, mitjançant l'activació de les interneurons corticals (McCracken i Grace, 2007; 2009). Seguidament un altre estudi demostra que l'ECP en Nacc shell disminueix la recaiguda en el consum de cocaïna, mitjançant la via antidròmica, activant les interneurons de IL (Vassoler, 2008; Pierce i Vassoler, 2013).

També s'ha formulat l'hipòtesi sobre els efectes d'interrupció de l'ECP, en els patrons patològics de les oscil·lacions. Açò podria succeir, per la substitució de l'oscil·lació aberrant irregular per una descàrrega regular degut a l'estimulació. O bé, provocant que la mateixa oscil·lació patològica desaparega, normalitzant l'activitat oscil·latòria (Vassoler i al., 2013). S'ha demostrat que l'ECP no altera les conductes normals, com les vinculades als reforços naturals del tipus ingesta (Vassoler i al., 2008; Pierce i Vassoler 2013).

Actualment, la teoria que defensa la capacitat terapèutica de l'ECP, centrada en l'intervenció específica en l'activitat neuronal aberrant i les oscil·lacions disruptives és la més recolzada (McIntyre i Hahn 2010; Chen i al., 2013). Suggestint, que part de l'efecte terapèutic de l'ECP està relacionat amb la seua influència, en la modulació de la sincronització neuronal i la coherència de l'activitat oscil·latòria en les estructures i circuits neuronals implicats en l'alteració (McCracken i Grace 2009; Ewing i Grace 2013). Així s'actua en la regulació i

reajustant els patrons oscil·latoris neuronals, de manera que es genera un estat oscil·latori optimitzat. No necessàriament semblant al que predominava abans de l'oscil·lació patològica (McIntyre i Hahn 2010).

Els pioners en la formulació d'aquesta hipòtesi, foren Benabid i al., (1991), que parlaven del mecanisme d'acció de l'ECP, en l'alteració del circuits i els patrons de descàrrega neuronal, introduïnt el concepte *jamming*, per a la descàrrega neuronal continua a l'àrea estimulada (McCraken, 2007; McCraken i Grace 2009). Aquesta hipòtesi es recolza amb estudis que assenyalen que l'auto-administració de cocaïna produeix una activació aberrant, en el sistema de comunicació sinàptica EPF-Nacc i aquesta desapareix amb l'aplicació de l'ECP al Nacc (Kalivas i al., 2005; Schmidt i Pierce, 2010). Així mateix s'ha comprovat que, en malalts de parkinson, l'ECP provoca un canvi en la freqüència i el patró aberrant del dispar en les neurones dels ganglis basals (Wichmann i DeLong, 2011) i elimina l'oscil·lació rítmica anormal, entre l'escorça i els ganglis basals (Brown P. i al., 2004) produïda per la patologia.

Finalment, s'ha comprovat que l'ECP a Nacc millora la ritmicitat i la sincronització, tant al mateix nucli, com a les seues eferències (Pierce i Vassoler, 2013).

L'ECP en l'alcoholisme i altres addiccions

L'alcoholisme és, avui en dia, una de las causes fonamentals del cost sanitari en els països industrialitzats i que més efectes negatius té sobre el benestar psicològic de les persones afectades (Wallenhorst, 2010).

En l'actualitat, l'abús de l'alcohol és la tercera causa de mort previsible, en la major part de països (OMS, 2008) i s'associa a greus conseqüències sobre el benestar i la salut, com ara, la cirrosi hepàtica, el càncer, els traumatismes craneo-encefàlics o les conductes violentes. A més, cal destacar els greus efectes psicosocials que les recaigudes comporten en les persones amb conductes addictives –alcohòliques– i les conseqüències negatives en el seu entorn socio-familiar i laboral, que implica –violència de gènere o domèstica, conflictes socials, depressió, absentisme laboral, agressivitat, autodestrucció...–.

El major problema, a nivell clínic, amb els pacients alcohòlico-dependents és la prevenció de les recaigudes, durant els períodes d'abstinència. Encara que els tractaments farmacològics, per a la tal prevenció, han experimentat un avanç important, s'ha palesat la resistència de la majoria dels subjectes a les teràpies psico-farmacològiques i, per tant, el fracàs, en la millora del benestar psicològic de la persona afectada. Actualment existeix un ampli *corpus* de dades experimentals que apunten cap a l'estimulació cerebral profunda, com a possible teràpia alternativa per a aquests casos.

L'alcoholisme es defineix com una malaltia crònica, caracteritzada per una disfunció del control sobre el consum de begudes alcohòliques i una obsessió per l'alcohol i el seu consum, malgrat les conseqüències negatives originades (Morse i Flavin, 1992). Les addiccions, en particular l'alcohol, es troba entre les deu causes més importants de discapacitat en el món. Suposa una de les majors càrregues emocionals, socials i econòmiques de les societats modernes. Malauradament, les teràpies existents avui en dia, ja siguin psicològiques o farmacològiques, són poc efectives, amb taxes de recaigudes del 80%, en pacients amb addiccions greus a l'alcohol. De fet, sense cap intervenció terapèutica, fins un 85% dels pacients recauen en el consum d'alcohol (Boothby i Doering, 2005), i només el 20-30% dels pacients medicats amb els fàrmacs acamprosat o naltrexona, hi respon (Egli, 2005; Heilig i Egli, 2006; Johnson, 2008). La qual cosa, suggereix que, de moment, no existeix un tractament únic per a actuar sobre totes les formes d'alcoholisme.

El consum d'alcohol, igual que d'altres drogues provoca alteracions del circuit del reforç. S'ha demostrat que, posteriorment al consum d'alcohol, es produeix alliberament de dopamina en el Nacc (Robbins i al., 2008; Koob i Le Moal, 2008; 2014). A més, l'alliberament de dopamina en el Nacc, atribueix notabilitat als estímuls associats a la droga (Robinson i Berridge, 2008), la qual cosa afavoreix l'anticipació al seu consum, amb el consegüent *wanting* –efecte de desig de consumir, amb urgència–.

Existeix un nombre reduït d'intents de revertir l'alcoholisme mitjançant l'ECP, i tots s'han centrat en el Nacc. Gràcies a aquests treballs s'ha comprovat que l'estimulació a altes freqüències en Nacc, disminueix el consum d'alcohol en rates (Henderson i al., 2010; Knapp i al., 2009). En humans, s'ha enregistrat el cas d'un pacient tractat amb l'ECP en Nacc per agorafòbia, en el que es va revertir l'hàbit de consum compulsiu d'alcohol (Kuhn i al., 2011). Respecte a altres addiccions, l'ECP a altes freqüències en Nacc disminueixen el consum de cocaïna (Vassoler i al., 2008) i morfina (Liu i al., 2008, ; Levy i al., 2007) en rates i de heroïna en humans (Zhou i al., 2011).

En conclusió, les dades conegudes actualment, són esperançadores i obren tot un camp de treball en analitzar les particularitats de l'ECP com a teràpia, per a revertir les recaigudes en individus alcohòlics. No obstant, es tracta d'un camp recentment iniciat del que encara queda molt per explorar.

El fenomen de la recaiguda

Des d'un punt de vista terapèutic, l'ECP es planteja com a intervenció per a combatre les recaigudes, en individus que es troben ja en estat d'addicció i que no responen a tractaments psicològics ni farmacològics (McFarli i Kalivas, 2001) que, com hem referit anteriorment, afecta a més del 50% dels pacients.

El desenvolupament d'una addicció pot ser considerat com un aprenentatge d'hàbit mal adaptatiu, caracteritzat pel pas d'un ús recreacional a un ús addictiu (Everitt i Robbins, 2005; Vollsta-Klein i al., 2010) que implica el desenvolupament d'una dependència, per tal de mantenir la homeostasi (Koob, 2003, 2014) i una disminució del control sobre el consum de la droga (Verdejo-García i Bechara, 2009). El desenvolupament d'una addicció a l'alcohol o a altres drogues, genera canvis en determinats sistemes del cervell que perduren durant llargs períodes de temps (Koob i Le Moal, 2006, Koob 2014).

La recaiguda es produeix durant l'abstinència, quan s'experimenten símptomes negatius que provoquen estrès. La qual cosa, repercuteix en la urgència pel consum de la droga o *wanting*, en terminologia anglosaxona (Berridge i Robinson, 2003; Robinson i Berridge, 2008) que, posteriorment, desencadena una resposta de recerca i consum de la droga –*craving*– i la incapacitat per tal d'inhibir la referida resposta, malgrat les seues conseqüències negatives (Verdejo-García i Bechara, 2009). Així que l'individu repeteix els patrons comportamentals de consum a pesar, fins i tot, de conèixer les conseqüències negatives que implica (Verdejo-García i Bechara, 2011). L'estrès juga un paper principal en la recaiguda i en la recerca de la droga.

