



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
Факултет медицинских наука

Мр. сци. мед. др Маја Саздановић

**МОРФОЛОГИЈА, ИМУНОХИСТОХЕМИЈА И ПОЛНИ
ДИМОРФИЗАМ НЕУРОНА СРЕДЊЕ ВЕЛИЧИНЕ СА
СПИНАМА, У NUCLEUS ACCUMBENS ЧОВЕКА**

Докторска дисертација

КРАГУЈЕВАЦ, 2012.

У реализацији овог рада дугујем неизмерну захвалност свом ментору проф. др Јови Тошевском, без чије кључне подршке у многим тренуцима који су превазилазили озбиљност овог доктората, не би било успеха.

Посебну захвалност дугујем доценткињи Слободанки Митровић са Института за Патолошку Анатомију, као и сарадницима Института за Анатомију Факултета медицинских наука у Крагујевцу

Велику захвалност дугујем својој породици, родитељима, без чије подршке, разумевања и помоћи све ово не би било могуће и који овом раду дају смисао!

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I. Аутор</i>
Име и презиме: Маја Саздановић
Датум и место рођења: 01.08.1974. године, Крагујевац
Садашње запослење: Сарадник на предмету Хистологија и ембриологија
<i>II. Докторска дисертација</i>
Наслов: Морфологија, имунохистохемија и полни диморфизам неурона средње величине са спинама, у nucleus accumbens човека
Број страница: 142
Број слика: 89
Број библиографских података: 214
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука, Крагујевац
Научна област (УДК): Неуронауке
Ментор: Проф. др Јово Тошевски
<i>III. Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме: 17.11.2011.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: 26/16, 26.01.2012.
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: Проф. др Милан Кнежевић – председник, проф. Факултета медицинских наука у Крагујевцу Проф. др Гордана Тончев – члан, проф. Факултета медицинских наука у Крагујевцу Проф. др Александар Маликовић – члан, проф. Медицинског факултета у Београду
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: Проф. др Милан Кнежевић – председник, проф. Факултета медицинских наука у Крагујевцу Проф. др Гордана Тончев – члан, проф. Факултета медицинских наука у Крагујевцу Проф. др Александар Маликовић – члан, проф. Медицинског факултета у Београду
Комисија за оцену докторске дисертације: Проф. др Милан Кнежевић – председник, проф. Факултета медицинских наука у Крагујевцу Проф. др Гордана Тончев – члан, проф. Факултета медицинских наука у Крагујевцу Проф. др Александар Маликовић – члан, проф. Медицинског факултета у Београду
Комисија за одбрану докторске дисертације: Проф. др Милан Кнежевић – председник, проф. Факултета медицинских наука у Крагујевцу Проф. др Гордана Тончев – члан, проф. Факултета медицинских наука у Крагујевцу Проф. др Александар Маликовић – члан, проф. Медицинског факултета у Београду
Датум одбране дисертације:

УВОД

Nucleus accumbens (од латинске речи *accumbens* што значи належа) представља рострални, вентромедијални део тела стријатума, заједно са *nucleus caudatus*-ом и *putamen*-ом, належајући на септум. Ово једро је постављено рострално у односу на *nucleus caudatus* и *putamen*.

Брокхаус је 1942. ¹године поделио *nucleus accumbens* на *Nc. accumbens caudatus* и *Nc. accumbens septi* на основу хистолошких студија. Још од тада потиче дилема о припадности овог једра стријатуму или септуму. *Nc. accumbens septi* је лоциран у вентромедијалном стријатуму сисара, тврде Херхекам, и аутори ². Други истраживачи ³, позивајући се на поделу лимбичких структура коју је извршио Koikegami ⁴ 1967. године, сврставају *Nc. accumbens septi* у паралимбичке структуре заједно са хипоталамичким једрима, субталамусом, темпоралним полом и клауструмом. *Nc. accumbens septi* се даље помиње као стециште многих лимбичких и мезолимбичких путева ⁵.

Nucleus accumbens (НАК) припада лимбичким деловима стријатума и у људском теленцефалону је смештен између ростралних делова стријатума ⁶ и бочне границе магноцелуларних септалних једара. Код сисара, у мамиларним једрима *nc. accumbens*, (*Nc. Paraolfactorius Accumbens*) се ретко интегрише са латералним суседним стријатумом, заједнички названим дно стријатума. ⁸.

Научно интересовање за *Nc. accumbens septi* нагло је порасло последњих година после јасних потврди о улози овог једра у болестима

зависности ЦНС, па се тако сматра да су у наркоманији најупадљивије промене пре свега на Nс. accumbens-у, што је наравно разлог за даља истраживања у циљу повећавања знања о овом једру, пре свега код човека.

Основне функције лимбичког система се односе на изражавање емоција, агресију, понашање у специфичним ситуацијама, аутономни, ендокринолошки и бихејвиорални одговор на сексуалне захтеве. Nucleus accumbens има једно од централних места у вези између мотивације и планиране моторне акције организма, која је у свему стријатног типа, у потрази за исхраном, сексуалном жељом, стресним одговором и понашањем под утицајем медикамената.

НАК и његова аферентна влакна из вентралне тегменталне арее (ВТА) делови су мезокортико-лимбичког допаминергичког система који је неопходан за активацију понашања везаног за различите врсте опоидних дрога. Мезоенцефаличне-допаминергичке и лимбичко-кортикалне глутаминергичке инервације сустичу се у нс. accumbensу у одмах шаљу пројекцију преко вентралног палидума у соматомоторне и аутономне центре. Nс. accumbens је лимбички мотор и покретач за понашање условљено апетитивним стимулусима.

Зато је важно напоменути да излагање психостимулансима може чак, да олакша формирање посебног понашања које не мора бити повезано са узимањем дроге. Учење на основу стимулације зависи од координисане активности мезокортиколимбичких неурона са посебно важном улогом допамина и глутамата у нс accumbensу⁹.

Ленарт Хејмер се фокусирао на проучавање базалног предњег мозга, како би расветлио његову улогу која је од суштинског значаја

за наше разумевање погона и мотивације, као и многе психијатријске поремећаје. У разматрању неуронских подлога које иницирају и одржавају мотивисано понашање, Хејмер и његови сарадници ¹⁰, истраживали су нарочито НАК, део вентралног стријатума који је функционална веза између мотивације и акције^{11 12}. Хејмер и сарадници су 1975. године први открили значајност паралелних улаз-излаз односа дорзалног и вентралног дела стријатума. Они су закључили да је дорзални стријатум примарни циљ сензорног и моторног кортекса, а да вентрални стријатум прима велики део кортикалне инервације из алокортикалних региона као што су амигдала, хипокампус, региона који процесуирају афективне информације, из неокортикалних зона као што су префронтални кортекс, који су повезани са извршним модулацијама емоционалног изражавања ^{13 14 15 16}.

Кортекс обезбеђује главну глутаминергичку инервацију, док ВТА и субстанција нигра обезбеђује НАК допамином ^{13 17 18 19}. Допамин из мезолимбичког система (ВТА), који инервише већи део НАК је нарочито важан за понашања условљена стимулусом (наградом). Неурални процеси у НАК драстично зависе од односа самог једра са базолатералним амигдалама, хипокампусом, префронталним кортексом, афектом условљене кортикалне везе ²⁰. НАК је први повезао са мотивационим процесима, на почетку прошлог века Херик који је сугерисао улогу НАК у кретању и исхрани.²⁰ Након тога, Могенсон и Ву ²² су фармаколошком допаминском манипулацијом у НАК успели да инхибирају или појачају узимање хране или пића. Могенсон и колеге су дошли на идеју да вентрални стријатум може бити лимбичко-моторни интерфејс, где у обради мотивације и емоције учествује моторни систем ²³. Хејмер и колеге спроводе даље

дефинисање и усавршавање описа базалног предњег мозга , укључујући и НАК ^{24 24 25 26 27} .

Фокусирајући се специјално на НАК, откривено је да је допамин у овом једру најважнији супстрат за циљно-усмерена понашања и подстицај у вези са наградом. Међутим, условљено понашање такође захтева глутамат, а дрогом-индуковане промене у глутаматном преносу у НАК, изазива дугорочне промене пластицитета, на којој се заснива зависност ^{28 29 30} . Ипак, значајна дебата се наставља о процесу понашања и скупу процеса регулисаних у НАК, јер вентрални стријатум може сам за себе бити подељен на функционално дискретне делове. Радећи са Хејмером, Заборски и колеге су ³¹ дошли су до важног опажања, да се НАК може морфолошки поделити на два субрегиона љуску (shell) и срж (core). Други су разликовали те две субдивизије на основу ходолошких, морфолошких, имунохистохемијских критеријума ^{32 33 34 35 36} .

Анатомско оцртавање је такође вршено на основу понашања, електрофизиолошке и неурохемијске студије, које су показале да су карактеристике сржи и љуске НАК удружене са посебним мотивационим понашањем ^{37 38 39 40 41} .

Може се мислити да су различити облици понашања последица различитих информација које потичу од неурона љуске и сржи НАК, а постоје и докази за ову тврдњу. На пример, вентрални хипокампус шаље примарно пројекције у љуску (shell), међутим дорзални део субикулума инервише срж (core) ⁴² . Амигдала снажно подржава љуску, али инервише само мале делове (закрпе или стриатозоме) сржи НАК ⁴³ ⁴⁴ .

Такође постоје разлике у допаминергичкој инервацији у НАК, с обзиром да аферентне информације у љуску стижу, готово ексклузивно из ВТА, док у срж стижу мешовите информације, долазећи као што је познато из *substantia-e nigra-e*⁴⁵. Штавише, пројекције из различитих извора могу завршити на истим неуронима, као што смо демонстрирали на вентрално субикуларним и амигдалоидним аферентним влакнима који покривају исте основне неуроне у љусци НАК⁴⁶.

Иако, многа дивергентна повезаност указује на љуска-срж функционалне разлике, можемо се сложити да хетерогеност структуре неурона НАК сама потврђује могућности овог региона у обради информација.

Могућност неурона да се интегришу или да се прилагоде променама у њиховим аферентним информацијама и да се подвргну променама пластицитета које леже у основи мотивационог понашања⁴⁷, да објасни, макар делимично, трасу појединих функционалних одговора посебно у овом региону.

Постоје докази функционалне хетерогености територије вентралног стријатума и преглед како вентрални стријатум корелира са различитим врстама понашања.

Образац веза је сличан неостријатуму, изузев да примарне информације потичу из лимбичког кортекса уместо из неокортекса и пројекције потичу примарно из вентралног палидума уместо из *globus palidusa*.

Резиме је, да се стријатум може поделити на стриозомални део и матрикс. Стриозомални део доминантно прима пројекције из

лимбичког кортекса, док матрикс прима пројекције доминантно из неокортекса.

Разлика је можда повезана са вендро-дорзалним делом стријатума. Већи део вентралног стријатума, архистријатум (олфакторни туберкулум и НАК) прима информације примарно из лимбичког кортекса, а већи део дорзалног стријатума, nucleus caudatus i putamen, прима информације примарно из неокортекса, са лимбичким примарним информацијама резервисаним за стриозомални део.

Стриозомалне информације су примарно богате допамином, део субстанције нигре (pars compacta), а информације из матрикса иду у латерални и медијални globus pallidus и pars reticulata субстанције нигре. Разумевање петље базалних ганглија и њихових неуротрансмитера обезбеђују основу за истраживање функције базалних ганглија.

Базалне ганглије су субкортикални мождани регион који учествују у сензорно-моторној интеграцији, планирању соматских покрета, когницији и некој врсти социјално-емоционално-специфичног понашања.

Стријатум (nucleus caudatus, putamen i nucleus accumbens), globus pallidus (спољашњи и унутрашњи део и вентрални палидум), substantia nigra (pars compacta и pars reticulata) и субталамичка једра су главне компоненте базалних ганглија.

Стријатум је подељен на најмање две примарне компоненте, стриозомални део и матрикс. Овај регион предњег мозга тако подсећа на слагалицу (puzzle), јер има различите делове који се уклапају заједно, обухватајући структуру која се назива стријатни мозаик. Неурони у стриозомалном делу и матриксу се разликују у току ембриогенезе, по везама са другим можданим регионима и по

експресији можданих пептида. Стриозомални део је богатији субстанцијом П и енкефалинима него стријатни матрикс, док је матрикс богатији соматостатином и неуропептидом У.

Ови неуропептидни обрасци се мењају у односу на дорзални стријатум (нуклеус каудатус и путамен) и вентрални стријатум (nucleus accumbens). Важан однос постоји између регулације генске експресије можданих пептида и између неурона стријатног мозаика и експресије ексцитаторних глутаминергичких рецептора. Улазне информације стријатума учествују у стању регулације експресије пептида на неуроне средње величине са спинама, основних типова ћелија у стријатуму.

Кели и његове колеге су међу првима пријавили ефекте на понашању током селективне фармаколошке манипулације љуске односно сржи НАК⁴⁸. Они су примењивали антагонист НМДП рецептора и АП-5 у централни акумбенс (првенствено у срж, а делом и у латералну љуску једра непосредно латерално уз предњу комисуру) и добили смањење локомоторне активности, за разлику од одговора који су добили сличним третирањем медијалног акумбенса (првенствено медијалне љуске једра) који је био мање изражен. Сличне резултате добили су Пулвиренти и сарадници⁴⁹, који су показали хиперактивност индуковану интраакумбалном применом кокаина у виду инфузије АП-5 у срж али не и у медијалну љуску НАК.

Ова студија указује да глутаминергичка трансмисија у сржи НАК има веома важну улогу у циљно-усмереној активности него љуска НАК. Ово може указивати да су неурони сржи повезани са моторним излазима и мотивационим понашањем у окружењу или под дејством стимулуса. Ова идеја је касније разрађивана у бројним студијама. Развој и изражавање Павловљевог условљеног одговора на

стимулус предвиђен храном ⁵⁰, способност да дрогом условљен Павловљев стимулус подржи систем полуага-притисак ⁵¹ и мотивационе последице исхода на тестове способности животиња да реагују на одговарајући начин на промене мотивационог подстицаја ⁵², поредећи лезије у сржи али не и у љусци НАК ^{53 54 55}. Инактивација акумбалне сржи али не и медијалне љуске, смањиле одлике одговора на стимулус ⁵⁶. Електрофизиолошке студије су показале да је већи део јединица забележен у акумбалном језгру, у односу на оне у медијалној љусци, приказујући ексцитаторни одговор код животиња у усмереном окружењу и њихов моторни одговор на третман психостимулансима ⁵⁷ ⁵⁸.

Штавише, студије помоћу брзог скенирања цикличне волтаметрије показале су унапред повећање ослобађања допамина у акумбалној сржи али не и у медијалној љусци ⁵⁹. Засновано на овим истраживањима постигнут је консензус да акумбална срж има много значајнију улогу у мотивационим процесима и моторном одговору на те процесе него акумбална љуска ⁶⁰. Значи да неурони сржи интегришу мотивационе стимулусе и преводе их у акцију. Насупрот томе, медијални део љуске НАК селективно учествују у формирању безусловног одговора укључујући моторне обрасце у сарадњи са безусловним стимулусима. На пример, поређење јачине спонтаног локомоторног одговора који је изазван допамином или инфузијом Д1 агонистом у љусци и сржи НАК ^{61 62 63}. Иако лезије медијалне љуске не утичу на Павловљев условљен стимулус, ове лезије снажно утичу на способност амфетамина да појачава ЦР одговор ^{53 59}, и ослабљен психостимулантни одговор на кокаин ⁵¹.

Неусловљени допамински одговор на морфин и кокаин је много већи у љусци него у сржи НАК⁶⁴. Неуронска мрежа која посредује у ефектима на стимулацију дрогом изгледа да лежи у љусци и размере допаминског одговора на психоактивне супстанце зависе од нетакнуте љуске НАК.

ХОДОЛОГИЈА, ПОДЕЛА И ВЕЗЕ NS.ACCUMBENS-A

Септална ареа, којој припада Ns. accumbens се простире у дорзовентралном правцу од вентралне стране corpus callosum до базе хемисфере, а у rostrocaudalном правцу од предње ивице паратерминалне вијуге до предње мождане комисуре. Рострални почетак септалних једара која леже субкортикално, пројектује се на медијалном зиду хемисфере у висини предње ивице gyrus paraterminalis. Идући каудално завршава се гиром паратерминалисом и каудална граница септума силази и завршава се испред и изнад предње спојнице (comisura anterior). Каудална граница септума према вентрално у односу је са преоптичким подручјем и ростралним хипоталамусом. Латеродорзалну границу септума чини ventriculus lateralis, а латеровентралну границу представља вентрални стијатум, substantia perforata anterior, tuberculum olfactorium⁶⁶.

Засновано на неурохемијским разликама у везама, НАК се дели на два дела: део који окружује предњу комисуру, срж (core) и вентрално-медијални део који је познат под називом љуска (shell).^{67 68} Оваква

анатомско оцртавање одговара електрофизиолошким, неурохемијским и бихејворалним испитивањем које показују различите повезаности љуске и сржи са различитим мотивационим понашањем. Оваква разлика је последица информација које се спроводе до љуске и сржи.

НАК је хетерогена структура и подељена је на срж "core" и љуску "shell" подрегионе. Оба подрегиона (срж и љуска) примају аферентне информације из амигдала, глобуса палидуса и вентралног палидума. Али се оба ова региона разликују по густини аферентних путева из кортикалних региона: срж прима пројекције углавном из прелимбичких, предњих цингуларних и дорзалних инсуларних кортикалних региона, а љуска прима пројекције углавном из подлимбичких, вентралних инсуларних региона и пириформног кортекса.

Разлика између сржи и љуске постаје још значајнија ако се анализирају еферентни путеви из сржи и љуске. Срж се пројектује у конвенционални круг базалних ганглија који укључује вентрални палидум, глобус палидус и субстанцију нигру; док се љуска пројектује у субкортикалне лимбичке структуре као што су латерални хипоталамус, вентрална тегментална зона и вентрално медијални палидум. Ове разлике у везама указују на могућност да ова два региона могу бити функционално независна ⁶⁹.

Љуска НАК је, захваљујући везама са префронталним кортексом, амигдалама и хипокампусом, иницијални фактор који се активира током ситуација прилагођавању факторима спољне средине. Преко љуске акумбенса иницирају се срж акумбенса и префронтални кортекс,

који након тога активирају моторни пирамидални и екстрапирамидални систем.