Substrats anatòmics de l'addicció

En primer lloc, tractarem de l'implicació de l'estriat en el desenvolupament de les addiccions. Aquesta regió es divideix en estriat dorsal (ED) i estriat ventral (EV). L'ED està relacionat amb l'aprenentatge d'hàbits (Everitt i Robbins, 2005), mentre que, l'EV està més implicat en la motivació i els mecanismes de recompensa (Robinson i Berridge, 2003). Es creu que un dels canvis neurals claus que modula la transició del consum casual al compulsiu d'algunes drogues –com és el cas de la cocaïna– és la transferència del control sobre el seu ús, des de regions ventrals de l'estriat a regions dorsals (Everitt i Robbins, 2005; Pierce i Vanderschuren, 2010).

En l'EV es troben, entre altres, el Nacc considerat històricament el centre del reforç (Wise, 1987; Di Chiara i Imperato, 1988). Segons la hipòtesi clàssica de l'hedonia l'alliberament de dopamina des de l'àrea ventral tegmental (AVT) sobre el Nacc explicava el procés del reforç natural i el desenvolupament d'addiccions (Wise, 1980, 1987; Di Chiara i Imperato, 1988). En conseqüència, la major part dels treballs realitzats fins al moment sobre l'ECP, com a tractament per a les addiccions, tant en animals com en humans, s'han centrat en el nucli accumbens (Luiges i al., 2011).

El Nacc es divideix en dos compartiments, l'escorça –shell, Nacc– i el centre –core, Nacc–. El Nacc presenta denses connexions amb l'hipotàlem i

l'AVT i és important per a la regulació de conductes ingestives. La innervació dopaminèrgica recíproca entre AVT i el Nacc és força important, en la regulació de la rellevància motivacional i contribueix a l'establiment de l'aprenentatge d'associacions entre els esdeveniments motivacionals i la percepció ambiental concurrent. En canvi, el Nacc es relaciona amb el còrtex cingulat anterior i orbitofrontal, tot i que sembla clau en la generació de conductes apreses, en resposta a estímuls predictius d'esdeveniments motivacionalment rellevants. En concret, la regió medial de l'estriat ventral –incloent el Nacc medial i el tubèrcul medial– estaria implicada en mediar el valor hedònic dels estímuls –*liking* en terminologia anglosaxona–, mentre que la part lateral i, sobretot, el Nacc seria responsable del *wanting* i del manteniment dels comportaments, una vegada adquirida l'addicció (Ikemoto, 2007, 2010).

Un cervell addicte s'equivoca, en prendre la decisió més avantatjosa en el conflicte consum/no consum. En aquest conflicte es confronten, per una banda, els senyals somàtics (Verdejo-García i Bechara, 2009) desencadenats des del circuit neural de la impulsivitat, que indueixen a comportaments que proporcionen recompenses immediates, o satisfan requeriments homeostàtics per alliberar-se de l'estrés experimentat (Koob i Le Moal, 2005, Koob 2014). Circuit en el qual té un paper fonamental l'amígdala. D'altra banda, es confronta l'anomenat circuit neural reflexiu, en el que és fonamental l'escorça orbitofrontal (EOF) i l'escorça prefrontal medial (EPFm), que pronostica las conseqüències de les diferents respostes possibles i és responsable de l'elecció d'aquelles més avantatjoses/adaptatives. S'ha demostrat que el EPFm és disfuncional, en consumidors de drogues crònics (Matochik i al., 2003; Volkow i al., 2003) i que alteracions en la memòria de treball i en altres funcions executives, en consumidors de drogues, comporta un dèficit en la capacitat de presa de decisions, que depenen de la integritat de l'EPFm (Bechara i Martin, 2004; Verdejo-García i Pérez-García, 2007).

Així, podem dir que hi ha múltiples evidències empíriques que demostren que el consum de drogues comporta alteracions en aquestes regions. Els estudis de neuroimatge, en humans, mostren que el l'EPF –orbitofrontal, medial, prelímbic i cingulat– i l'amígdala basolateral són crítics en el *craving* induït per estímuls associats a drogues (Franklin i al., 2007; McClernon i al., 2009). Aquest fet, explicaria la hipersensibilitat als estímuls associats a drogues, però amb un control debilitat cap el seu consum.

Implicació de l'estrés. L'estrés i les addiccions

L'estrés està estretament implicat en els models d'abstinència i en la recerca de consum de drogues (Koob i le Moal, 2008; Koob, 2014). Concretament,

l'estrés agut indueix a la re-instauració del consum de drogues, en persones addictes i està molt present en els processos d'abstinència (Koob i le Moal, 2008; Koob, 2014). De fet, l'estrés es considera un factor associat i estretament vinculat a la conducta addictiva (Nadal, 2008).

En els models de drogodependència, hi ha un desajust del sistema de reforç per la seua excessiva utilització, que es transforma en l'anomenat *antireward*. Aquest consisteix en la combinació d'un dèficit en el sistema de recompensa i una sobreactivació del d'estrés (Koob i Le Moal, 2005; Koob 2014) caracteritzat, per una disminució del plaer produït pels reforçadors naturals (Kalivas i Volkow, 2005). Per aquestes raons, es considera l'estrés a la base del sistema *antireward* i principal implicat en la vulnerabilitat a la recaiguda al consum (Koob i le Moal, 2008; Koob 2014). Són diversos els estudis –durant la resposta d'estrés– centrats en la implicació a nivell individual i la interacció entre amígdala-hipocamp-EPF i Nacc, en la execució de múltiples funcions cognitives i la implicació de diferents àrees (Groenewegen i Uylings, 2000; Pascucci i al., 2007; Mora i Del Arco, 2012).

Tant en humans, com en rossegadors, l'escorça prefrontal –concretament la part medial– participa activament en la regulació de l'estrés i de les patologies (McKlveen i al., 2013). Aquest nucli té una funció essencial, en la intervenció mitjançant el NPV, amb la gestió de estats homeostàtics i amb la coordinació del sistema autònom i endocrí (Euston, 2012). L'EPFm, juga un paper clau en la regulació dels *outputs* endocrins i del sistema autònom del NPV, com a resposta a l'estrés emocional (Radley i al., 2006). Així es considera aquesta zona crítica, amb una clara implicació en la regulació i el processament de l'estrés (Jones, 2011; Jankord i Herman i al., 2008). Els estudis amb rossegadors, han demostrat, una activació davant la resposta d'estrés, induïnt davant d'aquesta resposta, un augment d'activació amb increment de c-fos en l'EPFm (Figueiredo, 2003; Jankord i Herman i al., 2008) i amb un augment dels nivells de DA i 5HT a EPF (Figueiredo, 2003).

També estudis recents assenyalen, que l'exposició a períodes d'estrés intens –encara que en episodis aguts– poden causar remodelació estructural en l'escorça prefrontal, generant desordre en les funcions executives (Holmes i Wellman 2006). Per altra banda, l'exposició d'estrés crònic provoca atrofia dendrítica en les neurones piramidals de l'EPFm i afecta, directament, a mecanismes cognitius com la memòria i els processos de recompensa i reforçament (Radley i al., 2006; Ulrich-lai i Herman, 2009).

Altrament l' amígdala està estretament implicada en la regulació de la resposta d'estrés (Ulrich-Lai i Herman, 2009). Concretament l'amígdala central (Cea), es caracteritza per ser l'*output* principal de la pròpia amígdala (Tye, 2011). Aquest nucli actua mitjançant en respostes autonòmiques i conductes associades a la por i a l'ansietat, via projeccions a l'hipotàlem i al tronc de l'encèfal

(Tye 2011; Palomares-Castillo, 2012). S'ha demostrat, finalment, que l'estimulació de Cea activa l'eix HHA, mentre la lesió inhibeix l'activació del mateix, generant falta de resposta davant estímuls estressants (Jankord i Herman., 2008, Adhikari, 2014). El paper de Cea, en la gestió i integració de la resposta d'estrés, es clau per a la regulació del sistema autònom endocrí, amb la generació de la resposta conductual i en la integració de la resposta d'estrés (Herman i al., 2005; Yvone i al., 2009; Ulrich-lai i Herman, 2009). Cea s'encarrega de l'activació de la resposta d'estrés i de la conseqüent alliberament de CRH i glucocorticoides (Jankord i Herman, 2008; Adhikari, 2014). La hiperactivació d'aquest nucli, es caracteritza per símptomes tals com ansietat i estrés en desordres psicològics (Jankord i Herman, 2008; Adhikari,2014).

La Cea, també té una forta implicació en la regulació autonòmica de l'estrés, entre altres funcions i està implicada en l'associació de comportaments vinculats a l'estrés i a respostes a la por (Ulrich-lai i Herman, 2009). I no només en l'estrés agut, sinó en la gestió del crònic (Ulrich-lai i Herman, 2009).