ВЕЗЕ СА АМИГДАЛАМА

Контакт и сарадници сугеришу функционалну хетерогеност између ростралне базолатералне амигдале (рБЛА) и каудалне базолатералне амигдале (цБЛА) у обради асоцијативних аспеката понашања које се односи на добијање награде. У прилог овом становишту, неуроанатомске студије показују да су рБЛА и цБЛА неурони топографски тако организовани да дају подстицај различитим деловима унутар сржи и љуске nucleus accumbens. Ова студија приказује ефекте реверзибилне инактивације рБЛА изазваних лидокаином и регија цБЛА. Обе регије базолатералне амигдале су испитиване јер имају дисоцијабилне ефекте на когнитивне процесе. Ови налази сугеришу да базолатерална амигдала може да буде функционално разноврснија него што се обично мисли кад је у питању понашање које показује потребу за дрогом. За узврат, срж и љуска имају дисоцијабилну контролу над понашањем које се односи на награду⁷⁰.

Допаминска неуротрансмисија у НАК и неурални процеси у базолатералним (БЛА) и централним (ЦеН) нуклеусима амигдале имплицирани су асоцијативним учењем награде. Узимајући у обзир њихове директне и индиректне везе са НАК и вентралном тегменталном облашћу (ВТА), БЛА и ЦеН могу да утичу на систем акумбенског допамина (ДА) у ситуацијама награђивања. Електрична

стимулација БЛА доводи до дуготрајног повећања ослобађања ДА у НАК, док стимулација ЦеН нема ефекта.

БЛА може директно да модулира ослобађање ДА делујући на локалне механизме у НАК, независно од деловања ДА на ћелије у ВТА. Чињеница да кратка активација ЦеН нема дуготрајан ефекат на ослобађање ДА у НАК указује на важан степен функционалне независности између ЦеН и БЛА у односу на НАК ⁷¹.

НАК игра кључну улогу у стицању и изражавању одговарајућег понашања на стимулусе награђивања. Информација која је повезана са наградом може се пренети на НАК путем глутаматских утицаја из амигдале, хипокампуса и медијалног префронталног кортекса. Осим тога, НАК прима густу пројекцију допамина која долази из вентралне тегменталне области (ВТА) средњег мозга. Све већи број доказа говори да је акумбенс допамин (ДА) важан неурални модулатор како НАК средњих кичмених неурона тако и њихових кортиколимбичних утицаја. Тако, неуротрансмисија ДА може да фаворизује одговоре НАК на одређене аферентне информације која за узврат могу да олакшају селекцију одговарајућег понашања у комплексним ситуацијама награђивања.

На основу бихевиоралних и неурохемијских експеримената, изгледа да амигдала регулише ослобађање ДА у НАК у ситуацијама награђивања.

Базолатерална амигдала (БЛА) шаље густу глутаматску пројекцију на НАК, који је у блиској вези са акумбенским ДА. БЛА и НАК међусобно реагују током формирања и изражавања асоцијација стимулус-награда, БЛА такође може индиректно да регулише

ослобађање ДА у НАК мењајући емисију ДА у ВТА путем довођења глутамата у медијални префронтални кортекс (мПФЦ).

Централни нуклеус амигдале (ЦеН) често се сматра за главни нуклеус амигдале, углавном на основу његових ГАБА-ергијских преношења на аутономни нервни систем у средњем мозгу. ЦеН игра кључну улогу и у аверзивној и апетитивној Павловљевој парадигми условљавања. Осим тога, ЦеН лезије онемогућавају јачање условљеног поткрепљења инфузијама амфетамина унутар акумбенса, што зависи од ДА трансмисије у акумбенсу. ЦеН може да реагује са ДА системом акумбенса директном ГАБА-ергијском пројекцијом на ВТА, иако су могући и други начини. Узимајући све у обзир, ови подаци указују да БЛА и ЦеН могу да регулишу ослобађање ДА у акумбенсу одвојено, утичући на селекцију одговарајућих образаца реаговања на стимулусе награде ⁷¹.

Појачани ефекти психомоторних стимуланса (кокаин и амфетамин) зависе од мезокортиколимбичког допамин система који инервише НАК, и то нарочито љуску. Начињен је велики напредак ка откривању природе ћелијске и молекуларне адаптације зависности код животиња, где су многе од њих сличне, ако не и идентичне онима који обухватају хумане моделе учења и памћења.

Стријатум може представљати критично место на којем ћелијске и молекуларне адаптације на хроничну злоупотребу дроге утичу на учење. НАК срж и њена ДА инервација учествују у формирању Павловљевог рефлексног учења, где је ДА утиче на учење кроз навике. И допамински и глутаматски рецептори такође су укључени у процесе

учења у стријаталним и лимбичким кортикалним структурама. Адаптација на хроничну изложеност дрогама доводе до повећања нивоа допамина у НАК⁷².

Као што је већ поменуто допаминска и глутаматска неуротрансмисија у мезокортико-лимбичном систему значајно је укључена у развој и изражавање бихевиоралне сенситизације изазване дрогом. Делови мозга који учествују у овим дугорочним бихевиоралним ефектима дроге детаљно су проучавани због сенситизације изазване амфетамином и кокаином.

Сматра се да су ВТА, која побуђује допаминске неуроне нуклеус акумбенса, медијални префронтални кортекс и амигдала, који дају глутаматска аферентна влакна ВТА и nucleus accumbens-у највише укључени у побуђивање бихевиоралне сенситизације. Дугорочно изражавање бихевиоралне сенситизације изазване психостимулансима може посебно да обухвати сталне промене у неуротрансмисији допамина и глутамата унутар нуклеус акумбенса. Међутим, допринос ових неуроналних система може да се разликује у смислу дугорочних ефеката сенситизације кокаином и амфетамином.

Мало тога се зна о улози никотинских рецептора у бихевиоралној и неурохемијској сенситизацији побуђеној психостимулансима. Неурохемијске и неуропсихолошке студије показале су да активација никотинских рецептора повећава активност различитих неурона у целом мозгу, укључујући глутамат и допамин мезокортико-лимбичких неурона. Пошто се показало да излагање пацова психостимулансима акутно повећава ослобађање ацетилхолина у различитим лимбичним деловима мозга и стално повећава реактивност холинергичних неурона,

може се закључити да активација никотинских рецептора ослобођеним ацетилхолином може бити укључена у побуђивање и/или изражавање бихевиоралне и неурохемијске сенситизације током вишеструког излагања дрогама, као што су амфетамин и кокаин.

Постоји јак доказ да употреба никотина, као и излагање психостимулансима, може да појача трансмисију допамина и глутамата, и да употреба психостимуланаса може да доведе до активације централних никотинских рецептора, повећавајући ослобађање ацетилхолина. Осим тога, активација никотинских рецептора је заједнички именоватељ за развој сенситизације изазване кокаином или амфетамином и сматра се да активација никотинских рецептора посредује у поткрепљивању учења. Зато је, за сада, предложено да развој дугорочне сенситизације изазване, како амфетамином тако и кокаином, треба приписати неуропластицитету који стоји у основи процеса учења и памћења који се покреће активацијом никотинских рецептора у мезокортиколимбичном систему

73

Неурални процеси присиле и награде су одувек изазивали научну пажњу. Неколико убедљивих доказа сугерише да НАК игра главну улогу у вези процеса награђивања. Анатоомске студије показују да нуклеус акумбенс прима ексцитаторну глутаминергичку аферентну информацију из "лимбичких структура" као што су базолатерална амигдала, вентрални субикулум и медијални префронтални кортекс. Ово једро такође прима допаминергичке аферентне информације из вентралне тегменталне зоне и главна је компонента мезолимбичког допаминског система. На бази анатомских налаза може се са великом

вероватноћом сматрати да је nucleus accumbens централна структура у контроли акције, у односу на лимбичко-моторичку интеграцију понашања. Лимбичке аферентне информације, преко НАК носе асоцијативни и мотивациони утицај, утицај на моторну активност преко акумбентс-палидалних путева, као и на пројекције у мезолимбички локомоторни регион^{74 75 76}.

ВЕЗЕ СА ХИПОКАМПУСОМ, МОЖДАНИМ СТАБЛОМ И ДРУГИМ ДЕЛОВИМА ЦНС

Септална једра су смештена на месту споја хемисфера мозга и представља најростралније и најдорзалније постављену субкортикалну лимбичку структуру. Један од најважнијих делова лимбичког система, хипокампус са септумом представља морфолошку целину тј. септохипокампални систем⁷⁷. Хипокампус је један од можданих региона који учествују у когнитивним функцијама укључујући меморију и учење. Једна од важнијих мета хипокампалне пројекције је НАК, за који се сматра да су одговорне у процесу мотивације, акције

Ns. Accumbens је тополошки и функционално везан за активности септума теленцефалона. Тако на пример, септум добија сензорне информације из кардиоваскуларних рецептора. Септални регион одговоран је за контролу стварања тета ритма који вероватно продукују неурони ростралног дела хипокампалне формације.

Чврста билатерална повезаност хипокампуса и септума је доказана тиме да септум има јак утицај на хипокампаљну функцију. Септум остварује утицај на кортекс преко својих директних веза и преко развијених веза са таламусом, хипоталамусом и амигдалоидним комплексом. Септум има улогу у сексуалном, бихевиоралном и афективном понашању.

Холинергички септо-хипокампаљни путеви служе као веза са другим важним структурама лимбичког система. Ниво ацетилхолинске размене у хипокампусу се повећава и смањује пропорционално са активношћу холинергичких неурона која потичу из септума. У септо-хипокампаљни систем спадају:

- A) septalna area,.
- B) hippocampus proper,
- C) gyrus dentatus,
- D) subicularni korteks и њихове аферентне и еферентне везе са другим деловима мозга.

Септум и хипокампус су повезани фимбријом и дорзалним форниксом. Највише је повезан са хипокампусом медијални и латерални део септалне арее. Медијална септална ареа шаље пројекције у скоро све делове хипокампуса путем фимбрије и дорзалног форникса. Латерална септална ареа прима влакна од хипокампуса чинећи систем чије су главне везе: аферентне везе долазе из енториналног кортекса и медијалне септалне арее ⁷⁸. Еферентне везе иду из субикулума и септалних једара. Кортикаљне аферентне везе долазе из префронталног кортекса и неокортекса.

Највећи број аферентних влакана из септума хипокампадна формација добија из вертикалног дела *nc. tractus diagonalis* и *nc. septalis medialis* (холинергичка). Везе са кортексом: 3 групе субкортикалних нуклеуса повезани су са целим церебралним кортексом: алокортексом хипокампуса, са олфакторном кортикалном ареом, са неокортексом. *nc. septalis medialis*, *nc. tractus diagonalis*, *nc. basalis* шаљу холинергичка влакна у кортекс ^{79 80} .

Основна норадренергичка пројекција ка септо-хипокампадном систему потиче из *locus-a coeruleus-a*. Она путује кроз дорзални улазни норадренергички сноп, улазећи у септум и средишњем преможданом снопу и завршава се у средишњем и латералном септуму. Како би дошао до хипокампуса, дорзални сноп се цепа на 3 дела: супракалозални пут, септални пут и вентрални пут који пролази кроз амугдала. Завршава се различено широм септо-хипокампадног система. Већина норадренергичких синапси у хипокампадној формацији (као и другде) правилно су размакнута и проширена, указујући на модулаторску или неурохормоналну улогу. *Locus coeruleus* прима повратан одговор од хипокампадне формације. Углавном је то од темпоралног (вентралног) дела субикулума.

Базални теленцефалон је повезан са таламусом еферентним везама из *nc. septalis medialis* , оба дела Брокиног једра, базалног једра и вентралног стријатума. На тај начин базални теленцефалон, преко септума, могао би преко таламуса да утиче на највише кортикалне функције. Такође су *nc. septalis lateralis* и *nc. paraventricularis hypothalami* билатерално повезани ⁸¹ .

МОРФОЛОГИЈА СТРИЈАТАЛНОГ КОМПЛЕКСА

Рамон Кајал 1911. је описао у стријатуму неурон средње величине густо покривен спинама, који се појављивао у целом региону дорзалног стријатума и сматра се главним неуроном овог региона.⁸²

Неурони средње величине са спинама, МСН, представљају хетерогену групу неурона који се карактеришу морфолошки различитим обликом соме, величине од 10-20µм у највећем дијаметру, са варијабилним бројем дендрита (2-8). На примарним дендритима није регистровано присуство спина, док су секундарни и терцијални дендрити били покривени спинама различите густине. Облик спине је био варијабилан, најчешће сталкаст али су регистроване и сесилне спине. Оваква морфологија спина омогућава огромну варијабилност контаката између дендрита, како унутар једра тако и удаљених структура

Један од најкарактеристичнијих особина стријаталних неурона средње величине са спинама је организација спиналних синапси. Најчешће се ради о облицима груписања које називамо тријаде. Као што смо нагласили већина неурона средње величине са спинама се састоји од габаергичких неурона. Интеграција допаминергичких и глутаминергичкиг сигнала се одиграва на спинама секундарних и терцијалних дендрита. Допаминергички неурони пореклом из ВТА се конектују на врат спине док глутаминергички из ПФЦ се конектују на главу спине. Ова интеграција је кључна, будући да су оба трансмитера, допамин и глутамат, одговорни за неуробиолошке ефекте психоактивних супстанци .^{83 84}

На овај начин је омогућено да допаминергичке синапсе контролишу ефикасност глутаминергичких сигнала. Овакав распоред није равномеран у оквиру *pc. accumbensa* и он варира у оквиру саме сржи (*core*) и делова љуске (*shell*).

Порекло и густина синапси (самим тим и спина) је различита између региона. Најгушћа допаминергичка инервација *pc. accumbensa* је у медијалном (унутрашњем) делу сржи⁸⁵ где долазе аксони из ВТА. Дендритске спине су најчешће место пластицитета вентралног стријатума.

Неколико студија је показало да промене синапси утичу на промену између функције љуске и сржи неурона. На пример уколико се допаминска инервација уклони, број спина на неуронима сржи (*core*) опада док на неуронима медијалног дела љуске остаје исти. Неурони љуске након хроничног коришћења опоидних супстанци повећавају дендритску дужину, дендритско гранање, густину спина као и облик спина⁸⁶. Постоји читав низ психоактивних супстанци (осим допамина и глутамата чија је улога у неуралном пластицитету) која није довољно истражена, а чија се дистрибуција и функционални ефекти разликују између љуске и сржи.

Тренутни закључци указују да су неурони средње величине са спинама у сржи НАК повезани са новоствореним знањем и бихејворалним одговором на условне стимулусе, а неурони средње величине са спинама љуске, са мањим и ређим спинама дендрита, учествују у раније дефинисаним облицима понашања, без условних стимулуса.⁸⁷

Главни неурони стријатног комплекса су габаергички неурони средње величине са спинама и чине 95% тоталне неуронске популације у НАК.

Аксони ових ћелија формирају пројекције НАК, као и густу мрежу преклопљених дендрита НАК. Ове локалне аксонске колатерале су већином ГАБА синапсе у стријатном комплексу, указују да неурони средње величине са спинама имају главну улогу у процесу обрађивања информација у НАК, као и преношење информације до области пројекције.

У складу са овим запажањима, локална инфузија ГАБА активног агенса, изазива потентне ефекте на понашање^{93 94 95 96 97}.

Међутим, замршеност синаптичких веза ин виво и деловања ових агенаса на више локација^{98 99 100}, чини ове габа синапсе суштински јако тешко објашњивим. Интраакумбална стимулација обично изазива ГАБА синаптичке потенцијале повезане са глутаминергичким као и са ексцитаторним компонентама¹⁰¹.

Неурони љуске имају значајно мању дендритску арборизацију са мањом разгранатошћу сегмената, мање терминалних сегмената, нижом густином спина него неурони у сржи. Тврдње су базиране на подацима да неурони сржи имају 50% већу површину од оних у љусци, што указује да неурони сржи имају већи потенцијал за скупљање синаптичких информација него што их имају неурони у љусци. Различита дистрибуција и дејство допамина у љусци и сржи подржава идеју о различитој морфологији у ове две територије¹⁰².

С обзиром на разлику у везама, љуска и срж у НАК се такође разликују и у неурохемијским маркерима, ћелијској морфологији, у физиологији и у одговорима на фармаколошке и бихејворалне манипулације.

УЛОГА NС.АССУМБЕНС-А У БОЛЕСТИМА ЗАВИСНОСТИ

КЛИНИЧКИ АСПЕКТ

Као што је више пута наглашено, nucleus accumbens (НАК) је део лимбичког система.

Основне функције лимбичког система се односе на изражавање емоција, као на појаву и регулацију агресије, аутономног, ендокринолошког и бихевиоралног одговора на сексуалне захтеве.

Nucleus accumbens има рафинирану улогу у вези између мотивације и планиране акције организма, у мотивацији за исхраном, сексуалном жељом, стресним одговором и понашањем под утицајем лекова.

Иако код човека морфохистолошки аспект Nс. accumbensa није довољно истражен, на анималним моделима једно је подељено на љуску и срж које својим везама даје добру слику његових моторних и лимбичких аспеката.^{103 104 105}

Љуска акумбенса је, захваљујући везама са префронталним кортексом, амигдалама и хипокампусом, инцијални фактор који се активира током ситуација прилагођавању факторима спољне средине. Преко љуске НАК се иницирају срж НАК и префронтални кортекс који након тога активирају моторни пирамидални и екстрапирамидални систем.^{106 107 108 109 110}

Будући да се сматра да је НАК структура која је одговорна за мотивисаност свесних акција организма, већи број структура даје директне везе ка НАК. Хипокампусно (ЦА 1) – субикуларна зона, која је у директној моносинаптичкој вези са кортикалним пирамидалним

неуронима моторног кортекса, даје везе ка *nucleusu accumbensu*. Оба региона НАК су у вези са хипокампадно (ЦА1) – субикуларним формацијом и могу модулирати утицај који ова формација врши на моторни кортекс.

Промена нивоа холецистокинина, која је нађена у шизофренији, у хипокампусу, могла би да утиче на понашање преко веза хипокампуса и НАК, јер овај пут представља једну од главних веза лимбичког система и базалних ганглија^{111 112}.

Везе хипокампуса, префронталног кортекса и НАК су потврђене са допаминским неуронима вентралне тегменталне зоне и субстанције нигре, који могу играти главну улогу у процесима који захтевају мотивацију^{113 114 115}.

Динамичка интерреакција између префронталног кортекса, амигдала и НАК може бити фундаментална за регулацију циљно– директног понашања као што су афективни и когнитивни процеси.

Студија Џексона и аутора демонстрира да се контрола активације или инхибиције (допамин или глутамат) у НАК одвија преко префронталног кортекса, а под контролом амигдала. Код пацова микростимулација базолатералних амигдала доводи до рапидног повећања ефлукса глутамата у префронталном кортексу, у љусци НАК и регији вентралног стријатума. До повећања допамина у НАК током стимулације амигдала долази ако је глутамат у префронталном кортексу инхибиран било на пресинаптичком или постсинаптичком нивоу. Ова открића сугеришу да префронтални кортекс има контролну улогу над функцијом НАК. Одсуство утицаја префронталног кортекса резултира у аберантном обрасцу бихејворалног понашања као одговор

на амигдалоидну активацију. Допаминска неуротрансмисија у НАК има улогу у циљно-директном моторном понашању¹¹⁶

Везе акумбенса, његовог задњег дела, са перифорникалним латералним хипоталамусом су потврђене у смислу ауто-стимулације у ситуацијама опасности и снижавања интрацелуларног ацетил холина^{117 118 119}

Специфичне компоненте хипоталамична-питуитарна–адренална осовине (ХПА осовине), као и друге молекуларне и неурохемијске компоненте стрес одговорног система мозга (амугдала) су такође укључене током акутне и хроничне злоупотребе дрога и током апстиненцијалног синдрома.

У НАК постоји експресија гена при акутним и хроничним стресним променама. Стрес изазива промене у лимбичком пластицитету, ослобађања допамина у ВТА, болестима зависности где је НАК кључно једро.

Као последица таквих интерреакција између НАК и хипоталамуса, а под дејством опиоида јављају се разне промене у хормоналном статусу организма: инхибиција ГнРх, инхибиција ЦРХ, смањење циркулаторног ЛХ и ФСХ, АЦТХ и бета ендорфина. Екситацијом μ опиоидних рецептора долази до повећања пролактина у плазми.

Све ове многобројне везе говоре о значају НАК у понашању, оријентацији и перцепцији околине.

НАК је део лимбичког мозга, место где различити опиоиди испољавају своје дејство.

Откриће сржи и љуске НАК отвара многе нове могућности истраживања неуралне основе психијатријских поремећаја и болести зависности. И љуска и срж продукују исту количину допамина без обзира на рецепторе и агонисте допамина. Рострални пол НАК показује високу сензитивност на лекове и опијате ¹²⁰.

ГАБА-ергички неурони средње величине са спинама, примају информације од ГАБА-ергичких интернеурона самог једра, који су под директним ексцитаторним или инхибиторним утицајима опиоидних агенаса.

Опијати инхибирају ГАБА-нергичке неуроне који нормално тонички инхибирају допаминергичке неуроне у вентралној тегментној ареи, што доводи до подизања допамина у НАК и у другим мезолимбичким-мезокортикалним можданим регионима. Механизам преко кога алкохол појачава нивое допамина остаје недефинисан.

Злоупотреба дрога има различите иницијалне циљеве и дејства али имају неколико кључних заједничких ефеката на главни неурални круг. Присуство дрога посебно ослобађа и/или повећава ниво допамина у главним регионима мозга (поготово у НАК-у и у повезаним регионима мезолимбичког-мезокортикалног допаминергичког система) који је важан за појачање ефекта кокаина, опијата, никотина и канабиса.

Кокаин делује примарно блокирајући пресинаптичке транспортере за допамин али такође и пресинаптичке транспортере за серотонин и норадреналин чиме преплављује синапсе допамином, серотонином и норадреналином ¹²¹.

МИ (μ) рецептори су дефинисани по свом афинитету за морфијум. Остали ендогени лиганди за ове рецепторе нису утврђени,

али неколико опиоидних пептида интерреагују са ми рецепторима. Бета –ендорфини имају велики афинитет за μ рецепторе тј. имају висок афинитет за енкефалине.

КАПА рецептори: група капа (κ) рецептора ($\kappa 1$, $\kappa 2$, $\kappa 3$) су селективни рецептори, специјализовани за различите облике аналгезије и анестезије у зависности од преовладавајуће рецептора на одређеном нивоу централног нервног система.

ДЕЛТА рецептори: Ендогени енкефалини су лиганди за делта (δ) рецепторе. Делта рецептори у зависности од нивоа централног нервног система показују различите степене аналгезије. Постоје две групе ових рецептора: делта (δ) 1 и делта (δ) 2 са различитим степеном селективности ¹²².

Опиоиди су синтетска средства која су најчешће средство злоупотребе у данашње време. Међу дрогама са депримирајућим деловањем на мозак најчешће се издвајају алкалоиди опијума тј. морфијум, кодеин и полусинтетски дериват морфијума, хероин ¹²³.

Физички зНАКи конзумирања опијата су следећи: миоза (сужење зеница), опстипација, прекомерно знојење, ретенција урина, повећање крвног притиска, убрзан пулс, смањење фреквенције дисања.

Услед дуготрајног узимања опијата долази до низа физичких и психичких поремећаја и поремећаја социјалног функционисања.

На основу истраживања Спампината и сарадника који су испитивали утицај морфијума на концентрацију хомованилинске киселина (ХВА) у НАК пацова, након додавања агониста серотонина, закључили су да је пораст ХВА значајно био мањи него код пацова који

нису били третирани агонистима серотонина. Није запажено дејство ниједне друге супстанце на НАК¹²⁴.

Последњих година најраширенија је злоупотреба психостимулантних дрога као што је кокаин и амфетамин. Карактеристика кокаина је да ова дрога изазива снажну психичку зависност и да особе које су изложене дејству кокаина имају лажан осећај појачане снаге уз следеће клиничке знаке: бледило лица, дрхтање, мидријаза, поремећаја срчаног ритма, вртоглавице, знојење, повраћање, халуциНАКије. Најчешћи узрок смрти је cardiac arrest и/или кокаински шок.

Густина опиоидних рецептора се значајно повећава после 14 дана кокаинске примене поготово у оним регионима који садрже обиље нервних завршетака у мезолимбичком-мезокортикалном допаминергичком систему укључујући НАК, амугдала, предњи цингуларни гирус, нигростријатни систем (putamen i nc.caudatus)¹²⁵.

Важност поделе nc. accumbensa на срж и љуску, у потреби за хероином, у смислу потражње и конзумације (heroin-seeking i heroin-taking behavior) је остала нејасна. На основу истраживања Хачесона и сарадника је утврђено да су пацови са лезијама љуске nc. accumbensa (али не и сржи) имали значајно мање изражено понашање у смислу хероинског потраживања и конзумирања. Што говори да је љуска НАК одговорна за понашање под утицајем наркотика¹²⁶.

Поновљено искуство са злоупотребама дрога резултује дуготрајним променама у понашању, укључујући сталну хиперсензитацију психомоторне активности. Амфетамин је дрога која изазива снажну сензитацију и структуралну адаптацију можданих

региона који учествују у психомоторној активацији и процесима награде. Амфетамин је изазвао промене у nucleus accumbensu и префронталном кортексу. Излагање амфетамину дуже од месец дана по Робинсу и ауторима је повећало дужину дендрита, густину дендритских спина и број разгранатости спина у неуронима са средњом густином спина у НАК (анализом Голџи обојеног материјала). Сличне ефекте амфетамин је изазвао на апикалним (али не и на базалним) дендритима пирамидалних неурона III слоја префронталног кортекса. Сматра се да су ове промене за последицу имале болест зависности или амфетаминску психозу ¹²⁷.

Амфетамин је такође изазвао промене на апикалним дендритима пирамидалних ћелија В слоја префронталног кортекса. Кокаин је показао сличан ефекат повећавајући дендритско гранање и густину спина на дендритима пирамидалних неурона префронталног кортекса. Оба наркотика су повећали инциденцу дуплирања спина на неуронима са средњом густином у НАК¹²⁸.

Познато је да је амфетамин психостимулативна супстанца. Разне врсте наркотика, стрес и мотивационо понашање утичу на допаминску трансмисију у НАК. Бредли и сарадници су истраживали неурални одговор НАК на амфетамин код женки хрчка. Две групе женки хрчка, прва група су женке које су шест недеља провеле у заједничком кавезу са мужјацима и оне су компарирани са групом женки које нису имале било какав контакт са мужјацима. Након третирања амфетамином обе групе су имале повећану локомоторну активност али су сексуално искусне животиње (прва група) реаговале далеко брже него друга група (сексуално наивне). Аутори су закључили да је женски образац понашања као и сексуално искуство изазивало појачани неурални

одговор у НАК на амфетамин. Аутори сматрају да се значајна функционална разлика налази између љуске и сржи НАК будући да су нашли повећану сензитивност у сржи али не и у љусци НАК ¹²⁹.

На основу Голци бојења Робинсон и сарадници су истраживали дејство кокаина на љуску *nucleus accumbens* и пирамидалних ћелија префронталног и паријеталног кортекса. Утврдили су 2,6 пута повећање инциденце спина са вишеструким главама (разгранате спине) на неуронима са средњом густином спина НАК. Њихов налаз на апикалним дендритима пирамидалних неурона префронталног кортекса је дао још бизарније резултате. Појавиле су се велике лоптасте структуре на завршцима спина за које су закључили да мењају образац синаптичког повезивања унутар лимбичко-кортикалних путева.

Кокаин се сматра узрочником промене мотивационих процеса и даје неуропатолошке ефекте у фронталној регији везане за процесе процењивања и доношења одлуке. Морфолошке промене које су регистроване су одговорне за стварање зависности ¹³⁰.

Горе наведени аутори, Робинсон и сарадници су истраживали дејство морфијума на *nucleus accumbens* и префронтални кортекс пацова. Голци бојењем су утврдили да морфијум смањује комплексност дендритског гранања као и број спина на неуронима са средњом густином спина љуске НАК и пирамидалних неурона префронталног кортекса. Дуготрајна употреба морфијума доводи до реорганизације обрасца синаптичких веза у лимбичко-кортикалним структурама са последицама у понашању ¹³¹.

Испитивањем бензодиазепинских агониста који су били коришћени, било у акутним (болус) дозама или поновљеним третманима у НАК и стријатуму, а за које се претпостављало да ће

променити ниво допамина, су показали различите ефекте. На основу рада Зетерстрома и сарадника је утврђено да је НАК осетљивији на бензодиазепин-индуковану инхибицију (више од 60% концентрација допамина) него одговарајуће структуре стријатума¹³².

Сличне резултате су добили Финлеј и сарадници закључујући да бензодиазепини смањују екстрацелуларни допамин у НАК (више од 50%) у односу на стријаталне допаминске неуроне¹³³.

Кофеин је највише конзумирана психоактивна дрога на свету. Иако је то психостимулант, обично се не сматра типичном дрогом која ствара зависност. Други психостимуланси, као што су амфетамини и кокаин, подижу ванћелијску концентрацију допамина у НАК ; верује се да је то један од главних механизма укључених у покретачка и награђивачка особина ових дрога. Осим тога, допуњени ванћелијски ниво глутамата у НАК може да спада у централне ефекте психостимуланса. Изгледа да је главни механизам деловања кофеина у мозгу неселективна компетитивна блокада рецептора аденозина, посебно рецептора аденозина А1 и А2. У стријатуму, аденозин игра важну улогу модулятора неуротрансмисије и допамина и глутамата. На пресинаптичком нивоу, углавном деловањем на рецепторе аденозина А1 смештене у нервним терминалима, аденозин инхибира ослобађање допамина и глутамата. На постсинаптичком нивоу, аденозин смањује неуротрансмисију допамина путем посебних антагонистичких интеракција између рецептора аденозина и допамина. Овако кофеин, супростављањем ефеката ендогеног аденозина, може да олакша неуро трансмисију допамина стимулацијом ослобађања допамина и појачавањем ефеката стимулације рецептора допамина. Мале дозе кофеина повећавају ослобађање допамина код пацова.

Сматра се да је ослобађање допамина било у љусци, било у сржи НАК, узрочно повезано са локомоторним стимулативним ефектима психостимуланса као што је амфетамин, док се за пожељно ослобађање допамина у љусци НАК сматра да је узрочно повезано са ефектима награде психостимуланса. Блиска корелација између мотор-активационих ефеката и претходно описаних дискриминативно стимулативних ефеката кофеина и садашњих података микродијализе у сагласности су са могућношћу да је пожељно ослобађање допамина и глутамата у љусци НАК такође део психостимулативних ефеката кофеина.

На основу истраживања Солинаса и сарадника ¹³⁴, може се закључити да кофеин побуђује локомоторну активност делујући независно од пресинаптичких терминала у мезолимбичком допаминергичном систему. Међутим, те студије не могу да одбаце утицај ослобађања допамина у љусци НАК на моторне ефекте изазване кофеином.

Ипак, мора се истаћи, да друге регије стријатума такође могу бити обухваћене, јер је значајан, иако мање изражен ефекат кофеина на ослобађање допамина такође примећен у сржи НАК. Изненађујуће је, да највеће дозе кофеина (100мг/кг) нису имале никаквог ефекта на ванћелијски ниво допамина или глутамата у љусци НАК.

Иако се сада верује да је блокада рецептора аденозина А2 главни механизам који је одговоран за психостимулативне ефекте кофеина, блокада рецептора аденозина А1 може да има одговарајућу улогу. При дози коју су Солинас и аутори користили у овој студији, показало се да рецептори аденозина А2 побуђују изражену моторну активност. Ово одбацује могућност да је моторна реакција одговорна за ослобађање

допамина у НАК побуђено од стране кофеина или рецептора аденозина А1. Највероватнија локализација рецептора аденозина А1 који модулирају повећање ванћелијског нивоа допамина и глутамата под утицајем кофеина је у терминалима допаминских и глутаминских аферентних путева према НАК. У ствари, постоји морфолошки и функционални доказ за ову пресинаптичку локализацију рецептора аденозина А1. Такође, студије микродијализе су претходно показале да стријатална перфузија рецептора аденозина А1 значајно мења (наизменично смањује и повећава) стријаталну ванћелијску концентрацију допамина и глутамата. Коначно, повећање ванћелијског нивоа допамина изазваног кофеином може се повезати са његовим ефектима на ванћелијски глутамат, имајући у виду доказ олакшавајуће улоге глутамата на стријатално ослобађање допамина.

Ефекти кофеина у НАК који зависе од регије слични су онима које стварају други психостимуланси и дроге зависности као што су амфетамин, кокаин, морфијум, хероин, никотин или $\Delta 9$ -тетрахидроканабинол ($\Delta 9$ -ТЦХ), од којих свака повећава ванћелијски ниво допамина у љусци НАК. Иако је степен повећања ванћелијског допамина мањи кад је изазван кофеином него амфетамином или кокаином, он је у истом рангу као повећања изазвана систематском употребом никотина, $\Delta 9$ -ТЦХ, морфијума или етанола.

За разлику од бензодиазепина, антидепресиви (тианептин) су дали другачије резултате. Инверници и сарадници су утврдили да антидепресиви повећавају концентрацију екстрацелуларног допамина више у НАК него у стријатуму. Овај ефекат може бити део

антидепресивних процеса који се одигравају у лимбичко-кортикалним структурама ¹³⁵.

МОРФОЛОГИЈА ПОЛНОГ ДИМОРФИЗМА

Мозак мушкараца и жена је различит. Протеклих 30 година постигнут је напредак у откривању полних разлика у мозгу које омогућавају разумевање хормонских дешавања у току развоја. Код сисара, полне разлике су утврђене кроз различита излагања хормонима ¹³⁶.

Постоје два могућа биолошка механизма која посредују у полном диморфизму. Прво, полне разлике мозга током развоја могу продуковати независне полне разлике у мозгу одраслих које перзистирају независно од циркулишућих гонадалних хормона код одраслих.

Друго, код одраслих, циркулишући гонадални хормони могу утицати на мождани систем у процесима адикције и наградом условљено понашање. Такође је могуће да гонадални хормони другачије утичу на полно различите мозгове, тако да су сви механизми укључени

Код мушкараца андрогени током перинаталног живота, перманентно организују једра лимбичког система, хипоталамуса и кичмене мождине формирајући мушки фенотип (андрогени у истом периоду код жена формирају женски фенотип). Организациони ефекти гонадалних хормона укључују и разлике и у волумену специфичних

можданих једара; број/густина спина на дендритима неурона, комплексност синаптичких веза и експресију неуропептида¹³⁷.

Организациони ефекти гонадалних стероида се разликују од активационих ефеката, тако названих због активности неуралног система, која је посредована специфичним понашањем. Током пубертета и одрастања променом нивоа гонадалних хормона мења се и морфолошки и неурохемијски пластицитет у многим деловима ЦНС-а под утицајем гонадалних хормона. Ови активациони ефекти изазивају акутно повећање нивоа хормона и због тога зависе од тренутног хормонског мерења и када се хормонски ниво смањује. Рана хормонска експозиција може организовати мозак као одговор на активационе ефекте хормона. Међутим, веома често је случај да мушки и женски мозгови одговарају другачије, поготово због различитих хормонских манипулација током одрастања. Промене циркулишућих естрогена и прогестерона у Ц1 ћелијама хипокампуса женки пацова индукују промене пластицитета дендритских спина.

Хормонске промене могу директно да индукују промену пластицитата спина, секретовани периферно (узети егзогено) и могу бити метаболизовани локално између мозга и активности кроз различите хормонске рецепторе. Постоји и теорија постојања хормон-зависног дендритског пластицитета, који доводи до промена у дендритској архитектури, у зависности од дејства хормона. Гонадални хормони имају снажне ефекте на мождане структуре и истовремену контролу у понашању животиња. Специфичне дендритске промене индуковане гонадалних хормона у њиховом физиолошком контексту и понашању, неуроендокринолози могу да утврде како мождане структуре утичу на мождану функцију.

Студије на хрчковима, указују да ефекти кастрације код одраслих редукују дужину дендрита у медијалним једрима амигдала. Гомез и Њуман ¹³⁸. Користили су Голци технику како би показали како кастрација изазива смањење дендритске дужине и дендритску арборизацију у медијалним једрима амигдала хрчкова. Промене у циркулишућим андрогенима у пубертету су такође нашли утицајна волумен, величину коме у горе наведеном једру.^{139 140}. Међутим, када се повећа ниво андрогена, повећава се и величина коме, дендритска дужина и последично и регионална величина целог једра. Постоје неки докази да дендритски пластицитет у медијалним једрима амигдала су удружена са разликама у синаптичким везама. Синаптичке везе у амигдалама су различите, код мужјака постоји већа густина синаптичких завршетака него код женки ^{141 142}.

Калицио и сарадници ¹⁴³ су у својим истраживањима доказали да естроген изазива различите ефекте на дендритском стаблу. Ови аутори су показали да 72 часа након третмана естрогенима, долази до повећања дендритске густине спина. Ово указује да естрогенска активност индиректно регулише дендритску густину спина у хипокампусу. Чињеница да естроген регулише густину спина је основана на нуклеарној естрогенској експресији у пирамидалним неуронима преко нуклеарног фактор рецептора у хипокампусу (или других протеина) али њихови ефекти нису још увек јасно идентификовани, тако да је естрогенска експресија могућа и екстрануклеарно ¹⁴⁴.