D'altra banda, es manifesta una clara alteració en el sistema DA, al nucli accumbens i l'EPF –específicament, a l'EPF medial– davant la resposta d'estrés. Primerament, l'arribada de DA al Nacc davant la resposta d'estrés agut, repercuteix en un augment de DA (Pascucci i al., 2007). Si la resposta d'estrés es manté hi ha un efecte contraposat, disminuint de manera dràstica l'arribada de DA a Nacc (Pascucci i al., 2007). Les alteracions d'aquest mecanisme estan a la base de diverses patologies susceptibles a la influència de l'estrés, com per exemple l'esquizofrènia, les addiccions i la depressió (Pascucci i al., 2007). Altres estudis també mostren la implicació de l'alteració del sistema DA Nacc, en la resposta d'estrés mediat per l'EPF. Danys neonatals en l'EPF medial porten a alteracions del sistema DA i a la funció neuroendocrina en Nacc, en resposta d'estrés (Brake i al., 2000).

El sistema serotoninèrgic té un paper clau en la gestió de les conductes motivades. La influència de 5HT, al nucli accumbens, per part de DRN està estretament modulada per la resposta d'estrés (Lukkes i al., 2008; K. Basar i al., 2010). Davant nivells baixos de CRH a DRN hi havia una disminució de la 5HT. Contràriament, els nivells alts de CRH generen un efecte contrari, augmentant la 5HT al Nacc. (Lukkes i al., 2008). L'alteració del sistema serotoninèrgic –en aquest cas, la disminució d'activitat serotoninèrgica a Nacc– està estretament relacionada amb l'augment de la impulsivitat i conductes agressives (Lukkes i al., 2008). Al contrari, l'augment de 5HT en Nacc, correlaciona amb situacions estressants (Lukkes i al., 2008). A més, la interacció entre DA i 5HT, està implicada en conductes motivades i en patologies, com la depressió i l'addicció (Lukkes i al., 2008; Koob i Le Moal, 2008).

En l'addicció, el consum de drogues produeix un desajust en el circuit de reforç. S'ha demostrat que consums com el de l'alcohol, produeixen un augment en l'alliberament de DA en Nacc (Koob i Le Moal, 2008). Conseqüentment, el consum de cocaïna, provoca un augment de DA en Nacc (Graff i al., 2013). Així mateix, el bloqueig dels receptors DA a Nacc impedeix l'efecte de la CRH, en la reincorporació del consum (Graff i al., 2013). La mateixa activació dels receptors DA a Nacc, provoca la re-instauració de la necessitat de consum (Graff i al., 2013). Aquest canvi és modulats per la concentració de DA i noradrenalina en EPF, que ajusta l'alliberament de DA a Nacc (Mora i Del Arco, 2012). D'altra banda, l'amígdala, –en concret, la part basolateral– també té una funció de modificació indirecta de la DA al Nacc, mitjançant projeccions a l'EPF (Stevenson i Gratton, 2003).

Alguns estudis apunten que, davant la resposta d'estrés, quan hi ha un augment inicial de norepinefrina a EPFm hi ha una activació temporal, en l'alliberament de DA a Nacc. Per contra, quan el tal alliberament de DA es sostingut a EPFm provoca una forta inhibició de DA al Nacc (Feenstra i al., 1998; Pascucci i al., 2007), actuant l'EPFm com a inhibidor de DA a Nacc, davant la resposta d'estrés (Feenstra i al., 1998; Pascucci i al., 2007). Concretament, es parla de la implicació directa de l'EPF medial en l'alliberament de DA a Nacc, en resposta d'estrés (Stevenson i Gratton 2003). Aquest procés podria estar a la base de nombroses patologies de les addiccions (Kalivas i Volkow, 2005).

L'activació del sistema DA a Nacc en situació d'estrés, està clarament modulada per HPC. L'amígdala i l'EPF amb l'activació o l'inhibició dels receptors aminèrgics modifiquen l'alliberament de DA en Nacc, en resposta d'estrés (Mora i Del Arco 2012).

També s'ha vist que les lesions en l'EPF i HPC, alteren l'alliberament de DA a Nacc (Mora i Del Arco, 2012). A més, les alteracions o lesions de les vies aferents DA de l'amígdala, també provoquen una modificació en l'alliberament de DA a Nacc i l'EPF durant la resposta d'estrés (Stevenson i Gratton, 2003). L'amígdala –en concret la part basolateral–, l'EPF i Nacc mitjançant les projeccions DA amb ATV modulen les conductes afectives, en la resposta d'estrés (Stevenson i Gratton, 2003). La facilitació de la conducta motivada, depèn de l'activitat de l'àrea tegmental ventral (ATV) i del seu sistema de projecció ascendent dopaminèrgica envers diferents zones neuronals (Stevenson i Gratton, 2003).

La via mesocorticolímbica es considera l'eix fundamental, en la gestió de la motivació (Brown i Pluck, 2000). Es compon principalment de ATV, l'amígdala, EPF, l'hipocamp, el tubercle olfactori i l'estriat ventral (EV). Aquestes estructures tenen fortes connexions entre sí amb clares dependències de unes amb altres, a nivell funcional.

Objectius

Objectius generals d'investigació:

El projecte té com a objectiu fonamental l'estudi de l'estimulació cerebral profunda, tant en àrees implicades en la motivació –com el nucli accumbens– com en regions implicades en la presa de decisions –escorça prefrontal–, a tall d'estratègia terapèutica per al tractament de les recaigudes.

L'objectiu actual del nostre estudi es l'anàlisi electrofisiològic de les àrees involucrades en la gestió de l'estrés i en la recaiguda, com són el nucli central de l'amígdala (Cea), i l'escorça prefrontal medial (EPFm), després d'administrar un estrés agut, estimulament elèctricament Cea.

Aquestes àrees estan profundament implicades en la regulació de la resposta d'estrés i es mostren fortament alterades, en subjectes addictes.

A més, un altre dels nostres objectius fou aprofundir en l'estudi dels mecanismes d'actuació de l'ECP, en la resposta electrofisiològica de l'EPFm. Açò es va realitzar amb ECP a Nacc core.

Objectiu experiment núm. 1: estimulació elèctrica Cea i enregistrament de l'activitat oscil·latòria de EPFm:

En aquest primer experiment, s'estudiaren els canvis oscil·latoris en l'EPFm, després d'estimular elèctricament Cea. Primerament, s'implantaren –estereotàxicament– un elèctrode de registre en l'EPFm i un elèctrode d'estimulació en Cea.

L'enregistrament electrofisiològic consistí en un període control de 300 segons, seguits d'una estimulació de 200 segons, finalitzant amb un enregistrament de camp a l'EPFm de 90 minuts, per comprovar l'efecte de la resposta d'estrés, en l'activitat oscil·latòria de les estructures enregistrades.

Objectiu experiment núm. 2: estimulació cerebral profunda (ECP) en Nacc core:

L'objectiu d'aquest estudi es conèixer l'efecte de l'estimulació bilateral d'alta freqüència en Nacc, en l'activitat oscil·latòria de l'EPFm. Primerament es van implantar dos elèctrodes d'estimulació de Nacc de manera bilateral i un elèctrode d'enregistrament en l'EPFm. El procediment experimental va consistir en un enregistrament control de 300 segons, seguit per una estimulació bilateral de Nacc d'uns altres 300 segons, amb un enregistrament LFP final de l'EPFm de 90 minuts, per valorar els canvis generats per la l'ECP.

Material i mètodes

Exemplars animals

En la realització de les proves executades, s'utilitzaren un total de 17 rates femelles adultes Sprague-Dawley (Blackthorn, Bicester, Regne Unit), amb un pes comprés entre 200 i 350 grams, per a la execució de l'experiment 1 i l'experiment 2.

Els animals es van mantindre estabulats en un cicle de llum/oscuritat de 12 hores i a una temperatura controlada de $23^{\circ} \pm 30^{\circ}\text{C}$. Tots els exemplars tingueren accés a menjar i aigua, de manera il·limitada i en tot moment. Els processos realitzats amb els exemplars es van dur a terme sota la regulació de la directiva europea per a la protecció animal d'ús científic (2010/63) i l'aprovació del comitè d'Ètica i Benestar Animal de la Universitat de València.

Anestèsia

Els estudis d'enregistrament electrofisiològic es van dur a terme amb la utilització de l'uretà, com a principal anestèsic. Aquest producte resulta idoni per un tal tipus d'enregistraments, ja que permet d'obtenir un grau d'anestèsia òptim, per realitzar cirurgies sense interferir, de manera substancial, amb l'activitat elèctrica cerebral. L'uretà fou preparat a una concentració de 1.5g/Kg i diluït amb sal fisiològic de 0.9 (1ml/kg).

Així mateix, amb l'objectiu de minimitzar el dolor als exemplars utilitzats i degut a les limitacions analgèsiques que presenta l'uretà com anestèsic, s'administrà lidocaina subcutània en la zona on es realitzà la incisió i en punts estratègics, per bloquejar la sensibilitat cranial –nervis oftàlmics i zigomàtic i les fibres C2–. Per últim, s'administrà fentanil –0,01 mg/kg ip– per a cobrir l'anàlgesia, abans de trepanar el crani.