Естроген, са јасно утврђеном улогом у репродуктивним функцијама, врши различите активности у многим регионима нервног система, који утиче, на високе когнитивне функције, механизме бола,

фине моторне вештине, расположење и подложност нападима. Естроген, такође, има неуропротективну улогу у настанку можданог удара, Алцхајмерове болести. Естрогенска активност се остварује преко два различита интрацелуларна естрогенска рецептора. Е α и Е β се налазе у једру у неким нервним ћелијама као и преко неких мање карактеристичним механизмима.

Е α игра главну улогу у регулацији репродуктивне неуроендокринолошке активности, понашању, међутим, крајњу улогу у било којој неуробиолошкој функцији имају Е β . Трагови функције Е β у ЦНС-у у било којој неуробиолошкој функцији може трпети у неуроанатомској дистрибуцији Е β и фенотиповима неурона који експримирају Е β . Е β су имунореактивно пронађени у неуронима који садрже ГнРХ, ЦРХ, вазопресин, окситоцин, пролактин у хипоталамусу.¹⁴⁵

У хипокампусу, као што су нервне ћелије које су мање бројне, али ипак изгледа да снажно утичу на синаптички пластицитет неурона, али немају високу експресивност нуклеарних естрогенских рецептора. Међутим, нађени су екстрануклеарни естрогенски рецептори, ван ћелијског једра, у дендритима, пресинаптичким завршецима, глија ћелијама, где је естрогенски рецептор секундарни месинџер и да регулише различите ћелијске процесе и сигнале до једра преко транскрипционог регулатора као што је КРЕБ. Полне разлике постоје у многим процесима у мозгу у којима естроген и полне разлике утичу на многе мождане регионе ван традиционалне мождане регије која учествује у репродуктивној функцији.

На крају, старење мозга реагује на активност естрогена, неуропротективним ефектима ин виво и ин витро. На животињским

моделима, активност естрогена на хипокампусу, чини се, да се, донекле, смањује са годинама, а да је највећа естрогенска активност после пубертета, током лактације, трудноће, како у хипоталамусу, тако и у екстрахипоталамусним регионима ¹⁴⁶.

Естроген изазива промену дендритског пластицитета спина, у хипокампусу, вентромедијалном једру и Ц1 пирамидалним неуронима дорзалног хипокампуса (у смислу повећања густине спина), који неекспримирају нуклеарни естрогенски рецептор ¹⁴⁷. Међутим, највероватније естроген повећава густину спина, у пирамидалним неуронима, индиректним механизмима. Постоје два неуротрансмитера, која се међусобно неискључују, који посредују у ефектима естрогена на пирамидалним неуронима, повећавајући густину спина ГАБА интернеуронима у хипокампусу и холинергичким неуронима у базалном предњем мозгу ^{148 149 150}. Потврда да естроген-сензитивни ГАБА неурони хипокампуса учествују у регулацији густине спина на СТЕМ ћелијама у примарним хипокампаљним културама. Два дана након примене естрогена дошло је до повећавања густине спина у јако густој култури хипокампаљних неурона ¹⁵¹.

У суштини, подаци Марфија и сарадника говоре о естрогенској индукцији повећања дендритских спина, која је зависна од мрежне активности у култури и учествује у каскади интрацелуларних процеса, почевши од смањења БДНФ (мождани неуротрофички фактор) и ГАБА инхибиције ¹⁵², што повећава ексцитаторну синаптичку активност, резултирајући активацијом цАМП, одговорног елемента за везујући протеин који је потребан за естрогенски одговор ¹⁵³.

Подаци о когницији, менопаузи и хормонским третманима код жена су контраверзни ¹⁵⁴, преклинички докази у демонстрационој неуропротекцији ¹⁵⁵ и синаптички ефекти естрогена на неурални круг који посредује у меморији и когницији ¹⁵⁶. На пример, 17-естрадиол повећава густину дендритских спина и аксопиналних синапси у Ц1 пирамидалних неурона младих женки пацова ^{157 158} и рецептор-зависне НМДА ¹⁵⁹.

17-естрадиол повећава ниво НМДА рецептора ¹⁶⁰ и фацититира рецепторе НМДА који посредују у одговору Ц1 пирамидалних неурона ¹⁶¹. Ефекти естрогена на габаергичким синапсама ¹⁶² и холинергичко посредовање у хипокампадној функцији је добро описано на младим женкама пацова ^{163 164}. Студије на младим резус мајмунима такође показују естрогенске ефекте на дорзолатералном префронталном кортексу, укључујући и повећање броја спина, у првом слоју познатог холинергичка и моноаминергичка влакна у префронтални кортекс ¹⁶⁵.

Скорашње клиничке и предклиничке студије поништавају дугогодишњи став да је злоупотреба кокаина доминантнији проблем код мушкараца. Актуелна литература указује да су женке пацова осетљивије него мужјаци, на зависна својства кокаина и могу бити вулнерабилније на моћне ефекте психостимуланаса ^{166 167}. Ове студије су показале полно различите обрасце у понашању као одговору на кокаин у свим фазама процеса зависности, укључујући иницијацију, одржавање и рецидив ¹⁶⁸. Јаснију слику у настајању, која указује на биолошку основу полно-специфичних разлика код зависности од кокаина, су различито регулисане у ЦНС-у мужјака и женки пацова помоћу гонадалних хормона ¹⁶⁹.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Истраживање је обављено на двадесет мозгова (четрдесет хемисфера) које су припадале особама оба пола (мушко-женски однос подједнак 10:10), између 20-75 година. Сви су мозгови фиксирани након обдукције унутар десет часова од тренутка смрти. Коришћени су само нормални мозгови без видљивих малформација, без неуропатолошких промена и без неуропсихијатријске анамнезе. Мозгови су били фиксирани у фосфатно-пуферизованим растворима 10% формалина, (3,7% формалдехида).

Коришћени су мозгови из сопствене збирке анатомског института у Крагујевцу која броји око 100 фиксираних мозгова, са дужином фиксације од пет, десет и двадесет година, односно већ укалупљених блокова из исте збирке.

Истраживање обухвата неколико хистолошких метода ради утврђивања цитоархитектонике и морфологије неурона у две субјединице. У циљу разликовања једра од околних структура користимо методу бојења неурона по Nissl-у. Препарати, бојени овом методом пружају податке о величини и граници једра, цитоархитектонској диференцијацији унутар једра, облику и величини ћелија.

Морфолошке одлике неурона *nucleusa accumbens* виде се Голци методом. Голци метода се примењује да би се одредили типови, субтипови неурона, морфологија соме, дендрита и аксона, као и

међусобни односи ћелија, синапси, крвних судова и глијалних елемената. Након морфолошке анализе, следи морфометрија по Sholl-у,¹⁷⁰(Sholl, DA 1953) која даје неколико параметара који се користе за компарацију појединих типова неурона у субједницама једра.

Имунохистохемијске методе указују на неуротрансмитерску и модулаторну активност појединих неурона, као и морфолошке одлике појединих неурона указујући на типове неурона, облик и морфологију соме, дендрита и аксона.

Двадесет блокова, пореклом од десет мозгова су били обојени по Голци-Копш методи. Осам блокова од четири мозга (осам хемисфера) су били сечени у короналној, фронталној равни и бојени су по Ниссл-у. КомбиНАКија све три методе неопходна је за приказивање егзактних односа унутар једра. Преосталих дванаест блокова, пореклом од шест мозгова је обојено имунохистохемијском методом на ГАБА-у и естрогене и прогестерон.

ГОЛЦИ МЕТОДА

Постојање многобројних модификација Голци методе указују на ћудљивост и непостојаност стриктних параметара који би гарантовали успех. Ово је најцелисходнија метода, јер приказује облик неурона у целини. Међу многобројним модификацијама: Голци-Рапид (Williams, Ferrantei i Caviness,1978.), Голци-Копш (Riley,1978),, које смо у прелиминарним испитивањима тестирали, ми смо се одлучили за Martin-Padilla (1970) модификацију, јер је она компаративно дала најбоље резултате. Голци техника је једна од најкориснијих техника, због тога што приказује облик неурона у целини. Поред тога, ова

техника даје велики број информација о неуралној морфологији, тј. податке о дендритској арборизацији, аксонској рамификацији, присуству и броју спина, синапсама итд.

За Голци технику користе се блокови ткива димензија 2 X 2 X 1 цм. Фиксација се врши у 10% формалину 6-12 месеци, након чега се препарати стављају у 2,5% K_2CrO_5 на температури од $37^{\circ}C$ у мраку, уз често мењање раствора у трајању од 2 до 4 дана. Блок ткива се испира у 2,5% раствору $AgNO_3$. Следећи корак у бојењу подразумева импрегнацију блока у 2,5% раствору $AgNO_3$ током 4 дана у мраку на собној температури. После низа растућих концентрација алкохола (од 60% до 100%), блок ткива се калупи у парафину. Блокови ткива третирани по Голци процедури, су сечени на Реихарт микротому на 100-120 микрона и монтирани на плочице са Депекс (DPX) завршном препаратацијом.

Светлосна микроскопија обављена је на Leica DMLB 2 микроскопу. Цртежи неурона направљени су на бинокуларној камери луциди истог микроскопа. Поред квалитативних истраживања Голци серије начињена су и квантитативна испитивања nucleus accumbens-a. Квантитативно су испитивани: максимални дијаметар неурона (D_{max}), минимални дијаметар неурона (D_{min}), укупна дужина дендрита (ТДЛ). ТДЛ је тотална дендритска дужина, односно збир дужина свих дендритских наставака једног неурона у микронима. Коришћењем параметара, D_{max} и D_{min} и на основу формуле $(D_{max} \times D_{min}^2) \times \pi/6$, добили смо запремину тела ћелије. НС је број неуронских сегмената по неурону. Подаци од П1 па надаље се односе на Шолову анализу. Када од центра ћелијског тела опишемо концентричне кружнице на подједнакој удаљености (на 20 μm) до последње

дендритске гране добијамо податке о разгранатости неурона. Анализа даје број пресечених дендритских сегмената од стране сваке концентричне кружнице. П1 је број пресека на 20 μm , П2 на 40 μm од центра ћелијског тела итд. ¹⁷⁰ (Sholl, DA 1953). Колико ће бити кружница зависи од величине дендритског поља неурона. Будући да смо радили Голци-Кокс бојење на максималним пресецима од 120 микрометра потенцијално је могуће да је ТДЛ била немерљива с обзиром на то да су пројекције дендрита биле ван домашаја равни микроскопа. Али без обзира на то испитивали смо неуроне оба пола укључујући и ово наведено ограничење.

Ради упоређивања густина спина, користили смо бројање спина на секундарним и терцијарним дендритима тако што смо бројали спине у целој дужини дендрита, а онда израчунавали просечну густину на 10 μm . Квантитативна истраживања су изведена помоћу Zeiss Axiovision 3.0.6.програма. Мере се само цели, добро импрегнисани неурони без сумњивих артефаката.

НИСЛ – ТЕХНИКА

За метод по Нисл-у, парафински блокови се секу на ткивне исечке дебљине 8-10 μm , затим се препарати депарафинишу применом ксилола и сукцесивном изменом раствора алкохола доведу се до најблажег раствора (100% , 96%, 70%, 20%). Овакви препарати боје се у 1% воденом раствору Крезил-виолета до 60 мин. Након испирања и диференцијације кроз алкохолне растворе, којима је додата сирћетна киселина, примене ксилола и прекривања ДПХ-ом, препарати се покривају покровном љуспицом. Посматрањем препарата бојених Нисл

– техником, могуће је диференцирати једро од околних структура, одредити величину и границу једра, извршити цитоархитектонску диференцијацију унутар једра, одредити облик и величину ћелија. Техника показује тело, једро, једарце и Нислово телашце.

ИМУНОХИСТОХЕМИЈА

Парафински блокови се секу на ткивне исечке дебљине 3-5 μm , затим се препарати депарафинишу применом ксилола и сукцесивном изменом алкохола доводе до најблажег раствора (100%, 96%, 70%).

Депарафинисани препарати се обрађују раствором ретривал антигена, тј. примењује се техника којом се разоткривају епитопи који се након имунохистохемијског бојења могу детектовати. Потом се препарати испирају ПБС-ом (фосфатно-пуферизованим раствор Na_2HPO_4 и KH_2PO_4) чији је $\text{pH}=7,2$. Даља процедура подразумева примену 3%-ог хидрогена у циљу блокирања ендogene пероксидазе и поновно испирање ПБС-ом.

За имунохистохемијско бојење користимо примарно моноклонско анти-хумано мишје антитело које се везује на неуротрансмитере садржане у соми или наставцима неурона. Након укапавања примарног антитела, препарати стоје 60 минута у воденом купатилу, а потом се испирају ПБС-ом. За даљу процедуру користимо секундарно бионтинисано анти-мишје антитело, стрептавидин-ХРП (хорсерадисх перокидазе) и ДАБ (3,3 – диаминобензидине), који се сукцесивно наносе на препарате, који се после примене сваке од наведених супстанци, испирају у ПБС-у. После ових поступака, препарати се испирају дестилованом водом, боје раствором хематоксилина и поново

испирају водом. Даља процедура подразумева дехидратацију препарата растућим концентрацијама алкохола (70%-им, 96%-им и 100 % алкохол). После низа растућих концентрација алкохола, класичне дехидратације (просветљавање) препарата ксилолом, препарати се прекривају ДПХ-ом и покровном љуспицом.

Компарација неурона вршила се по типовима неурона пратећи дате параметре у различитим деловима nucleus accumbens и септалног региона. .

Цртежи неурона прављени су на бинокуларној камери луциди истог микроскопа, затим се скенирају, дигитализују и на крају обраде у програмима Adobe Photoshop 7. 0 и Zeiss Axiovision 3. 0. 6.

Методологија имунохистохемијског бојења узорка ткива фиксираних у формалину и укалупљених у парафин

Ткиво је 24 часа фиксирано у 4%-тном неутралном, пуферизованом формалдехиду и калупљено у парафин. Резови дебљине 4-5 μm , су монтирани на посебне високо адхерентне плочице *SuperFrost*[®] и сушени на температури од 56°C у току 1 сата. За детекцију *ER* и *PR* рецептора примењена су моноклонска хумана антитела (*DAKO, Denmark*) и високо сензитивна, специфична стрептавидин-биотин имунохистохемијска метода (*LSAB+ / HRP, DAKO, Denmark*), у којој је стрептавидин обележен пероксидазом, а као хромоген је коришћен 3,3-диаминобензидин. У току бојења, истовремено су тестирани и познати негативни и позитивни ткивни узорци, а један ткивни пресек из испитиваног парафинског калупа, тестиран је реагенсом који је замењивао примарно антиестрогенско и антипрогестеронско антитело.

Процедура је подразумевала поступке демаскирања антигена, блокирања ендogene пероксидазе, инкубирања препарата са примарним антисерумом и поступак извођења *IHC* методе *LSAB+ /HRP*. Након депарафинизације и рехидрације ткивних пресека вршено је демаскирање антигена одговарајућим поступцима. Формалдехид у току фиксације, као и парафин у току калупљења, изазивају конфигурацијске промене протеина у ткиву формирањем интермолекуларних веза. Дуготрајна формалинска фиксација може да маскира антигене и умањи ефекат специфичног бојења. Стога се поступком демаскирања антигена постиже обнављање примарне конфигурације антигена, уклањањем нежељених интермолекуларних веза. Демаскирање антигена вршило се високом температуром у микроталасној пећници *Molunex Compact*, у 0,1М цитратном пуферу, рН 6,0, на 800W, у трајању од 21 минут. Након демаскирања антигена је уследило блокирање ендogene пероксидазе, 3% воденим раствором H_2O_2 у трајању од 10 минута, а затим је наношено примарно антитело, са инкубацијом од 1h на собној температури, у влажној комори.

DAKO LSAB+ kit, у коме је стрептавидин обележен пероксидазом (*HRP*) или алкалном фосфатазом (*AP*), базира се на обележеној стрептавидин биотин (*SAB*) методи, али користи високо рафинирану авидин-биотин комплексну тростепену технику, у којој биотинизирано секундарно антитело реагује са неколико стрептавидинских молекула коњугованих пероксидазом. Ради се о екстремно осетљивој и прилагодљивој *IHC* методи, која је у поређењу са *ABC* методом сензитивнија чак 8 пута. С обзиром да се у киту налази појачан систем стварања сигнала за детекцију антигена присутних у ниским

концентрацијама, тј. систем који омогућава повећање интензитета бојења као компензацију за низак титар примарног антитела, оптимално разблажење примарног антитела је до 20 пута веће него у класичној пероксидаза-антипероксидаза (*PAP*) техници, тј. неколико пута веће него у класичној *ABC* или *SAB* техници.

Поступак извођења *LSAB+/HRP* састоји се у инкубирању, прво са биотинизираним везујућим антителом, а затим са стрептавидином обележеним пероксидазом. Поступак се завршава инкубацијом пресека у мешавини супстрат-хромогена (H_2O_2 и *3-amino-9-ethyl-karbazol* у *N,N*-диметилформамиду; *AEC+ Substrate-Chromogen kit*, *Cat. No. K3469, DAKO-Denmark*), 5 минута на собној температури.

Као општи растварач антисерума и средство за испирање између различитих корака у току имунохистохемијске процедуре бојења коришћен је 0,1М фосфатни пуфер рН 7,4. На крају исечци су бојени *Mayer*-овим хематоксилином.

СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Подаци ће бити анализирани коришћењем статистичког програма СПСС верзија 13. Пре статистичке обраде података, прво ће се испитати правилност расподеле добијених вредности (величина узорка одређује који ћемо тест користити за ту проверу). Уколико вредности буду имале правилну расподелу користићемо параметарски Студентов *t* тест. Резултати експеримента ће се изражавати као вредност \pm стандардна девијација (СД). Статистички значајна разлика у добијеним вредностима између група износи $p < 0,05$, док је статистички веома значајна разлика када је $p < 0,01$.

ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ

Бројне важне улоге *nucleusa accumbens*, кључне структуре у болестима зависности, истичу значај бољег познавања његове неуралне морфологије. Разумљиво је повећано интересовање за *nucleus accumbens* и септални регион у науци и клиничкој пракси због пораста броја зависника од опоидних дрога. Оно што знамо о морфологији и цитоархитектоници ових структура, највећим делом је базирано на истраживању мозга пацова, где налазимо детаљан опис њихових веза и неурохемије ових структура. Необично мали број радова везаних за грађу ових једара код човека, главни је разлог за наше истраживање и излагање наших резултата добијених на хуманом материјалу.

Циљеви:

1. Истраживање базичне морфологије неурона *nucleusa accumbens*
2. Субтипизација неурона *nucleusa accumbens*
3. Истраживање карактеристика some - максимални дијаметар неурона (Дмах), минимални дијаметар неурона (Дмин), запремина some (V) , карактеристика дендрита – тотална дендритска дужина (ТДЛ) и карактеристика аксона.
4. Одлике дендрита, дендритске арборизације, организације, рамификације, присуство спине и типови спина
5. Компаративне одлике неуронске морфологије у кори и сржи *nucleusa accumbens*
6. Полне разлике (секс диморфизам) неурона средње величине са спинама (Medium Spiny Neuron)

РЕЗУЛТАТИ

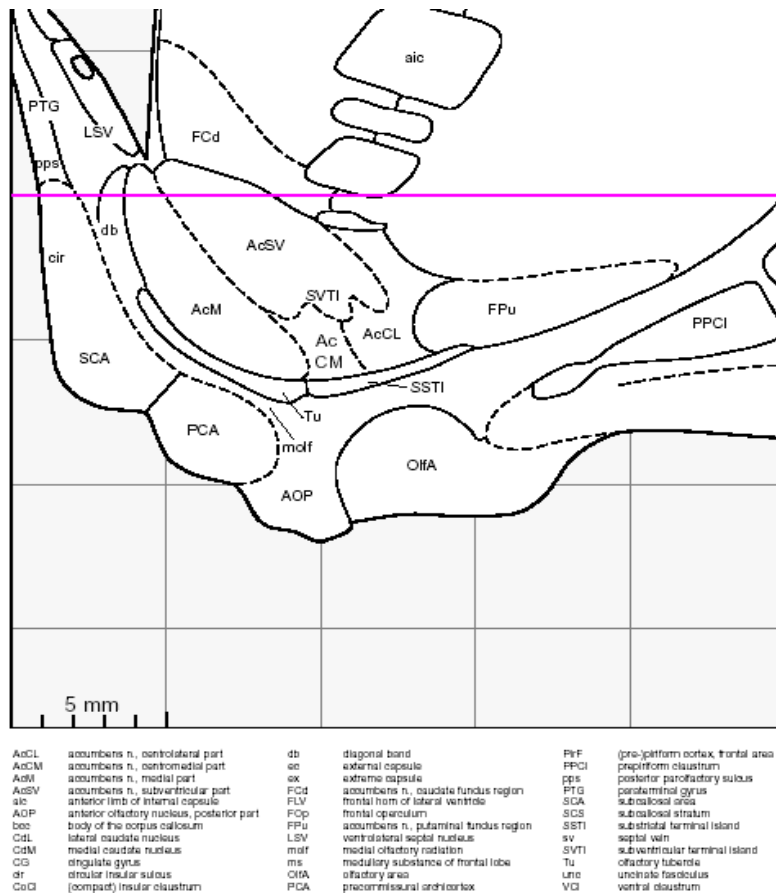
МАКРОМОРФОЛОГИЈА

Макроморфологија предела коме припада *Nc. accumbens* није довољно јасна, дорзална страна ове прелазне зоне и између септума и стријатума је окренута према *septum pellucidum* и бочној комори, *ventriculus lateralis*. Остале границе: латерална, вентрална, рострална, каудална и медијална су често испреплетане са суседним структурама, са септумом и хипоталамусом. Готово је немогуће макроскопски одвојити их, те је неопходна микроскопска диференцијација.

ЦИТОАРХИТЕКТОНИКА *NC. ACCUMBENSA*

На основу радова *Mai-ja, Paxinosa* и сарадника¹⁷¹, *Nc. accumbens* је смештен у вентралном стријатуму, заједно са *Nc. fundus striati*, *Nc. "insula terminalis"* (тзв. терминална острва) и *pedunculima Nc. lentiformisa*. *Nc. accumbens* је на основу ових радова подељен на централни, медијални и субвентрикуларни део.

Централни део је подељен на центромедијални и центролатерални.¹⁷¹ Оваква подела, на љуску или "shell" и срж или "core", представља анатомски ексклузивитет и присутна је готово у свим радовима .



Mai JK, Assheur J, Paxinos G Atlas of the Human Brain, Academic press San Diego 1998¹⁷¹

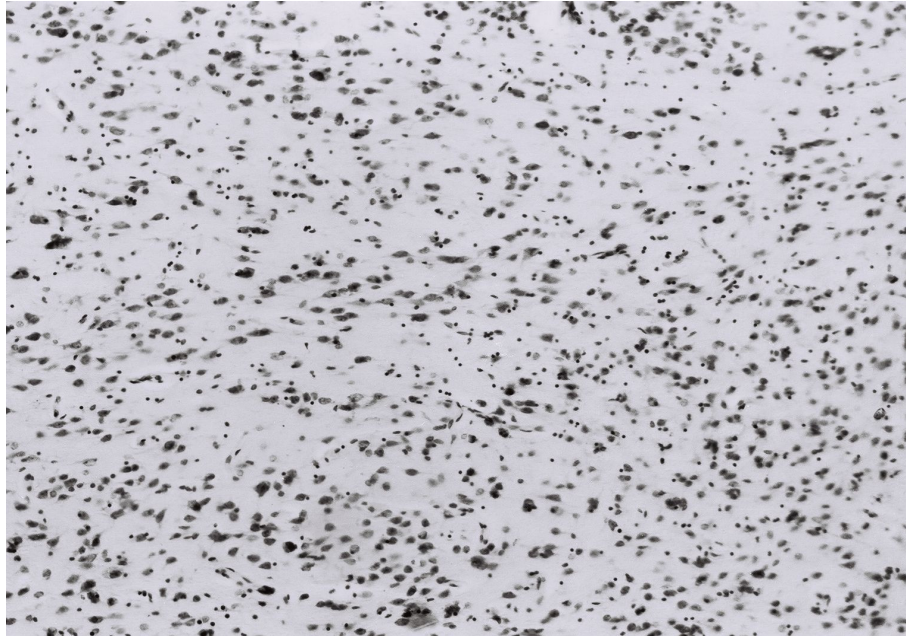
На основу rezultata добијених имунохистохемијским бојењима, у *Nc. accumbens*¹⁷² пацова, поред љуске и сржи описан је и рострални пол, као трећа подтериторија овог једра, на основу специфичних веза које ове подтериторије остварују са продуженим амигдалама, вентро-палидалним системом и префронталним кортексом. Оваква подела код пацова, није дала сличне резултате на истраживањима хуманог мозга. Напротив, упоредним истраживањима мозга примата као и пацова, Мередит и сарадници¹⁷³ су поделили *Nc. accumbens* на два дела. Први део је љуска "shell" у облику српа, која

лежи медијално, вентрално и латерално и срж, "core" која је опасана љуском. Ова подела се види јасно имунохистохемијски калбидином где се љуска слабије боји од сржи. Мада су нађене варијације у оквиру љуске, у оквиру медио-латералне интерспецифичне реактивности. Поред калбиндина, холинергичке и адренергичке неуронске везе са осталим деловима ЦНС-а, јасно раздвајају *Nc. accumbens* на срж и љуску¹⁷⁴.

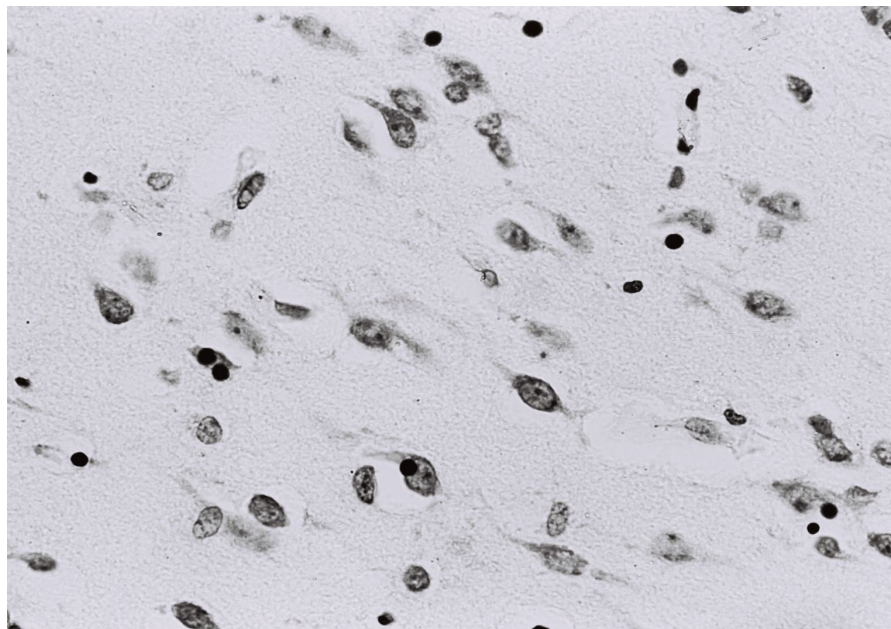
Колико је ова зона занимљива за морфолошко истраживање показују радови Лауера и Хеинсена¹⁷⁵ који су "терминална острва" као део вентралног стријатума на основу топографије ћелијске структуре поделили на субпутаминална терминална острва, акумбенсна терминална острва, супракомисурална и олфакторна медијална и латерална терминална острва. Неурохемијски су претпоставили, будући да терминална острва формирају омотач око *Nc. accumbens*, да сва ова терминална острва представљају акумбенсну љуску, "shell".

Без обзира на све дилеме истраживача, стојимо на становишту да је највише подржана хипотеза да се имунохистохемијски и морфолошки може сматрати подела две субтериторије *Nc. accumbens*, "shell" или љуска и "core" или срж.

Једра и цитоплазма неурона средње величине са спинама у пс.ассумбенту-бојење по Nissl-у, увељичање 100 и 400 X



СЛИКА БР. 1



СЛИКА БР 2



СЛИКА БР. 3

Ћелијски миље (millieur) у пс. ассумбенса- бојење по GOLGI COX,
увеличање 100 X

У овом раду смо истраживали морфологију неурона средње величине са спинама пс. ассумбенса-а користећи неколико бојења:

1. морфологију са субтипизацијом, бојење по Golgi Cox-у,
2. морфометрију по Sholl-овој анализи, бојење по Golgi Cox-у,
3. морфолошке разлике неурона средње величине са спинама између сржи (core) и љуске (shell) по Golgi Cox
4. густину и типове спина на неуронима, бојење по Golgi Cox-у,
5. полне разлике неурона средње величине са спинама пс. Ассумбенса, бојење по Golgi Cox-у,
6. морфологију са субтипизацијом, имунохистохемијско бојење на ГАБА-у,

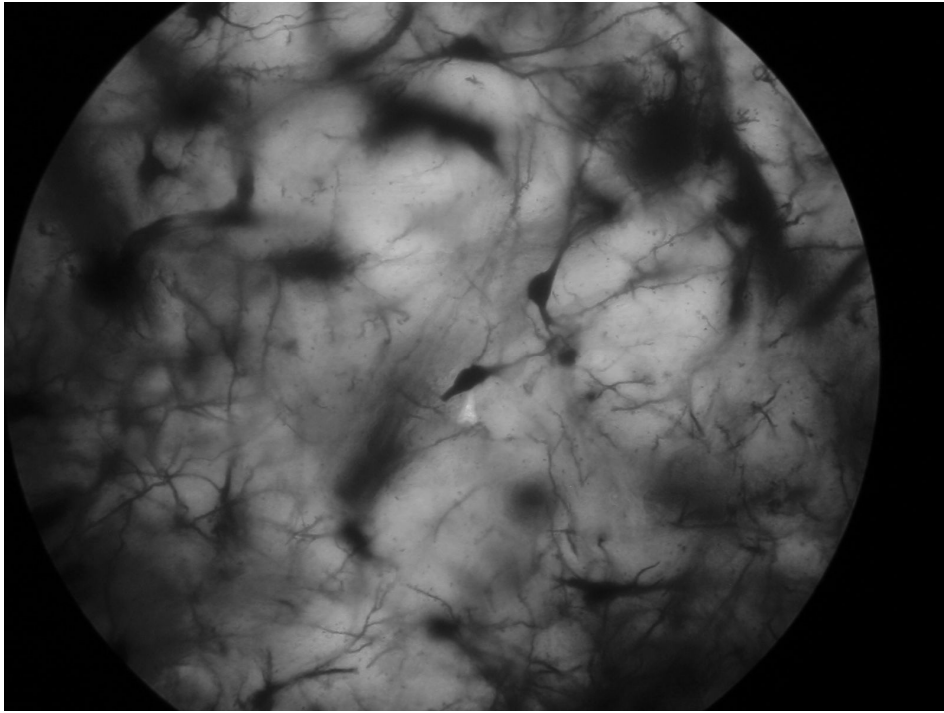
1.2.МОРФОЛОГИЈА СА СУБТИПИЗАЦИЈОМ И МОРФОМЕТРИЈА НЕУРОНА СРЕДЊЕ ВЕЛИЧИНЕ СА СПИНАМА NC. ACCUMBENSA

Дефинисали смо четири различита типа неурона у хуманом nucleusu accumbensu:¹⁷⁶

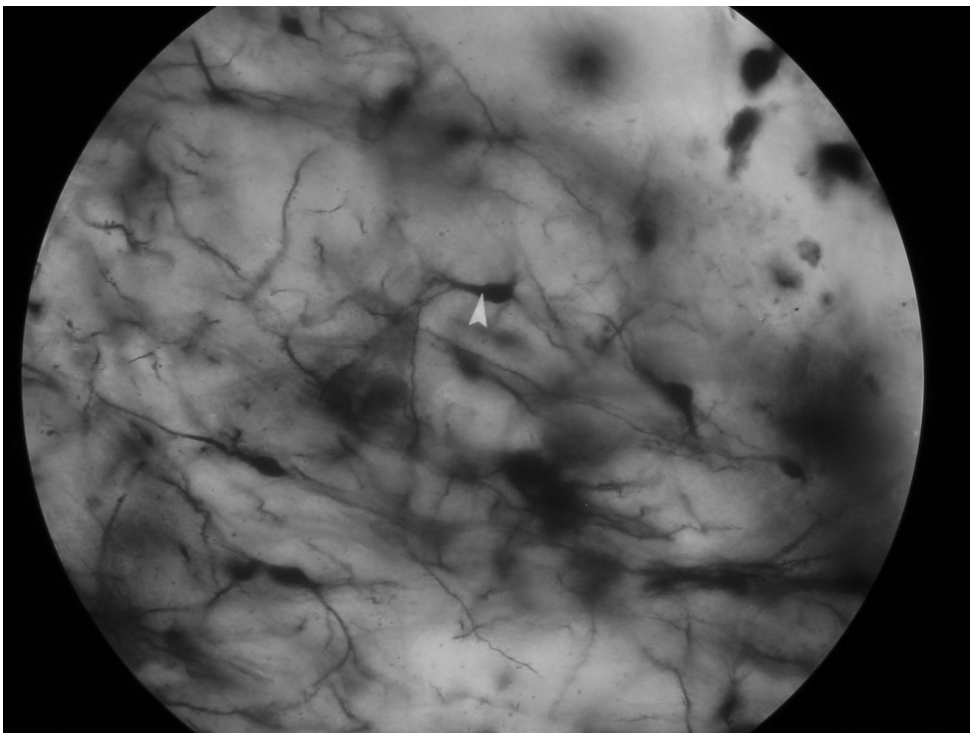
1. тип I фузиформни неурон
2. тип II фузиформни неурон са латералним дендритом
3. тип III пирамидални-like неурон
4. тип IV мултиполарни неурон

Тип I- фузиформни неурони имају издужену сому са два дебела дугачка примарна дендрита која се пружају са супротних полова. Њихови секундарни и терцијални дендрити су дужи и значајно тањи од примарних. На секундарним и терцијалним дендритима је примећена повећана густина сталкастих спина, у односу на примарне и управо је та особина, уз одговарајућу величину соме неурона главна карактеристика неурона средње величине са спинама nucleus accumbens-a. Овај тип неурона је чешћи у периферном делу једра, љусци (shell).

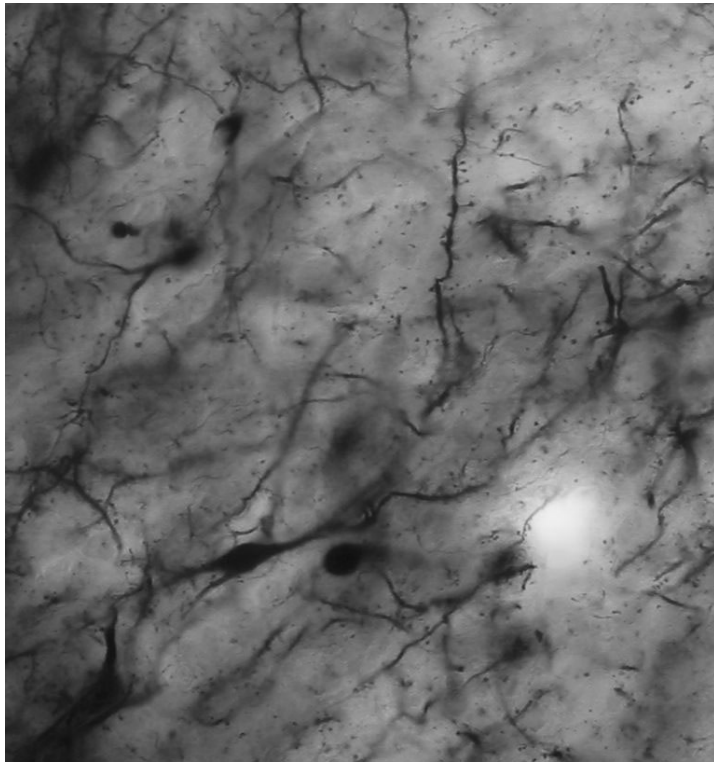
Вредност максималне дужине (Д макс) њихове издужене соме је $22.99 \pm 3.44 \mu\text{m}$ и минималне ширине (Д мин) $9.57 \pm 0.8 \mu\text{m}$. Запремина тела неурона је $\text{Vol-}1101,89 \pm 156,7 \mu\text{m}^3$, а тотална дендритска дужина (ТДЛ) је $283.34 \pm 12.5 \mu\text{m}$.