L'anestèsia amb uretà tarda una mitjana de 30-40 minuts en fer efecte. Per a corroborar que l'animal, efectivament, es troba sota els efectes de l'anestèsia, s'avalua el reflex pupil·lar i podal. Una vegada que es troba anestesiàt i no presenta reflex de cap tipus, se situà un adaptador que s'ajustà a l'oida interna i que, posteriorment, s'acoplà al quadre estereotàxic (SR-6R, Narishige, Japó), amb la funció de fixar el cap i mantindre'l recte.

Finalment, se li manté la temperatura corporal a 37°C , amb un coixí d'escalfament isotèrmic.

Cirurgia

COORDENADES

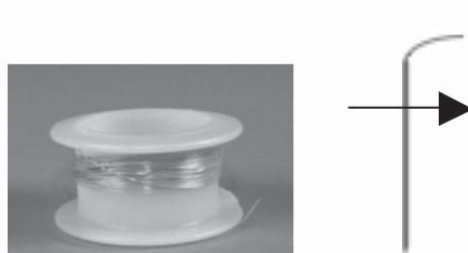
Primerament, es realitzà una incisió medial longitudinal i es retirà el periosti amb l'ajut d'una espàtula de dentista. Una vegada quedaren visibles les sutures cranials, es van prendre coordenades de *bregma* i *lambda*, així com dels punts laterals equidistants, corregint la posició del crani fins que s'aconseguí l'alineació horitzontal.

Mitjançant l'atles estereotàxic de Paxinos i Watson (1986) es prengueren les coordenades teòriques de les zones d'interés. Les coordenades obteses estan referides per a cranis amb una distància *bregma-lambda* de 9 mm. Per tant, per augmentar la precisió a nivell individual de cada animal i evitar la variabilitat interindividual, es va aplicar un factor de correcció, que dividia la distància de l'exemplar en 9 mm., obtenint així un factor de correcció que, posteriorment, s'aplicava a les coordenades extrems de l'atles. Una vegada marcades les coordenades rectificades al crani, es procedí a trepanar-lo als punts assenyalats i a extraure meninge, quan resultà necessari.

ELÈCTRODES

Els elèctrodes en les cirurgies foren de dos tipus: d'enregistrament i d'estimulació. Els elèctrodes, una volta posicionats a les coordenades pertinents, van ser fixats amb ciment dental.

Primerament els elèctrodes d'enregistrament constaven d'un cable d'acer inoxidable, recobert de *formvar* de 120 µm de diàmetre (World Precision Instruments). Aquest cable es va pelar pels dos extrems, un d'ells era la punta d'enregistrament a la que se li va retirar el recobriment aïllant 1mm. Per altra banda, els elèctrodes d'estimulació es confeccionaren amb cable d'acer inoxidable, recobert de *formvar* de 120 µm de diàmetre (World Precision Instruments). Aquest cable es dividí i pelà pels dos extrems de la mateixa manera, deixant un marge d'1mm en la part amb contacte amb la zona d'enregistrament. Posteriorment, ens assegurarem mitjançant l'instrument, de l'existència d'un pas correcte de corrent i es fixà, amb ciment dental, a les coordenades pertinents.



Els elèctrodes d'enregistrament es van connectar a un preamplificador (P55, GRASS Technologies) i a un amplificador de quatre canals (Cibertec). El senyal fou amplificat 1000 vegades i, posteriorment, filtrat entre 0.3 i 300 Hz i adquirit a 200 Hz. El senyal es dugué des de l'amplificador Cibertec fins a la unitat d'adquisició (CED Micro 1401; Cambridge Electronics Design, UK), connectada per USB a l'ordinador. Per a la visualització i adquisició de les dades, s'utilitzà el *software* Spike2 (Cambridge Electronics Design).

ESTIMULACIÓ

Per a realitzar l'estimulació elèctrica, es va utilitzar, un generador de polsos rectangulars S48 (GRASS Technologies; Warwick, USA), acoblats a una unitat transformadora SIU5-RF (GRASS Technologies), per tal de minimitzar artefactes en l'enregistrament. El generador de polsos es va connectar al sistema d'adquisició per garantir l'enregistrament dels estímuls.

Experiment 1: Generació estrés agut per l'estimulació de Cea.

L'estimulació sobre Cea, es va realitzar seguint paràmetres que recreaven els manifestats per l'àrea, quan estava activa i que promovia la resposta d'estrés agut (Forster i al., 2008). Aquests paràmetres són polsos de 5Hz, 0,2 ms i 0,8V durant 200 segons.

Les coordenades utilitzades van ser:

EPFm esquerra: Anteroposterior: +3,2 Laterals:0,6 Dorsoventrals: +5.

Cea esquerra: Anteroposterior: -2,5 Laterals:4,5 Dorsoventrals: +7,8.

Experiment 2: ECP a Nacc.

Els paràmetres de l'ECP a Nacc van ser de 130 Hz, 60 ms i 50 microampers. Aquests paràmetres són els utilitzats en la pràctica clínica, els efectes del quals estan estudiats (McCraken i Grace 2007; Schmuckermair i al., 2013).

Les coordenades utilitzades van ser:

EPFm esquerra: Anteroposterior: +3,2 Laterals:0,6 Dorsoventrals: +5.

Nacc bilateral: Anteroposterior: +1,2 Laterals:1,2 Dorsoventrals: +7,4.

ENREGISTRAMENT

Els enregistraments de camp es realitzaven connectant els elèctrodes al sistema, mitjançant un preamplificador (P55, GRASS Technologies) i un amplificador de quatre canals (Cibertec). El senyal obtingut fou amplificat 1000 vegades, filtrat entre 0.3 i 300 Hz i adquirit a 200 Hz.

El senyal es va dur des de l'amplificador Cibertec fins a la unitat d'adquisició (CED Micro 1401; Cambridge Electronics Design, UK), connectat per USB a l'ordinador. Per a la visualització i adquisició de les dades, es va utilitzar el *software* Spike2 (Cambridge Electronics Design).

ANÀLISIS HISTOLÒGIC

En acabar el procediment experimental, els animals van ser anestesiats amb una dosi letal de (0.5 a 1 ml) de pentobarbital sòdic (100 mg/Kg 20%, Dolethal Vetoquinol; Madrid, Espanya), subministrat per via intraperitoneal. Una vegada sacrificat l'animal, es va realitzar una incisió subcutània fins arribar a l'estèrnum. Es va perforar el diafragma, deixant exposat el cor, i es va introduir i fixar una cànula sense filo de 1mm. de diàmetre, pel ventricle esquerre fins arribar a l'aorta ascendent i es va fer una incisió a l'aurícula dreta. Una vegada quedà situada la cànula es va connectar la bomba de perfusió (PERCOM N-M; J.P.Selecta, Barcelona, Espanya), a flux constant d'entre 20 i 40 ml/min.

Amb la fi de netejar el sistema circulatori, els animals van ser perfosos primerament amb 500 ml, de solució salina (0,9%). Posteriorment, per a fixar el teixit, es van administrar 500 ml. de paraformaldehid (PFA) al 4% (Sigma-Aldrich; St. Louis, USA) amb tampó de fosfat (0.1M, pH 7.4), entre 20 i 40 ml/min. A continuació, es va extraure el cervell, conservant-lo en nevera amb post-fixació amb PFA 4% 24h. Una vegada transcorregudes 24h., el teixit es va mantindre en PBS sacarosa al 30%, fins que s'enfonsaren.

A partir d'aquest moment, es va procedir a realitzar els talls. Per a aquesta funció, es va utilitzar, un microtom de congelació SM2000 R (Leica Biosystems; Wetzlar, Alemanya) connectat a una unitat de congelació FRIGOMOBIL (Leica). El cervell es va col·locar a la platina del micròtom, on es va congelar a -30°C amb solució PBS sacarosa al 30%. Els talls es van realitzar obtenint-ne seccions coronals de 40 µm de gruix distribuïts en tres seccions paral·leles, conservades en tampó de fosfat salinoazidat (0.2M, pH 7.4).

Anàlisi de dades

Per a obtindre el registre neuronal, es va utilitzar el programa Spike2. Posteriorment els enregistraments van ser traslladats a la MATLAB (The MathWorks, Natick, USA). Programa amb el qual es van analitzar les dades i es van obtindre el resultats.

Resultats

Experiment 1: estimulació elèctrica Cea i registre de l'activitat oscil·latòria de l'EPFm:

L'estimulació elèctrica de Cea provoca un canvi en l'activitat oscil·latòria de l'EPFm, consistent en un augment de la proporció de Slow wave (SW) o ona

lenta, freqüència al voltant de 1Hz. Aquest efecte s'observa amb un retard o *delay* de 30 minuts de mitjana (mitjana \pm SD; $30.56 \pm 10,57$).