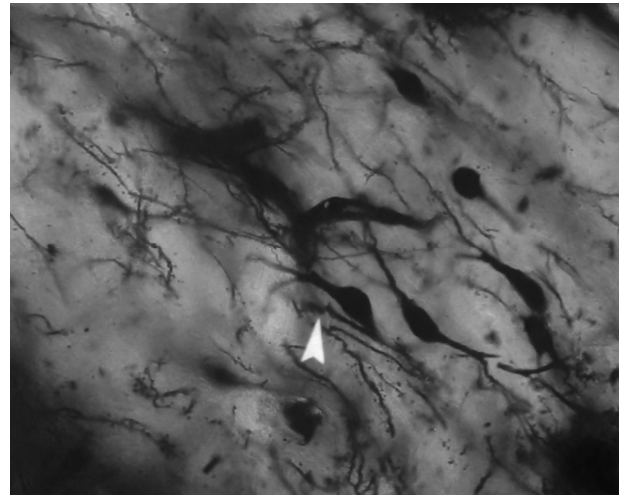
СЛИКА БР. 4



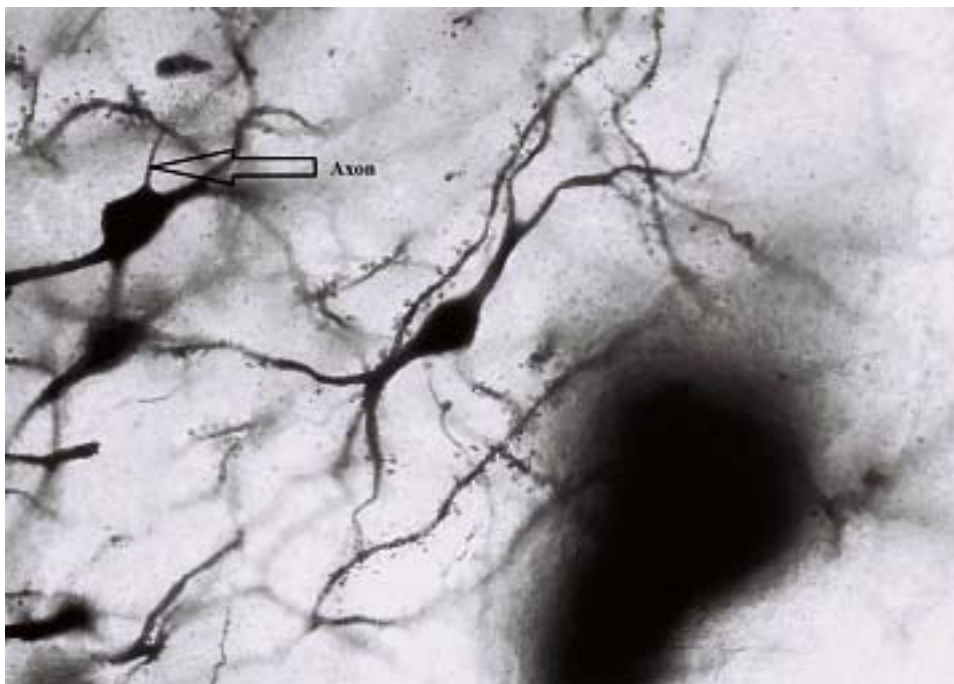
СЛИКА БР. 5



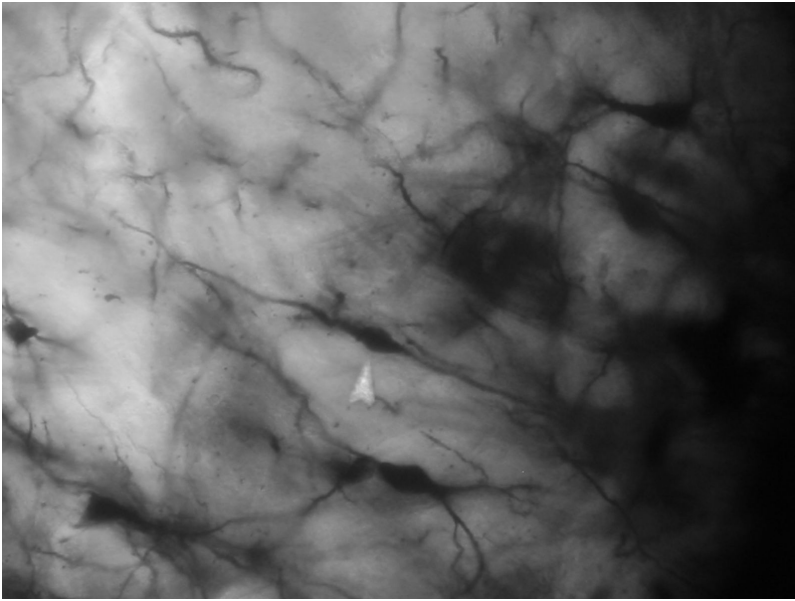
СЛИКА БР. 6



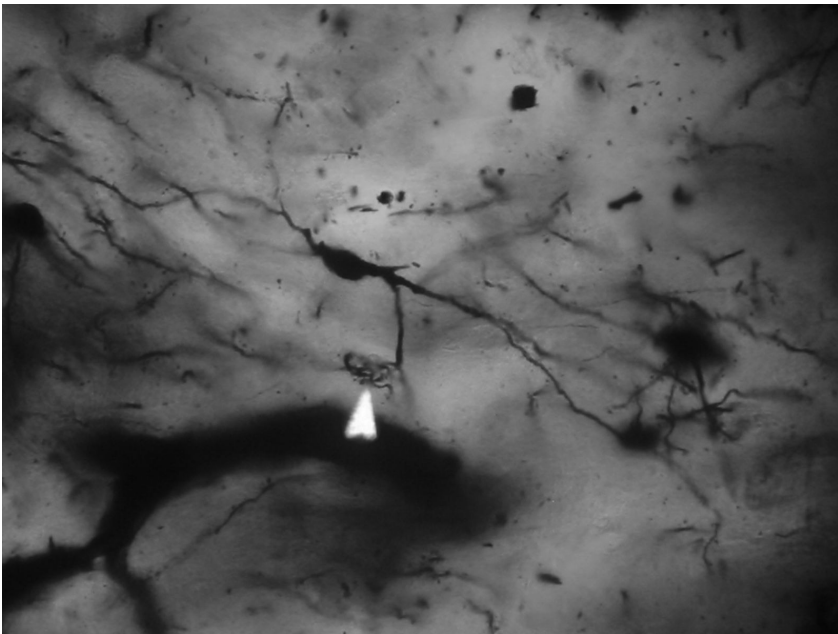
СЛИКА БР. 7



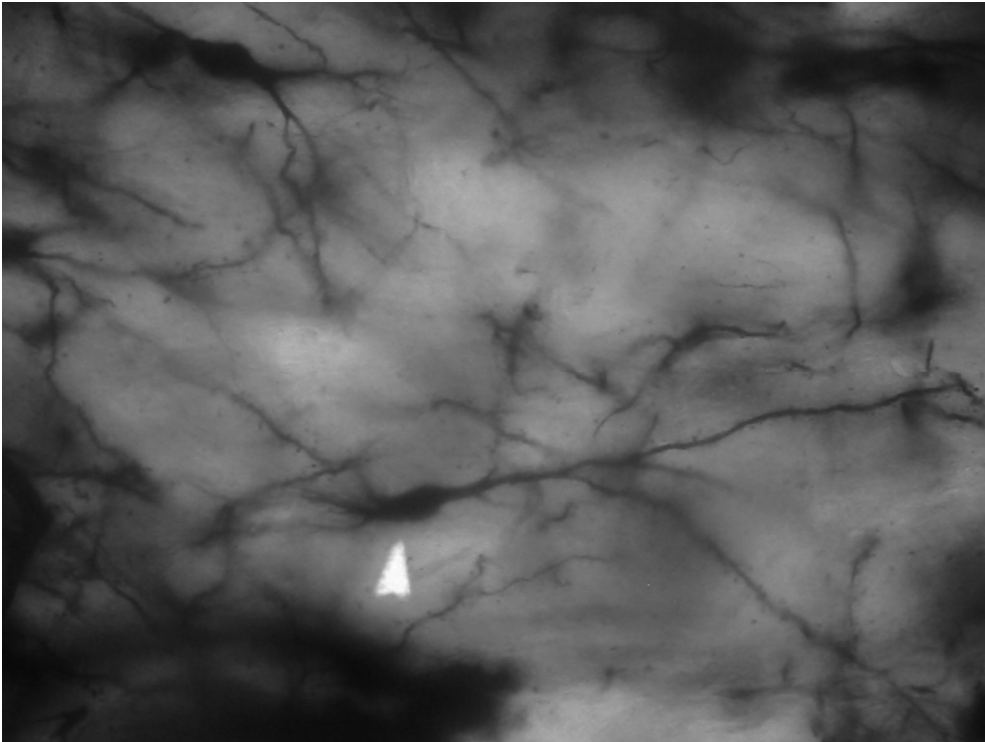
СЛИКА БР. 8



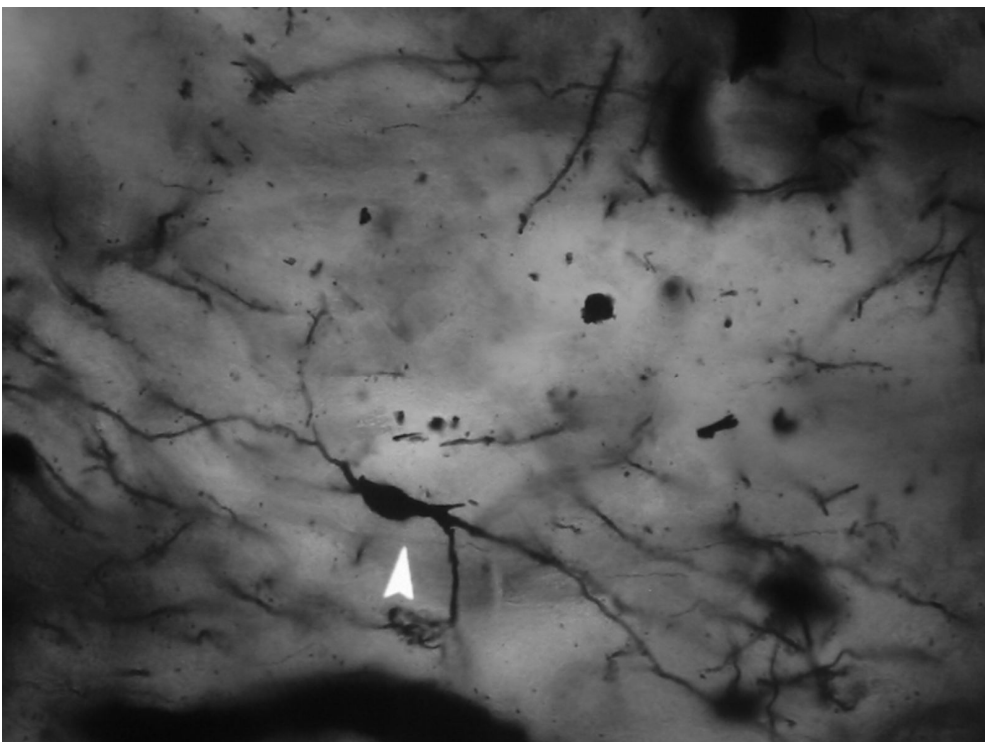
СЛИКА БР. 9



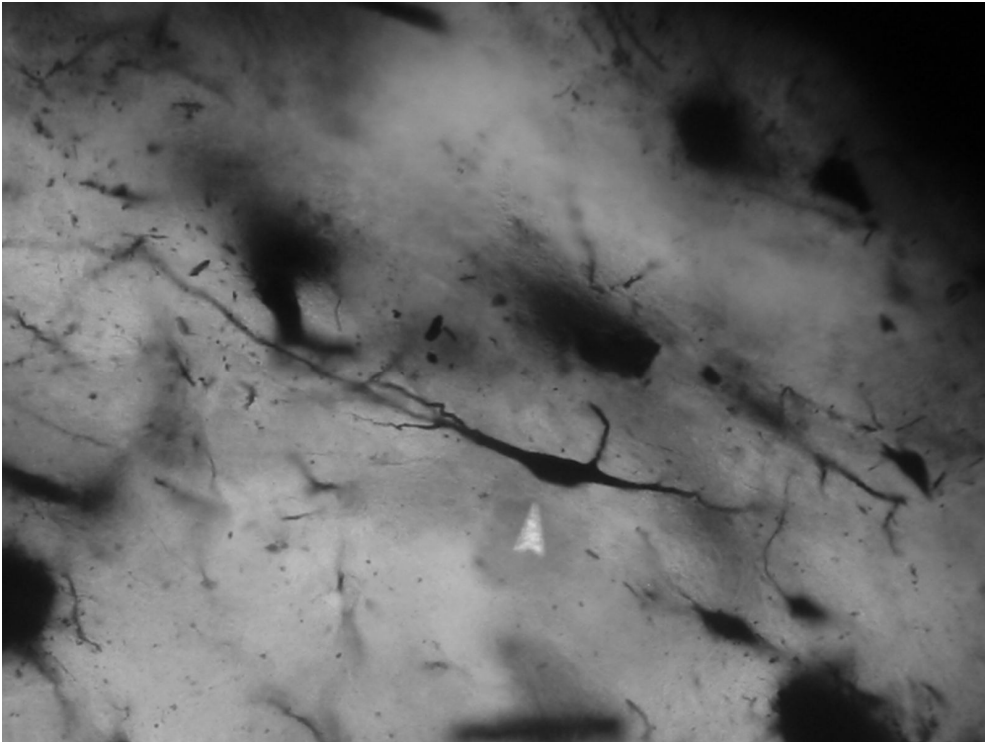
СЛИКА БР. 10



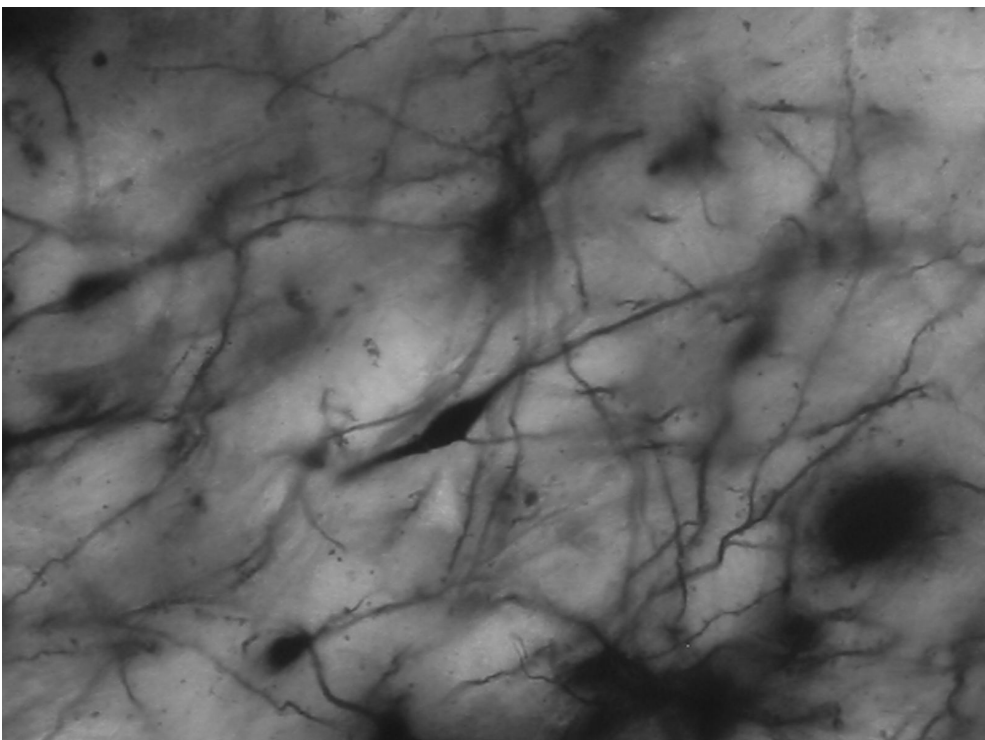
СЛИКА БР. 11



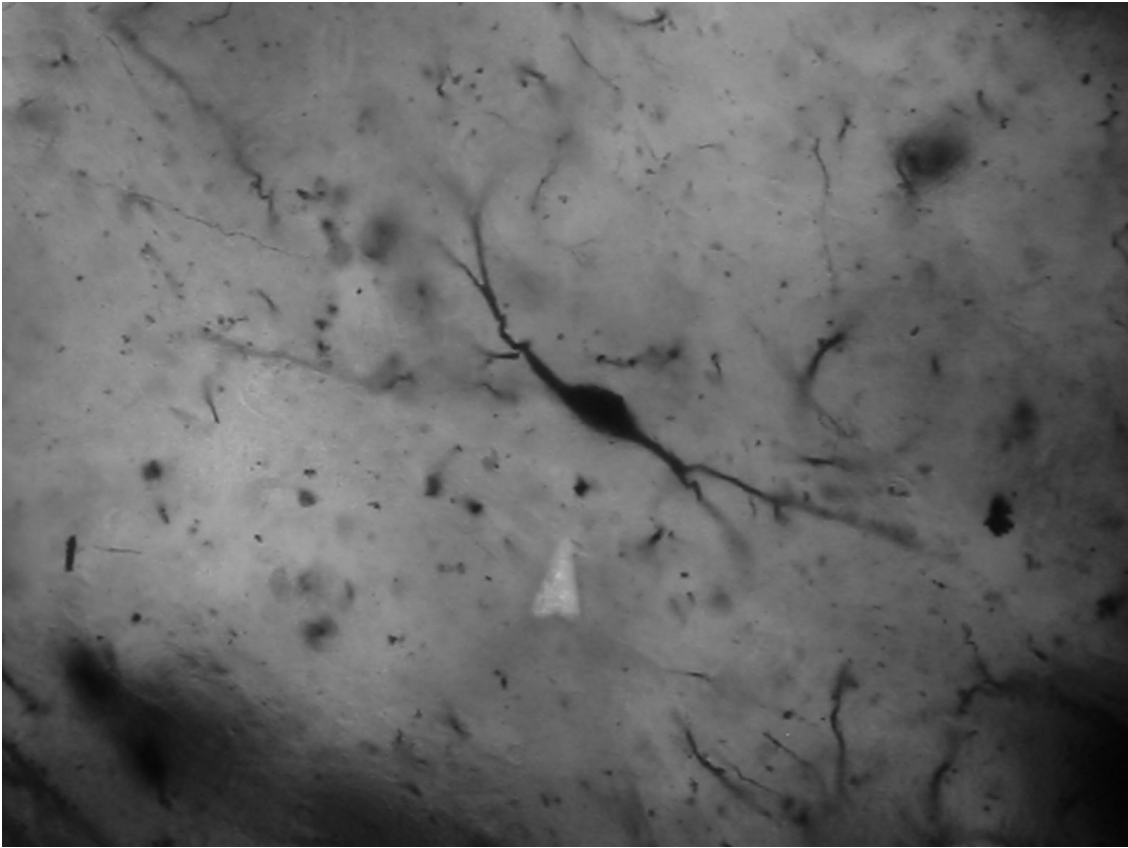
СЛИКА БР. 12



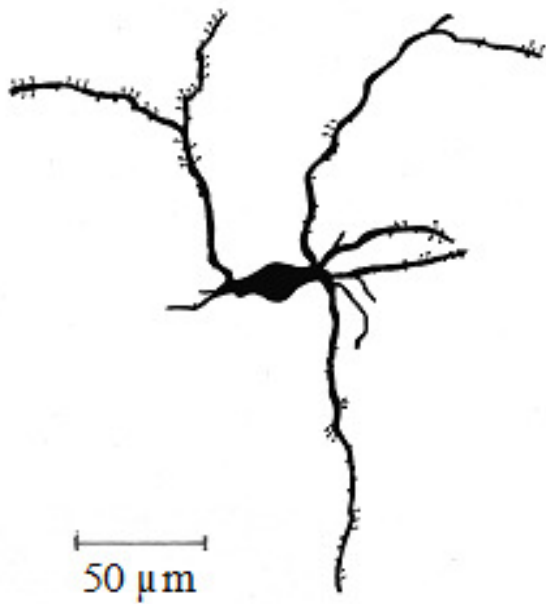
СЛИКА БР. 13



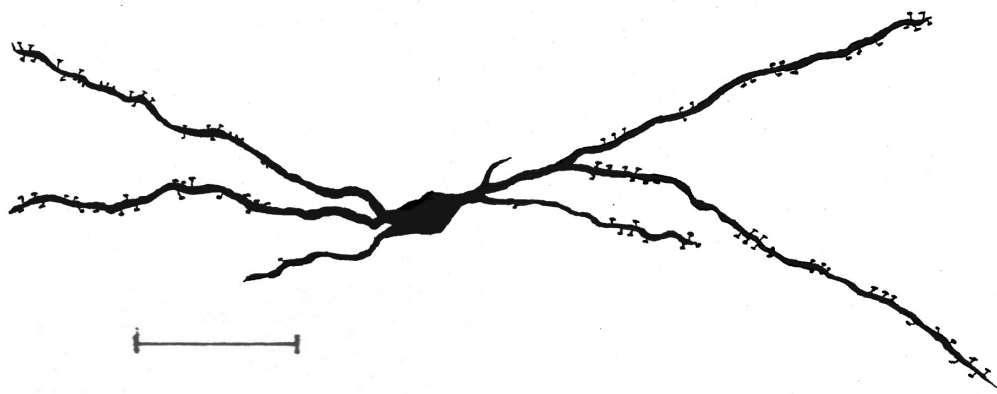
СЛИКА БР. 14



СЛИКА БР. 15



СЛИКА БР. 16



СЛИКА БР. 17



СЛИКА БР. 18

Тип II -фузиформни неурон са латералним дендритом

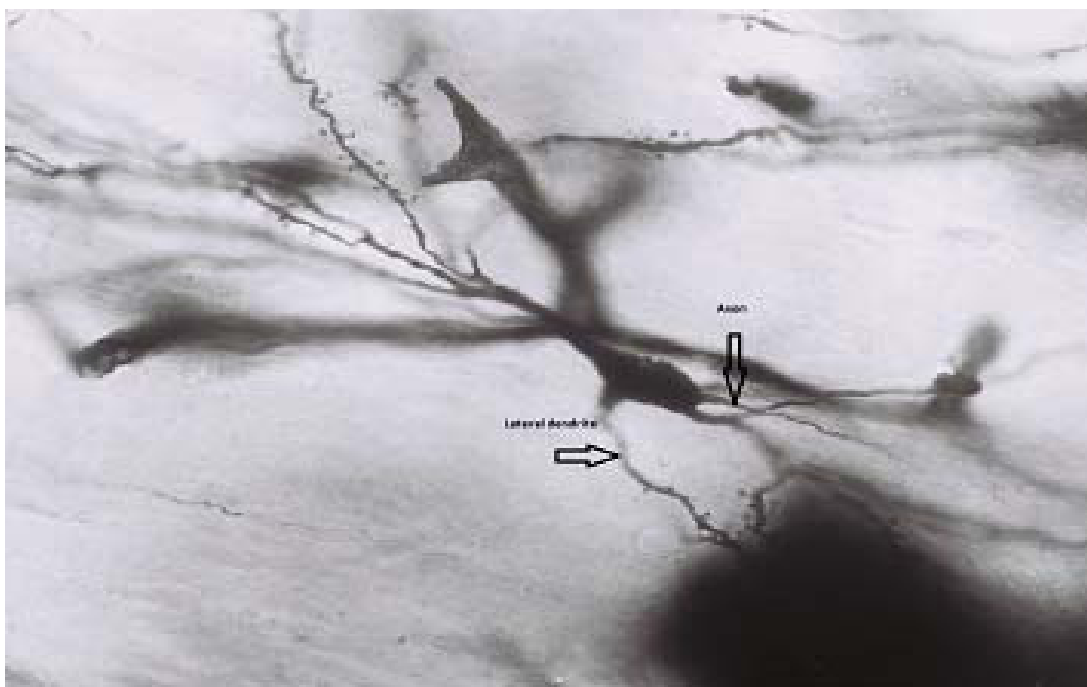
Овај тип је нађен превасходно у љусци (shell) једра. Специфичност овог типа је што са латералне стране перикариона полази латерални дендрит. Овај латерални дендрит полази углавном са средине перикариона под различитим угловима, па смо га назвали фузиформни са латералним дендритом.