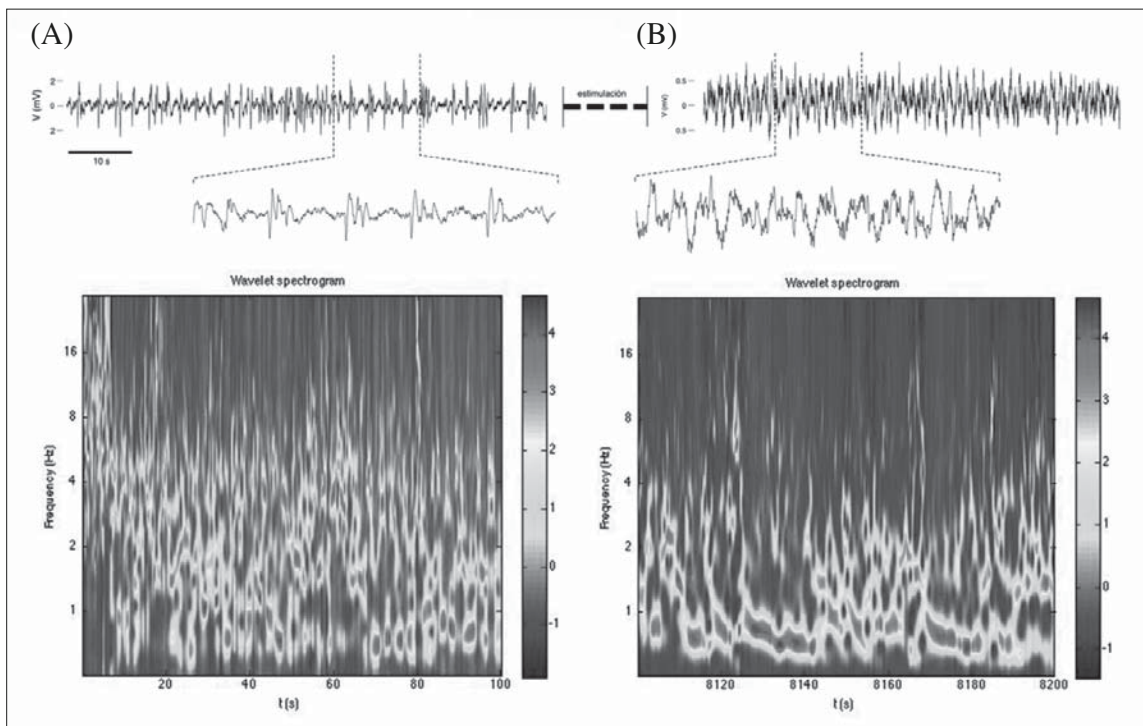


Figura 1. Activitat de l'EPFm durant el període basal (A) i el període efecte (B), expressades en espectrograma *wavelet*. Els tons intensos indiquen major magnitud (els de la columna de la dreta corresponen a l'escala de magnitud).

A) Basal: activitat espontània desincronitzada, amb banda delta i curts períodes de banda *theta*. B) Efecte: gran amplitud, activitat estacionària i sincrònica (ones lentes de 0.3 - 1.5 Hz). que apareixen 30 minuts després de l'estimulació en amígdala.

La variable utilitzada per a estudiar el canvi en la proporció d'ones lentes és la proporció de temps amb predominança de SW, respecte a altres tipus d'ona.

S'observa la presència d'un 50% del temps, típic en animals anestesiats amb uretà. L'efecte de l'estimulació de Cea, du a l'EPFm a un període de SW per damunt del 90%. Es a dir, aquest tipus d'activació de l'amígdala central, du a un augment clar de SW, en l'EPFm, diferenciant-se l'estat basal de anestesia.

Experiment 2: Estimulació cerebral profunda (ECP) en Nacc core:

En aquest experiment, es va realitzar l'ECP bilateral d'alta freqüència. S'observà un increment de la proporció de SW, amb una banda de freqüències predominants al voltant de 1 Hz, de manera similar a l'experiment 1. Aquest canvi es produeix amb un *delay* de 14 minuts ($X=13,85 \pm SD=11,52$), més curt que a l'experiment 1.

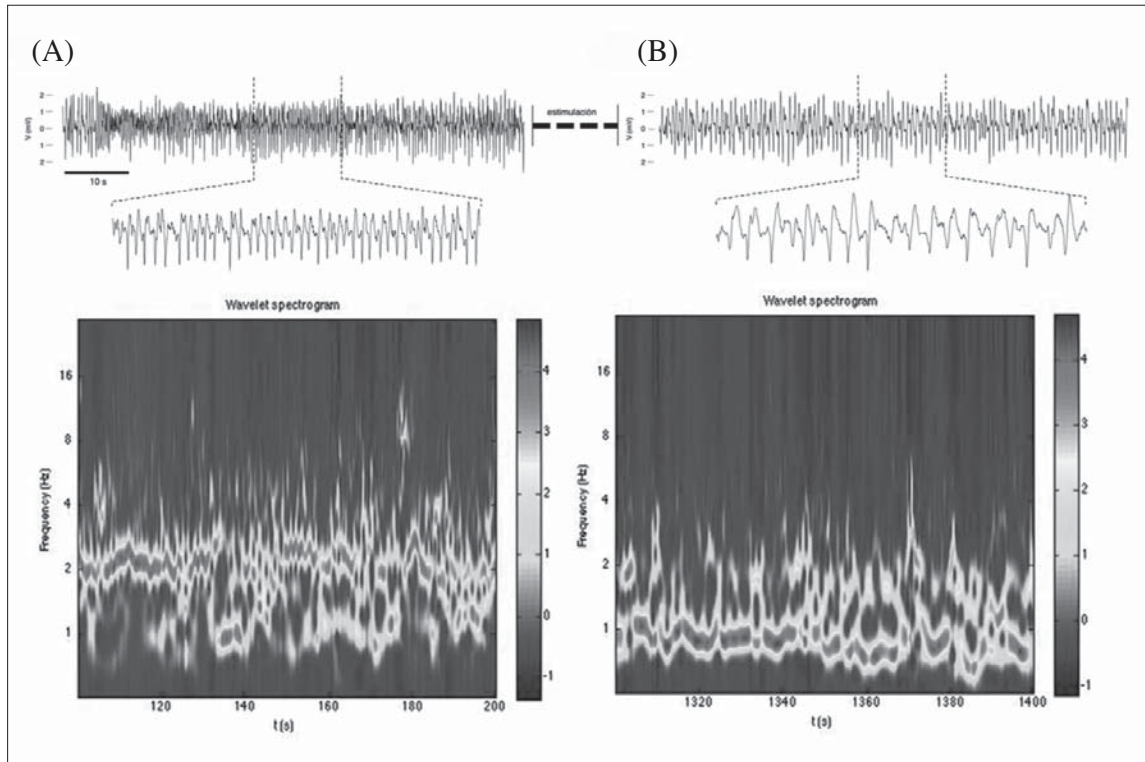


Figura 2. Activitat de l'EPFm durant el període basal (A) i el període efecte (B) expressades en espectrograma *wavelet*. Els tons intensos indiquen major magnitud (els de la columna de la dreta corresponen a l'escala de magnitud).

A) Basal: Activitat espontània desincronitzada amb banda *delta*. B) Efecte: Gran amplitud, activitat estacionària i sincrònica (ones lentes de 0.3-1.5 Hz) que apareixen amb un *delay* de 14 minuts.

En conseqüència, en el període efecte després de l'estimulació, es passa d'un estat basal previ amb un 55% de presència de SW a una del 82%, en el període efecte.

Discussió

En el nostre treball, hem evidenciat, que darrera l'estimulació elèctrica de Cea s'observa un canvi quantitatiu de LFP de l'EPFm, amb un retard de 30 minuts, que consisteix en l'aparició d'un patró d'ones lentes (SW), entre 0.1 i 1.5 Hz.

Donat que són resultats preliminars amb pocs exemplars, no podem realitzar anàlisis estadístics que ens permeten parlar de diferències significatives, però si s'observa clarament un canvi en la tendència, molt similar en tots els exemplars.

En els treballs de Forster, es realitza la mateixa estimulació elèctrica a Cea, generant, un augment de 5HT en l'EPFm, amb un *delay* de 80 minuts que coin-

cideix amb la finalització de l'expressió de la por i la inactivació de l'eix HHA (Forster i al., 2006; 2008).

Aquests resultats ens fan especular sobre el canvi observat en l'EPFm. Aquest canvi podria correspondre a l'arribada de 5HT des del rafe dorsal (DRN), per a cessar la resposta d'estrés i inactivar l'eix HHA. En el nostre experiment, el retard en l'aparició de SW en l'EPFm és de 40 minuts de mitjana. Aquest resultat podria donar-se per la diferència en les variables analitzades, entre els distints experiments.

Així mateix, existeixen altres dades bibliogràfiques que recolzen l'hipòtesi de que el canvi que observem pot atribuir-se a l'arribada de 5HT des de DRN. S'ha demostrat que l'estimulació elèctrica de DRN a freqüències que simulen la seua activitat (1Hz) en animal adormit amb un enregistrament típic de SW, augmenten els nivells de 5HT en l'escorça (Gartside i al., 2000).

Segons especifica la bibliografia l'EPFm té un paper inhibitori en la resposta d'estrés i pot inactivar, directament, l'eix HHA o disminuir l'activitat de l'amígdala (Quirk i al., 2003), ajustant la resposta generada (Aznar i Klein, 2013). Aquest fenomen depén de la 5HT i més concretament del receptor 5HT_{2A}, al que se li atribueixen efectes ansiogènics (Weisstaub i al., 2006).

Com hem explicat anteriorment, el patró oscil·latori que adquireix l'EPFm, després de l'estimulació de Cea, consisteix en la predominança de SW. Avui en dia, se sap que les SW són substrats funcionals de processos cognitius rellevants (Marshall, 2003; Puig i al., 2008; Mascetti i al., 2013). SW es caracteritzen per mantindre freqüències al voltant de 1Hz. Aquest tipus d'ones són típiques de son profund o son d'ones lentes i també apareix en certes condicions d'anestèsia, la qual cosa no vol dir que el cervell estiga silent. Existeixen evidències que demostren que la consolidació de memòria i recuperació de memòria, que se situa a l'hipocamp, depén de processos que ocorren durant el son (Marshall, 2003; Puig i al., 2008) i, especialment, en períodes de SW (Sejnowski i Destexhe, 2000). Les SW, s'associen amb estats d'activació en l'escorça frontal, entre altres regions (Mascetti i al., 2013) i la seua alteració es relaciona amb dèficits cognitius que es manifesten amb trastorns neuropsiquiàtrics (Zhang i al., 2015).

D'aquesta manera, l'estudi de les dinàmiques de les xarxes neuronals resulta actualment de gran interès, per detectar i conèixer més detalladament, les disfuncions cerebrals en població amb malalties psiquiàtriques, entre les que es troben les addiccions (Banaschewski i Brandeis, 2007; Van der Stelt i Belger, 2007; Buzsaki 2012).

Així que, tot i les limitacions del nostre l'estudi, pensem que el patró oscil·latori que adquireix l'EPFm, després de estimular Cea, podria representar el substrat funcional mitjançant el qual aquesta regió ajustaria la resposta d'estrés a les condicions més adaptatives, incloent-hi la inhibició si fora necessari i aquest patró dependria, al menys en part, de 5HT.

L'experiment 2, mostra que l'ECP en Nacc, mitjançant l'estimulació d'alta freqüència provoca la sincronització en l'EPFm, al voltant de 1Hz amb un *delay* de 14 minuts. Aquests resultats són similars als d'altres autors, que han demostrat que l'estimulació d'alta freqüència en Nacc augmenta la quantitat de ones lentes, en l'escorça orbitofrontal i que aquest efecte no es immediat a l'aplicació de l'ECP (McCraken i Grace, 2009). Això suggereix que l'ECP en Nacc podria traslladar a l'EPFm a un estat oscil·latori, similar al que arriba de manera natural després d'un estrés, però amb un *delay* menor. Una possible explicació seria que l'ECP en Nacc facilitarà l'alliberament de 5HT en l'EPFm. Encara que se sap poc sobre el mecanisme d'actuació de l'ECP, sembla que afecta fonamentalment les fibres, mentre que tindria efectes limitats sobre estructures somatodendrítiques (McIntyre i al., 2004). Així, genera un canvi d'activitat en l'EPF, mitjançant l'estimulació antidròmica de les aferències corti-accumbens i l'activació d'interneurons inhibidores corticals (McCraken i Grace, 2007; Vasoler i al., 2008). També s'ha vist que l'ECP en Nacc fomenta l'alliberament de dopamina i 5HT en l'EPFm, mitjançant l'activació antidròmica de fibres (Vasoler i al., 2008).

Conclusions

Les dades preliminars obtingudes permeten aventurar que l'estimulació elèctrica de Cea es vàlida, com a model experimental per a l'estudi de les estructures implicades en la gestió de l'estrés, com és l'EPFm. Aquella estimulació provoca un canvi en l'activitat oscil·latòria de l'EPFm, consistent en l'augment de SW. A més i per altra banda, sembla que el mecanisme de l'ECP en Nacc produeix, al menys en part, un efecte similar en l'EPFm.

Futurs experiments

En un futur, volem aprofundir el coneixement del funcionament de l'ECP, en el circuit de l'estrés i les addiccions, analitzant l'efectivitat del tractament de l'ECP en Nacc, com a prevenció de la recaiguda, en la addicció alcohòlica provocada per la ingesta de etanol.

També pretenem verificar algunes hipòtesis, realitzant experiments amb animals desperts, per a tractar de correlacionar els patrons oscil·latoris observats amb l'expressió/finalització de comportaments d'ansietat, així com comprovar si la l'ECP reverteix aquests comportaments, en rates addictes.

Referencies

- Adhikari, A. (2014). Distributed circuits underlying anxiety. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8 (April), 112. doi:10.3389/fnbeh.2014.00112.
- Aznar, S. i Klein, A. B. (2013). Regulating prefrontal cortex activation: an emerging role for the 5-HT_{2A} serotonin receptor in the modulation of emotion-based actions? *Molecular Neurobiology*, 48(3), 8418-53. doi:10.1007/s12035-013-8472-0.
- Bagdy, E. i Ha, L. G. (2000). *Neurochemical and electrophysiological studies on the functional significance of burst firing in serotonergic neurons*, 98(2), 295-300.
- Banaschewski, T. i Brandeis, D. (2007). Annotation: what electrical brain activity tells us about brain function that other techniques cannot tell us – a child psychiatric perspective. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 48(5), 415-435. doi:10.1111/j.1469-7610.2006.01681.x.
- Basar, K.; Sesia, T.; Groenewegen, H.; Steinbusch, H. W. M.; Visser-Vandewalle, V. i Temel, Y. (2010). *Nucleus accumbens and impulsivity*. *Progress in Neurobiology*, 92(4), 533-557. doi:10.1016/j.pneurobio.2010.08.007.
- Bechara, A. i Martin, E. M. (2004). Impaired decision making related to working memory deficits in individuals with substance addictions. *Neuropsychology*, 18(1), 152-62.
- Benabid, A. L. (2007). What the future holds for deep brain stimulation. *Expert Rev Med Devices*, 4, 895-903.
- Brake, W.; Flores, G.; Francis, D.; Meaney, M.; Srivastava, L. i Gratton, A. (2000). Enhanced nucleus accumbens dopamine and plasma corticosterone stress responses in adult rats with neonatal excitotoxic lesions to the medial prefrontal cortex. *Neuroscience*, 96(4), 687-695. doi:10.1016/S0306-4522(00)00002-6.
- Breiter, H. C.; Gollub, R. L.; Weisskoff, R. M.; Kennedy, D. N.; Makris, N.; Berke, J. D.; Goodman, J. M.; Kantor, H. L.; Gastfriend, D. R.; Riorden, J. P.; Mathew, R. T.; Rosen, B. R. i Hyman, S. E. (1997). Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron*, 19(3), 591-611.
- Brown, P.; Mazzone, P.; Oliviero, A.; Altibrandi, M. G.; Pilato, F.; Tonali, P. A. i Di Lazzaro, V. (2004). Effects of stimulation of the subthalamic area on oscillatory pallidal activity in Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 188(2), 480-490. doi:10.1016/j.expneurol.2004.05.009.
- Brown, R. G. i Pluck, G. (2000). Negative symptoms: the «pathology» of motivation and goal-directed behaviour. *Trends in Neurosciences*, 23(9), 412-417. doi:10.1016/S0166-2236(00)01626-X.
- Buzsáki, G. i Watson, B. O. (2012). Brain rhythms and neural syntax: Implications for efficient coding of cognitive content and neuropsychiatric disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 14(4), 345-367.