Вредност максималне дужине (Д макс) перикариона је 21.43 ± 1.22 , минималне ширине (Д мин) $12.52 \pm 0.76 \mu\text{m}$ са 2-3 примарна дендрита. Запремина тела неурона $1733,32 \pm 198,6 \mu\text{m}^3$ Тотална дендритска дужина (ТДЛ) $290.98 \pm 23.45 \mu\text{m}$.

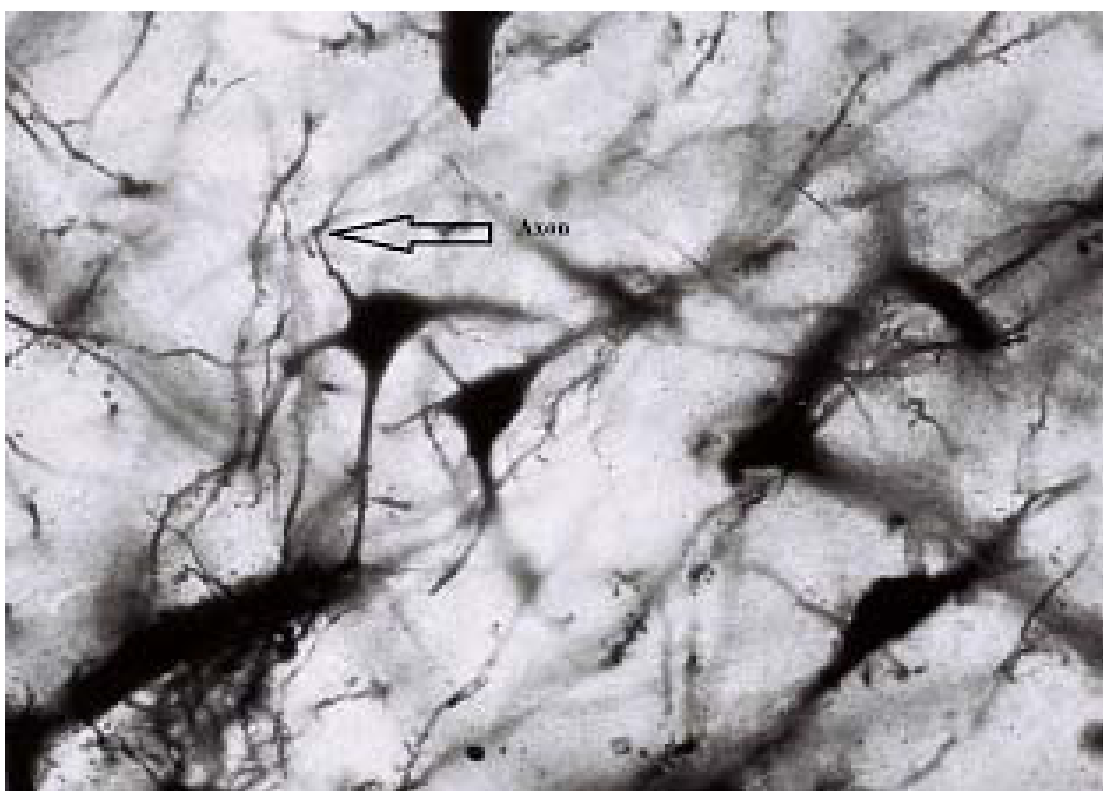
Поштујући сличан образац грађања, као и предходни тип неурона, фузиформни са бочним дендритом, показује своју највећу разлику у односу на фузиформни, тако што се од његове коме, по правилу одваја дебели, примарни, бочни дендрит. Овај примарни дендрит има идентичне особине (дебелу грану са релативно ретким спинама) и врло брзо се рачва у секундарне односно терцијалне дендрите. На секундарним и терцијалним дендритима овог типа се уочава велики број спина различитог изгледа, углавном сталкасте.

Уочене су и сесилне спине само у мањем броју. Карактеристичан начин пружања бочног дендрита је радијално у односу на једро.

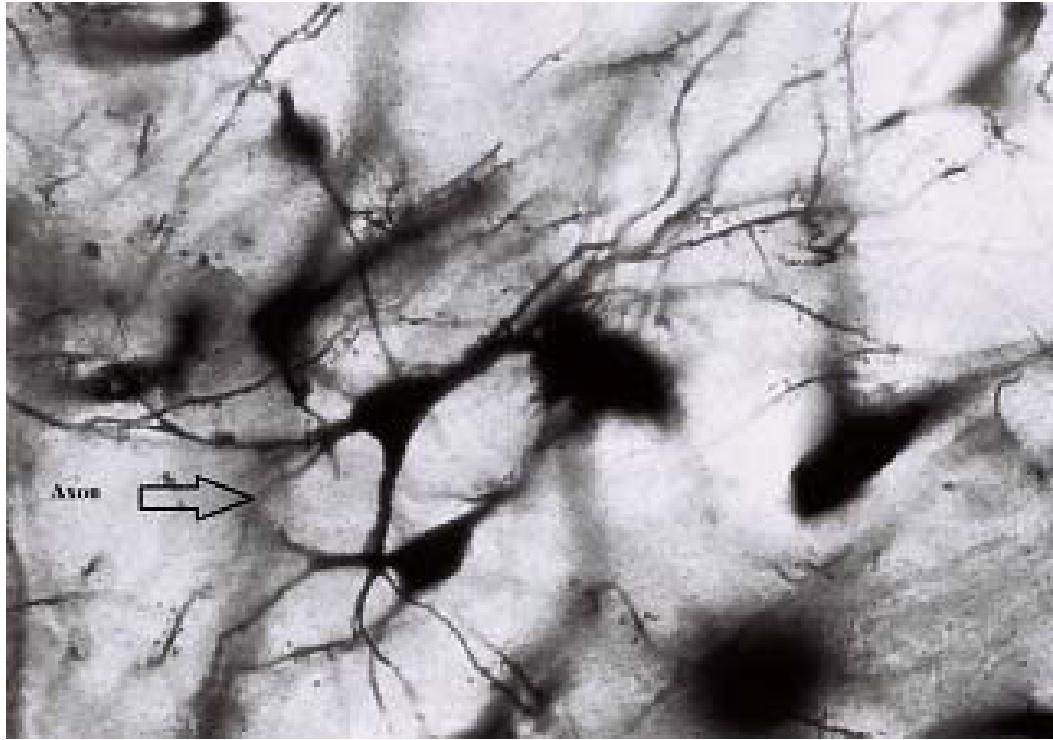
(размере на цртежима су $50 \mu\text{m}$)