- Chen, X. L.; Xiong, Y. Y.; Xu, G. L. i Liu, X. F. (2013). Deep brain stimulation. *Interventional Neurology*, 1(3-4), 200-212. doi:10.1159/000353121.
- Delaloye, S. i Holtzheimer, P. E. (2014). In the treatment of depression, 83-91.
- Deniau, J.-M.; Degos, B.; Bosch, C. i Maurice, N. (2010). Deep brain stimulation mechanisms: beyond the concept of local functional inhibition. *The European Journal of Neuroscience*, 32(7), 1080-1091. doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07413.x.
- Di Chiara, G. i Imperato, A. (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 85(14), 5274-5278.
- Egli, M. (2005). Can experimental paradigms and animal models be used to discover clinically effective medications for alcoholism? *Addict Biol.*, 10(4), 309-319. Review.
- Euston, D. R.; Gruber, A. J. i McNaughton, B. L. (2013). *NIH Public Access*, 76(6), 1057-1070. doi:10.1016/j.neuron.2012.12.002.
- Everitt, B. J. i Robbins, T. W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci.*, 8(11), 1481-1489. Review. Erratum in: *Nat Neurosci.* (2006), 9(7), 979.
- Ewing, S. G. i Grace, A. A. (2013). Long-term high frequency deep brain stimulation of the nucleus accumbens drives time-dependent changes in functional connectivity in the rodent limbic system. *Brain Stimulation*, 6(3), 274-285. doi:10.1016/j.brs.2012.07.007.
- Feenstra, M. G. P.; Botterbiom, M. H. A. i Uum, J. F. M. Van (1998). Local Activation of Metabotropic Glutamate Receptors Inhibits the Handling-Induced Increased Release of Dopamine in the Nucleus Accumbens but Not that of Dopamine or Noradrenaline in the Prefrontal Cortex: Comparison with Inhibition of Ionotropic Recepto, 1104-1113.
- Figueiredo, H. F.; Bruestle, A.; Bodie, B.; Dolgas, C. M. i Herman, J. P. (2003). The medial prefrontal cortex differentially regulates stress-induced c-fos expression in the forebrain depending on type of stressor. *European Journal of Neuroscience*, 18(8), 2357-2364. doi:10.1046/j.1460-9568.2003.02932.x.
- Forster, G. L.; Feng, N.; Watt, M. J.; Korzan, W. J.; Mouw, N. J.; Summers, C. H. i Renner, K. J. (2006). Corticotropin-releasing factor in the dorsal raphe elicits temporally distinct serotonergic responses in the limbic system in relation to fear behavior. *Neuroscience*, 141(2), 1047-1055. doi:10.1016/j.neuroscience.2006.04.006.
- Forster, G. L.; Pringle, R. B.; Mouw, N. J.; Vuong, S. M.; Watt, M. J.; Burke, A. R.; ... Renner, K. J. (2008). Corticotropin-releasing factor in the dorsal raphe nucleus increases medial prefrontal cortical serotonin via type 2 receptors and median raphe nucleus activity. *The European Journal of Neuroscience*, 28(2), 299-310. doi:10.1111/j.1460-9568.2008.06333.x.

- George, O.; Koob, G. F. i Vendruscolo, L. F. (2014). Negative reinforcement via motivational withdrawal is the driving force behind the transition to addiction. *Psychopharmacology*, 231(19), 3911-3917. doi:10.1007/s00213-014-3623-1.
- Gionfriddo, M. R.; Greenberg, A. J.; Wahegaonkar, A. L. i Lee, K. H. (2013). Pathways of Translation: Deep Brain Stimulation. *Clinical and Translational Science*, 6(6), 497-501. doi:10.1111/cts.12055.
- Goodman, W. K.; Foote, K. D.; Greenberg, B. D.; Ricciuti, N.; Bauer, R.; Ward, H.; ... Okun, M. S. (2010). Deep brain stimulation for intractable obsessive compulsive disorder: pilot study using a blinded, staggered-onset design. *Biological Psychiatry*, 67(6), 535-542. doi:10.1016/j.biopsych.2009.11.028.
- Heilig, M.; Egli, M. (2006). Pharmacological treatment of alcohol dependence: target symptoms and target mechanisms. *Pharmacol Ther.* 111(3), 855-876. Epub 2006 Mar 20. Review.
- Henderson, M. B.; Green, A. I.; Bradford, P. S.; Chau, D. T.; Roberts, D. W. i Leiter, J. C. (2010). Deep brain stimulation of the nucleus accumbens reduces alcohol intake in alcohol-preferring rats. *Neurosurg Focus.*, 29(2), E12. doi:10.3171/2010.4.FOCUS10105.
- Jankord, R. i Herman, J. P. (2009). Author Manuscript Adrenocortical function during acute and chronic, 64-73. doi:10.1196/annals.1410.012.Limbic.
- Holmes, A. i Wellman, C. L. (2009). Stress-induced prefrontal reorganization and executive dysfunction in rodents. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.11.005.
- Jones, K. R.; Myers, B. i Herman, J. P. (2011). Stimulation of the prelimbic cortex differentially modulates neuroendocrine responses to psychogenic and systemic stressors. *Physiology i Behavior*, 104(2), 266-271. doi:10.1016/j.physbeh.2011.03.021.
- Knapp, C. M.; Tozier, L.; Pak, A.; Ciraulo, D. A. i Kornetsky, C. (2009). Deep brain stimulation of the nucleus accumbens reduces ethanol consumption in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 92, 474-479.
- Koob, G. F. i Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217-238. doi:10.1038/npp.2009.110.
- Koob, G. F. i Le Moal, M. (2006). *Neurobiology of Addiction*, Elsevier, pp. 490.
- Koob, G. F. i Le Moal, M. (2008). Addiction and the brain antireward system. *Annual Review of Psychology*, 59, 29-53. doi:10.1146/annurev.psych.59.103006.093548.
- Koob, G. F. i Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217-238. doi:10.1038/npp.2009.110.

- Kuhn, J.; Lenartz, D.; Mai, J. K.; Huff, W.; Lee, S.-H.; Koulousakis, A.; Sturm, V. (2007). Deep brain stimulation of the nucleus accumbens and the internal capsule in therapeutically refractory Tourette-syndrome. *Journal of Neurology*, 254(7), 963-965. doi:10.1007/s00415-006-0404-8.
- Kuhn, J.; Gründler, T. O.; Bauer, R.; Huff, W.; Fischer, A. G.; Lenartz, D.; Maarouf, M.; Bührle, C.; Klosterkötter, J.; Ullsperger, M. i Sturm, V. (2011). Successful deep brain stimulation of the nucleus accumbens in severe alcohol dependence is associated with changed performance monitoring. *Addict Biol.*, 16(4), 620-623. doi: 10.1111/j.1369-1600.2011.00337.x. Epub 2011 Jul 18.
- Levy, D.; Shabat-Simon, M.; Shalev, U.; Barnea-Ygael, N.; Cooper, A.; Zangen, A. (2007). Repeated electrical stimulation of reward-related brain regions affects cocaine but not 'natural' reinforcement. *J Neurosci*, 27, 14179-14189.
- Levy, R.; Deer, T. R. i Henderson, J. (2010). Intracranial neurostimulation for pain control: a review. *Pain Physician*, 13(2), 157-165.
- Liu, H. Y.; Jin, J.; Tang, J. S.; Sun, W. X.; Jia, H.; Yang, X. P. et al. (2008). Chronic deep brain stimulation in the rat nucleus accumbens and its effect on morphine reinforcement. *Addict Biol*, 13, 40-46.
- Luigjes, J.; van den Brink, W.; Feenstra, M.; van den Munckhof, P.; Schuurman, P. R.; Schippers, R.; Mazaheri, A.; De Vries, T. J. i Denys, D. (2011). Mol Deep brain stimulation in addiction: a review of potential brain targets. *Psychiatry*, 20. doi: 10.1038/mp.2011.114. [Epub ahead of print].
- Lukkes, J. L.; Forster, G. L.; Renner, K. J. i Summers, C. H. (2009). *NIH Public Access*, 578, 185-193.
- Marshall, L.; Mölle, M. i Born, J. (2003). Spindle and slow wave rhythms at slow wave sleep transitions are linked to strong shifts in the cortical direct current potential. *Neuroscience*, 121(4), 1047-1053. doi:10.1016/S0306-4522(03)00458-5.
- Mascetti, L.; Muto, V.; Matarazzo, L.; Foret, A.; Ziegler, E.; Albouy, G.; ... Balleau, E. (2013). The impact of visual perceptual learning on sleep and local slow-wave initiation. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(8), 3323-3331. doi:10.1523/JNEUROSCI.0763-12.2013.
- Matochik, J. A.; London, E. D.; Eldreth, D. A.; Cadet, J. L. i Bolla, K. I. (2003). Frontal cortical tissue composition in abstinent cocaine abusers: a magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*, 19(3), 1095-1102.
- McClernon, F. J. (2009). Neuroimaging of Nicotine Dependence: Key Findings and Application to the Study of Smoking-Mental Illness Comorbidity. *J Dual Diagn.*, 5(2), 168-178.

- McCracken, C. B. i Grace, A. A. (2007). High-frequency deep brain stimulation of the nucleus accumbens region suppresses neuronal activity and selectively modulates afferent drive in rat orbitofrontal cortex in vivo. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(46), 12601-12610. doi:10.1523/JNEUROSCI.3750-07.2007.
- McCracken, C. B. i Grace, A. A. (2010). Nucleus accumbens deep brain stimulation produces region-specific alterations in local field potential oscillations and evoked responses in vivo. *Psychiatry: Interpersonal and Biological Processes*, 29(16), 5354-5363. doi:10.1523/JNEUROSCI.0131-09.2009. Nucleus.
- McIntyre, C. C. i Hahn, P. J. (2011). *Network Perspectives on the Mechanisms of Deep Brain Stimulation*, 38(3), 329-337. doi:10.1016/j.nbd.2009.09.022. Network.
- McIntyre, C. C.; Savasta, M.; Kerkerian-Le Goff, L. i Vitek, J. L. (2004). Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 115(6), 1239-1248. doi:10.1016/j.clinph.2003.12.024.
- Mcklveen, J. M.; Myers, B.; Flak, J. N.; Bundzikova, J.; Solomon, M. B.; Serroogy, K. B. i Herman, J. P. (2014). *NIH Public Access*, 74(9), 672-679. doi:10.1016/j.biopsy.2013.03.024. Role.
- Mora, F.; Segovia, G.; Del Arco, A.; de Blas, M. i Garrido, P. (2012). Stress, neurotransmitters, corticosterone and body-brain integration. *Brain Research 1476*, 71-85. doi:10.1016/j.brainres.2011.12.049.
- Morse, R. M. i Flavin, D. K. (1992). The definition of alcoholism. The Joint Committee of the National Council on Alcoholism and Drug Dependence and the American Society of Addiction Medicine to Study the Definition and Criteria for the Diagnosis of Alcoholism. *Source JAMA*, 268(8), 1012-1014.
- O'Brien, C. P. i McLellan, A. T. (2002). Have we evaluated addiction treatment correctly? Implications from a chronic care perspective. *Addiction*, 97, 249-252.14. Myths about the treatment of addiction. *Lancet* (1996) 347, 237-240.
- Palomares-Castillo, E.; Hernández-Pérez, O. R.; Pérez-Carrera, D.; Crespo-Ramírez, M., Fuxe, K. i Pérez de la Mora, M. (2012). The intercalated paracapsular islands as a module for integration of signals regulating anxiety in the amygdala. *Brain Research, 1476*, 211-234. doi:10.1016/j.brainres.2012.03.047.
- Pardo, J. V.; Pardo, P. J.; Janer, K. W. i Raichle, M. E. (1990). The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 87(1), 256-259.

- Pascucci, T.; Ventura, R.; Latagliata, E. C.; Cabib, S. i Puglisi-Allegra, S. (2007). The medial prefrontal cortex determines the accumbens dopamine response to stress through the opposing influences of norepinephrine and dopamine. *Cerebral Cortex* (New York, N.Y.: 1991), *17*(12), 2796-2804. doi:10.1093/cercor/bhm008.
- Pérez Egea, R. (2010). Estimulación cerebral profunda: posibles aplicaciones en los trastornos adictivos. *Trastornos Adictivos*, *12*(4), 144-147. doi:10.1016/S1575-0973(10)70028-3.
- Pierce, R. C. i Vassoler, F. M. (2013). Deep brain stimulation for the treatment of addiction: Basic and clinical studies and potential mechanisms of action. *Psychopharmacology*. doi:10.1007/s00213-013-3214-6.
- Puig, M. V.; Ushimaru, M. i Kawaguchi, Y. (2008). Two distinct activity patterns of fast-spiking interneurons during neocortical UP states. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *105*(24), 8428-8433. doi:10.1073/pnas.0712219105.
- Quirk, G. J.; Likhtik, E.; Pelletier, J. G. i Pare, D. (2003). *Stimulation of Medial Prefrontal Cortex Decreases the Responsiveness of Central Amygdala Output Neurons*, *23*(25), 8800-8807.
- Radley, J. J.; Arias, C. M. i Sawchenko, P. E. (2006). Regional differentiation of the medial prefrontal cortex in regulating adaptive responses to acute emotional stress. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *26*(50), 12967-12976. doi:10.1523/JNEUROSCI.4297-06.2006.
- Rainville, P.; Duncan, G. H.; Price, D. D.; Carrier, B.; Bushnell, M. C. (1997). Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*, *277*(5328), 968-971.
- Risinger, R. C.; Salmeron, B. J.; Ross, T. J.; Amen, S. L.; Sanfilippo, M.; Hoffmann, R. G.; Bloom, A. S.; Garavan, H. i Stein, E. A. (2005). Neural correlates of high and craving during cocaine self-administration using BOLD fMRI. *Neuroimage*, *26*(4), 1097-1108.
- Robbins, T. W.; Everitt, B. J. i Nutt, D. J. (2008). Introduction. The neurobiology of drug addiction: new vistas. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, *363*(1507), 3109-
- Robinson, T. E. i Berridge K. C. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev.*, *18*(3), 247-291. Review.
- Schlaepfer, T. E.; Cohen, M. X.; Frick, C.; Kosel, M.; Brodesser, D.; Axmacher, N.; ... Sturm, V. (2008). Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *33*(2), 368-377. doi:10.1038/sj.npp.1301408.

- Schmidt, H. D. i Pierce, R. C. (2010). Cocaine-induced neuroadaptations in glutamate transmission: potential therapeutic targets for craving and addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1187, 35-75. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.05144.x.
- Schmuckermair, C.; Gaburro, S.; Sah, A.; Landgraf, R.; Sartori, S. B. i Singewald, N. (2013). Behavioral and neurobiological effects of deep brain stimulation in a mouse model of high anxiety- and depression-like behavior. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 38(7), 1234-1244. doi:10.1038/npp.2013.21.
- Sejnowski, T. J. i Destexhe, A. (2000). Why do we sleep? *Brain Research*, 886(1-2), 208-223. doi:10.1016/S0006-8993(00)03007-9.
- Sell, L. A.; Morris, J. S.; Bearn, J.; Frackowiak, R. S.; Friston, K. J.; Dolan, R. J. (2000). *Drug Alcohol Depend.*, 60(2), 207-216. Neural responses.
- Sidtis, J. J.; Tagliati, M.; Alterman, R.; Sidtis, D.; Dhawan, V. i Eidelberg, D. (2012). Therapeutic high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease produces global increases in cerebral blood flow. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 32(1), 41-49. doi:10.1038/jcbfm.2011.135.
- Stevenson, C. W. i Gratton, A. (2003). Basolateral amygdala modulation of the nucleus accumbens dopamine response to stress: role of the medial prefrontal cortex. *European Journal of Neuroscience*, 17(6), 1287-1295. doi:10.1046/j.1460-9568.2003.02560.x.
- Titular, P. i Alemany, R. N. (2008). La búsqueda de sensaciones y su relación con la vulnerabilidad a la adicción y al estrés, 59-72.
- Tye, K. M.; Prakash, R.; Kim, S.; Fenno, L. E.; Grosenick, L.; Zarabi, H. i Ramakrishnan, C. (2011). *Control of anxiety*, 471(7338), 358-362. doi:10.1038/nature09820.Amygdala.
- Ulrich-Lai, Y. M. i Herman, J. P. (2009). Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Reviews. Neuroscience*, 10(6), 397-409. doi:10.1038/nrn2647.
- Van der Stelt, O. i Belger, A. (2007). Application of electroencephalography to the study of cognitive and brain functions in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 33(4), 955-970. doi:10.1093/schbul/sbm016.
- Van Dijk, A.; Klomp makers, A. A.; Feenstra, M. G. P. i Denys, D. (2012). Deep brain stimulation of the accumbens increases dopamine, serotonin, and noradrenaline in the prefrontal cortex. *Journal of Neurochemistry*, 123(6), 897-903. doi:10.1111/jnc.12054.
- Vassoler, F. M.; Schmidt, H. D.; Gerard, M. E.; Famous, K. R.; Ciraulo, D. A.; Kornetsky, C. i Pierce, R. C. (2008). Deep brain stimulation of the nucleus

- accumbens shell attenuates cocaine priming-induced reinstatement of drug seeking in rats. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(35), 8735-8739. doi:10.1523/JNEUROSCI.5277-07.2008.
- Vengeliene, V.; Bilbao, A.; Molander, A. i Spanagel, R. (2008). Neuropharmacology of alcohol addiction. *Br J Pharmacol.*, 154(2), 299-315.
- Verdejo-García A. i Pérez-García, M. (2007). Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: common and differential effects on separate executive components. *Psychopharmacology (Berl)*, 190(4), 517-30. Epub 2006 Nov 29.
- Volkow, N. D. (2005). The Neural Basis of Addiction: A Pathology of Motivation and Choice, (August), 1403-1413.
- Wallenhorst, T. (2010). La dependencia del alcohol. Un camino de crecimiento. Bilbao. Ed. Desclée De Brouwer, S.A.
- Wichmann, T. i DeLong, M. R. (2011). Deep-brain stimulation for basal ganglia disorders. *Basal Ganglia*. doi:10.1016/j.baga.2011.05.001.
- Wise, R. A. (1987). The role of reward pathways in the development of drug dependence. *Pharmacol Ther.*, 35(1-2), 227-263. Review.
- Weisstaub, N. V.; Zhou, M.; Lira, A.; Lambe, E.; González-Maeso, J.; Hornung, J.-P. i Gingrich, J. A. (2006). Cortical 5-HT_{2A} receptor signaling modulates anxiety-like behaviors in mice. *Science (New York, N.Y.)*, 313(5786), 536-540. doi:10.1126/science.1123432.
- Zhang, X.; Wang, Y.-T.; Wang, Y.; Jung, T. P.; Huang, M.; Cheng, C. K. i Mandell, A. J. (2015). Ultra-slow frequency bands reflecting potential coherence between neocortical brain regions. *Neuroscience*, 289, 71-84. doi:10.1016/j.neuroscience.2014.12.050.
- Zhou, H.; Xu, J. i Jiang, J. (2011). Deep brain stimulation of nucleus accumbens on heroin-seeking behaviors: a case report. *Biol Psychiatry*, 69, e41-e42.