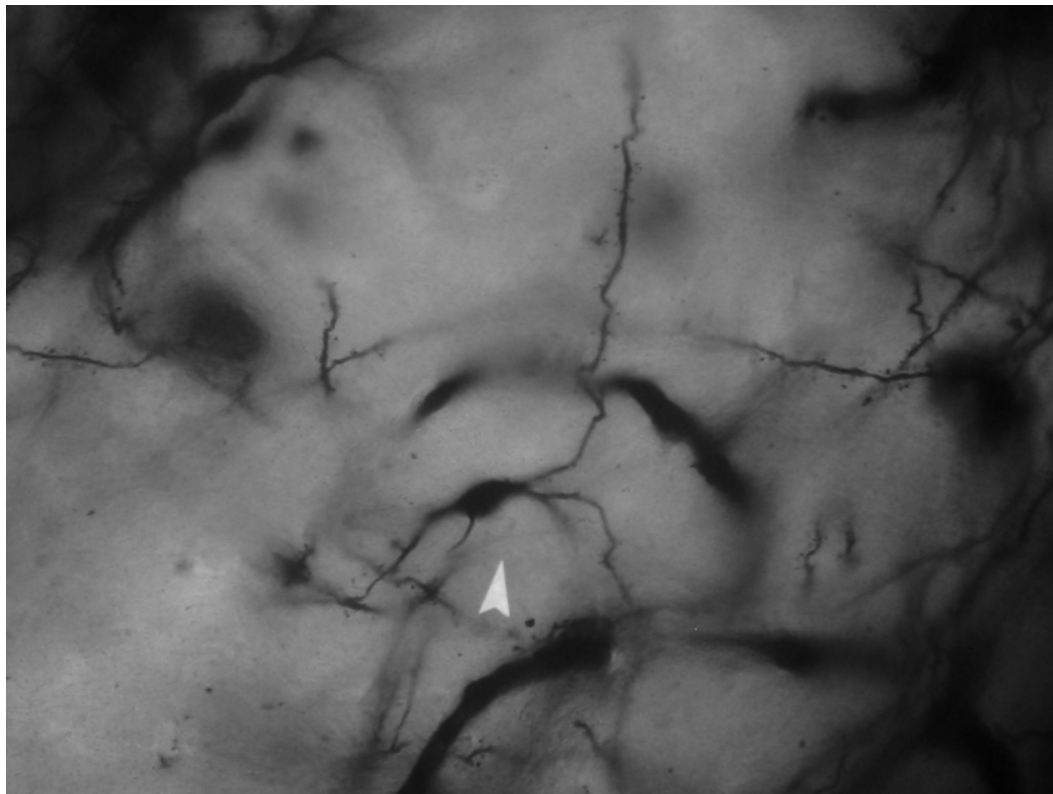
СЛИКА БР. 19



СЛИКА БР. 20



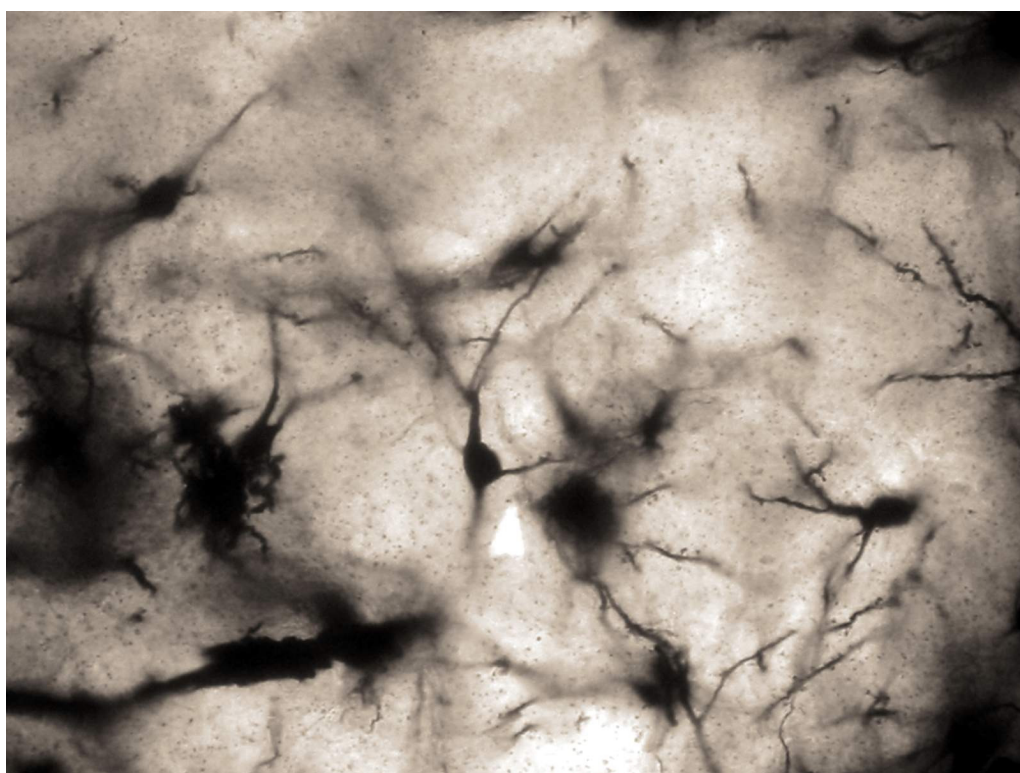
СЛИКА БР. 21



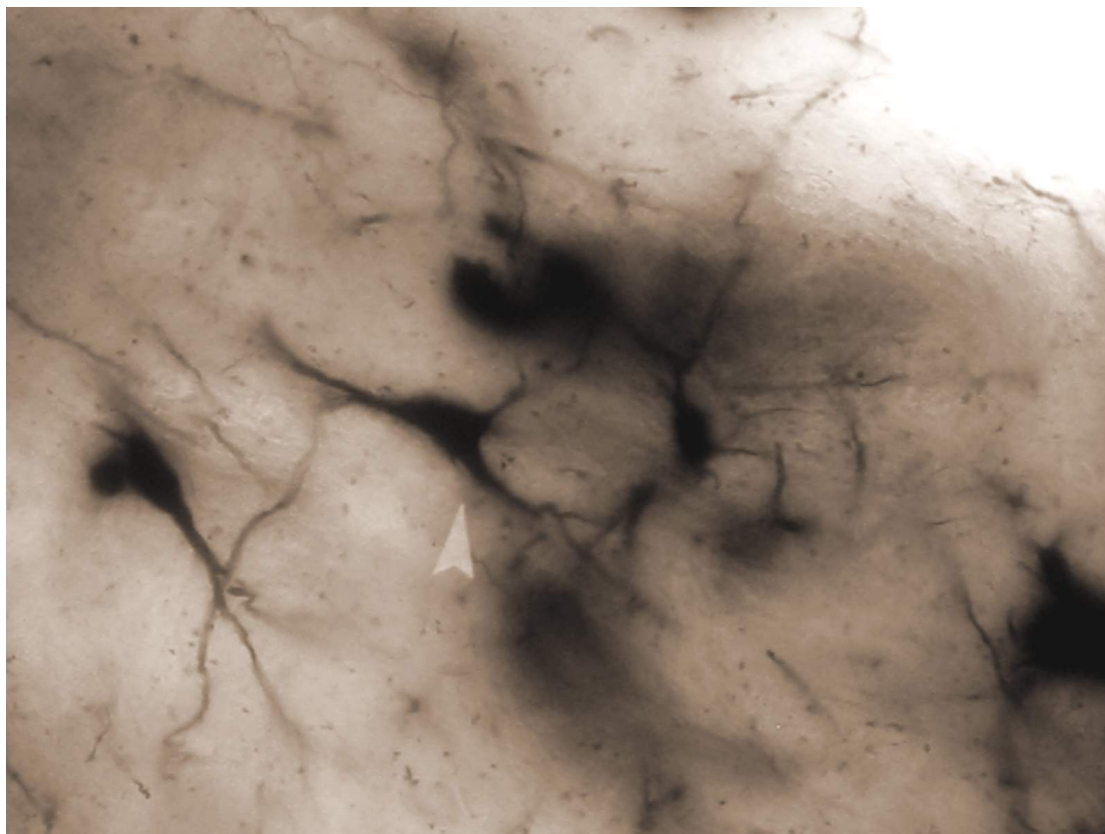
СЛИКА БР. 22



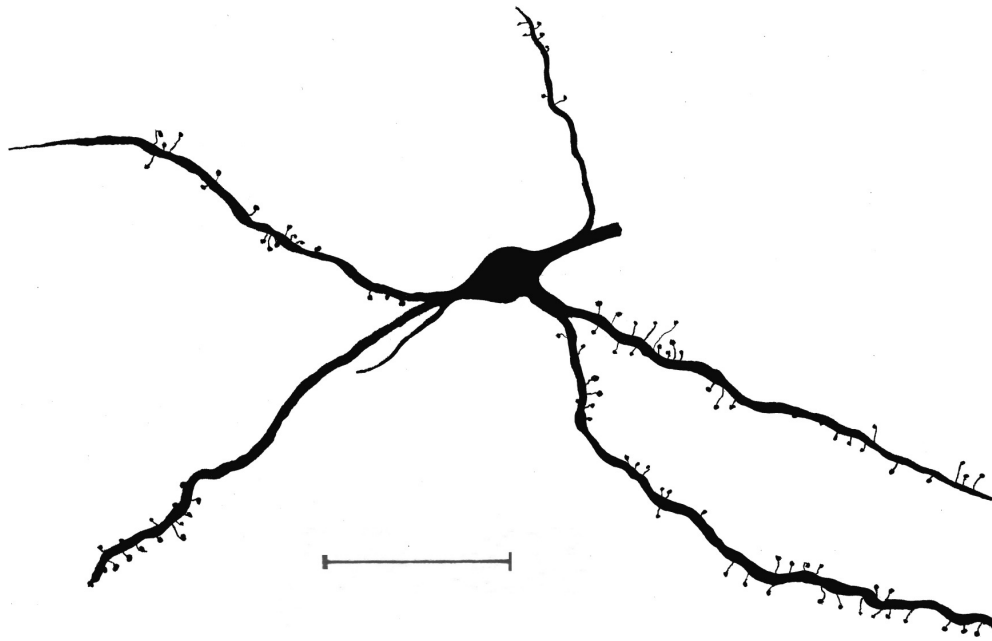
СЛИКА БР. 23



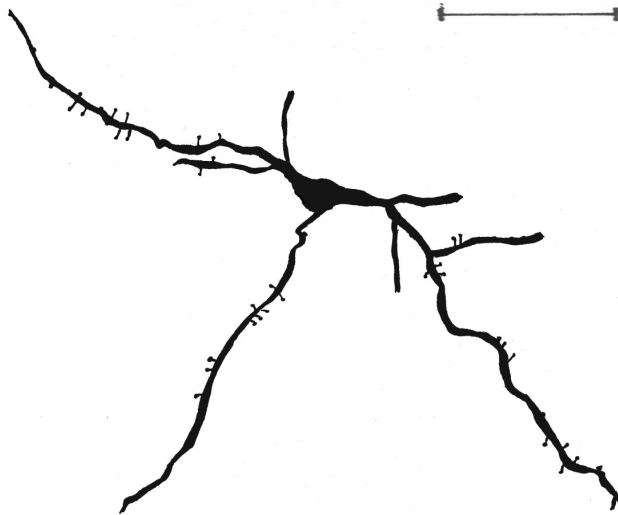
СЛИКА БР. 24



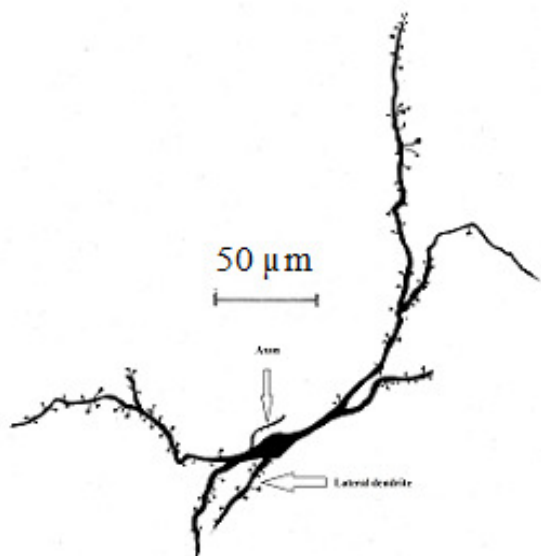
СЛИКА БР. 25



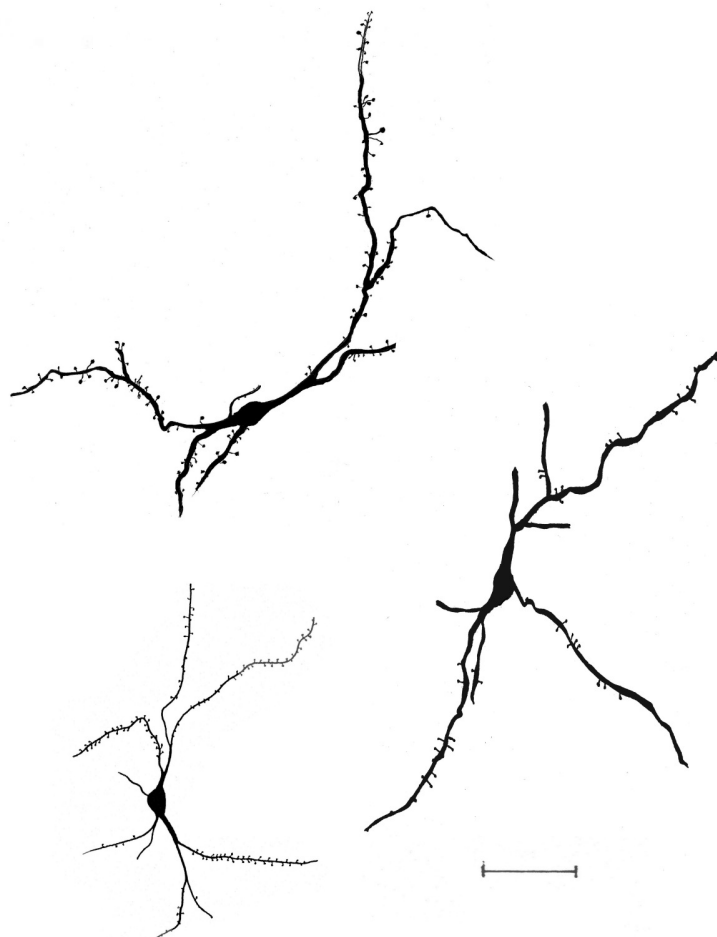
СЛИКА БР. 26



СЛИКА БР. 27



СЛИКА БР. 28



СЛИКА БР. 29

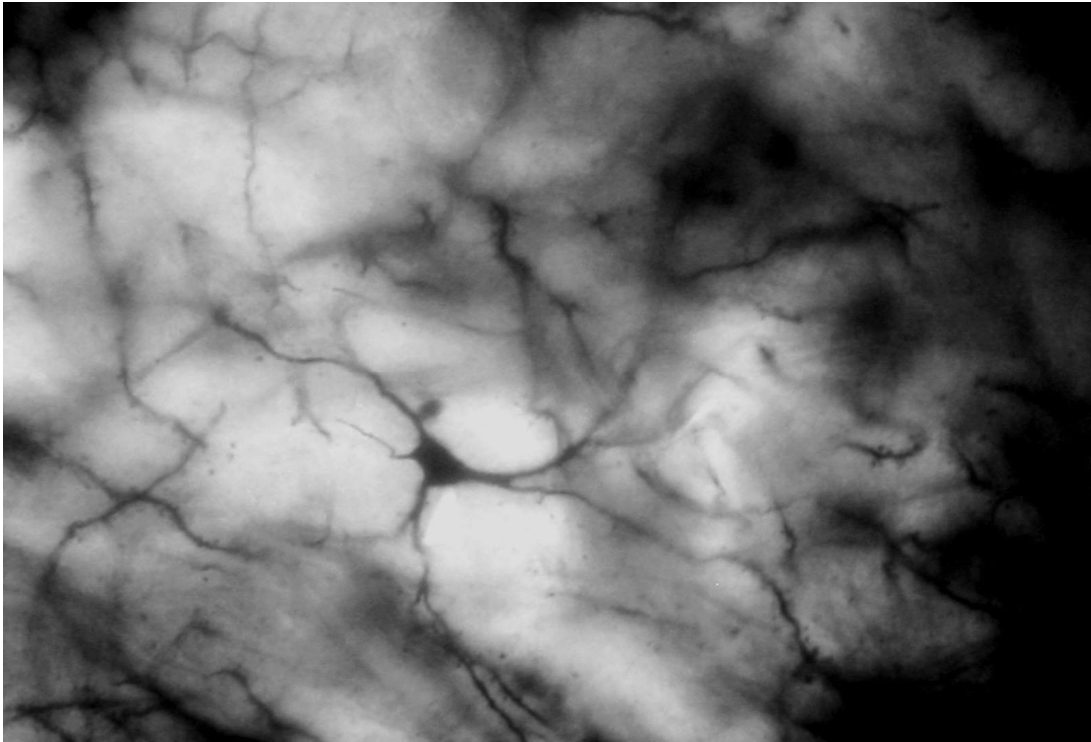
Тип III пирамидални-like неурон

Овај тип неурона има пирамидалну или триангуларну сому, најчешће са три главна примарна дендрита подједнаке дебљине. Регистровани смо у мањем броју крушкасти (пириформни) облик соме неурона. Аксон напушта сому са супротне стране од јаког апикалног дендрита. На примарним дендритима се уочавају ретке спине, што представља карактеристичну особину стријаталних неурона које су углавном сесилног типа. Након тога се примећује снажно грањање секундарних и терцијалних дендрита који се пружају у свим правцима, густо прекривени спинама. Као и код предходних типова и овде уочавамо спине сталкастог типа.

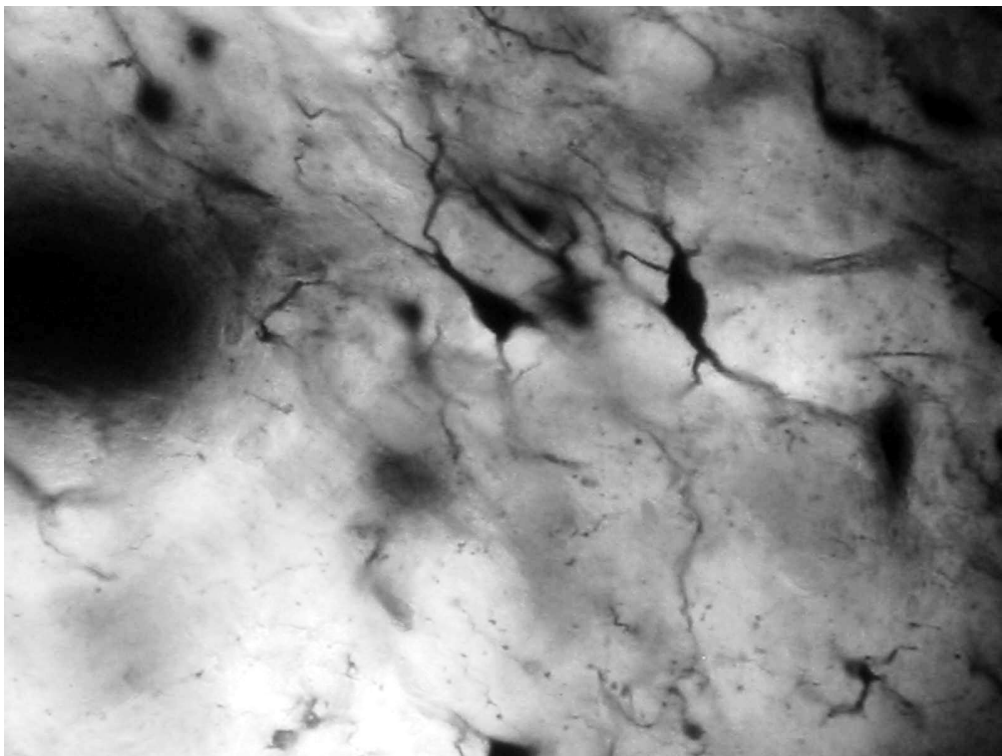
Вредност максималне дужине $D_{\text{макс}} = 21.34 \pm 1.45 \mu\text{m}$, и минималне ширине $D_{\text{мин}} = 15.38 \pm 2.76 \mu\text{m}$, запремина тела неурона је $Vol = 2641.71 \pm 223.4 \mu\text{m}^3$, а тотална дендритска дужина ТДЛ $366.02 \pm 23.5 \mu\text{m}$.

Овај тип неурона је доминантан у сржи (core) једра. Доминира примарно дендритско грањање на апикалном крају неуронског тела. На дендритским крајевима присутно је много протрузија са спиналним кластерима на врху.

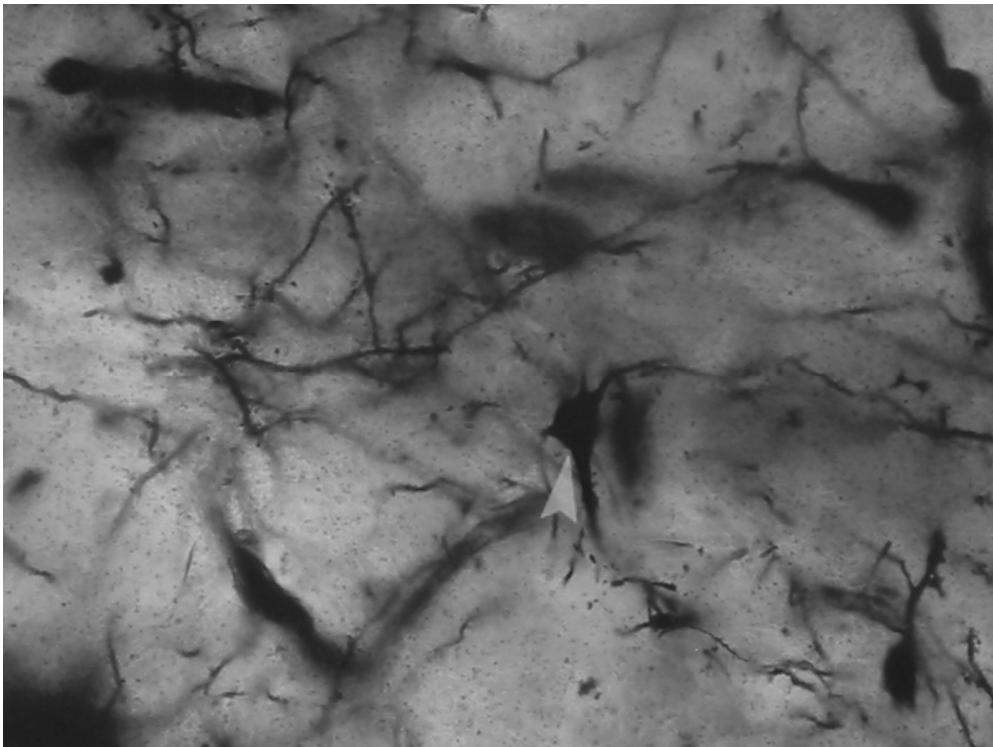
(размере на цртежима су $50 \mu\text{m}$)



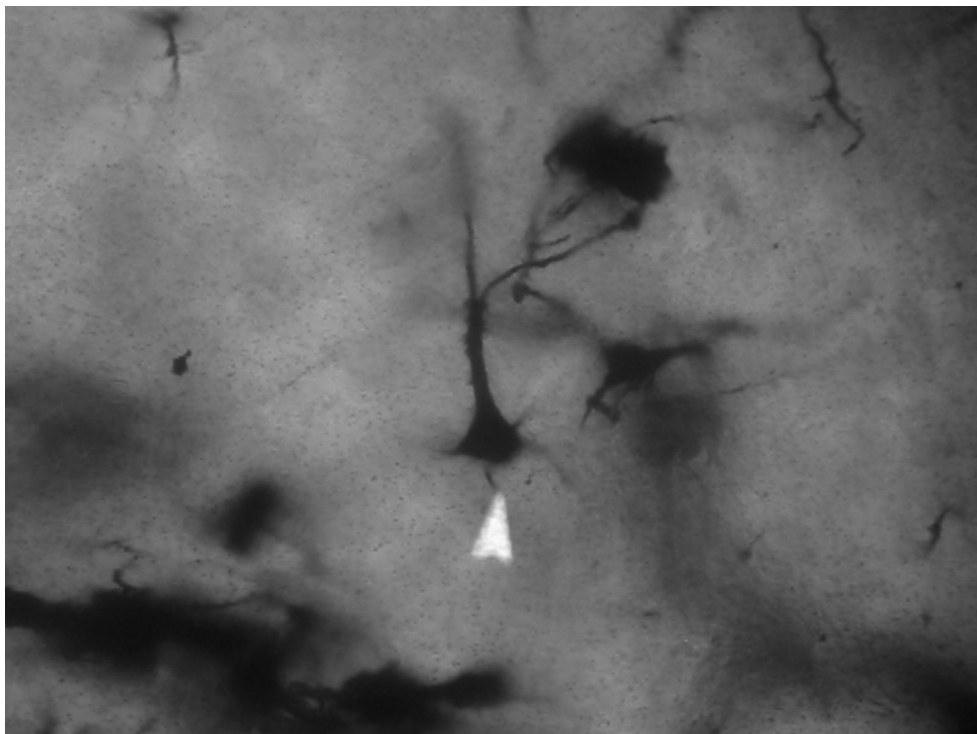
СЛИКА БР. 30



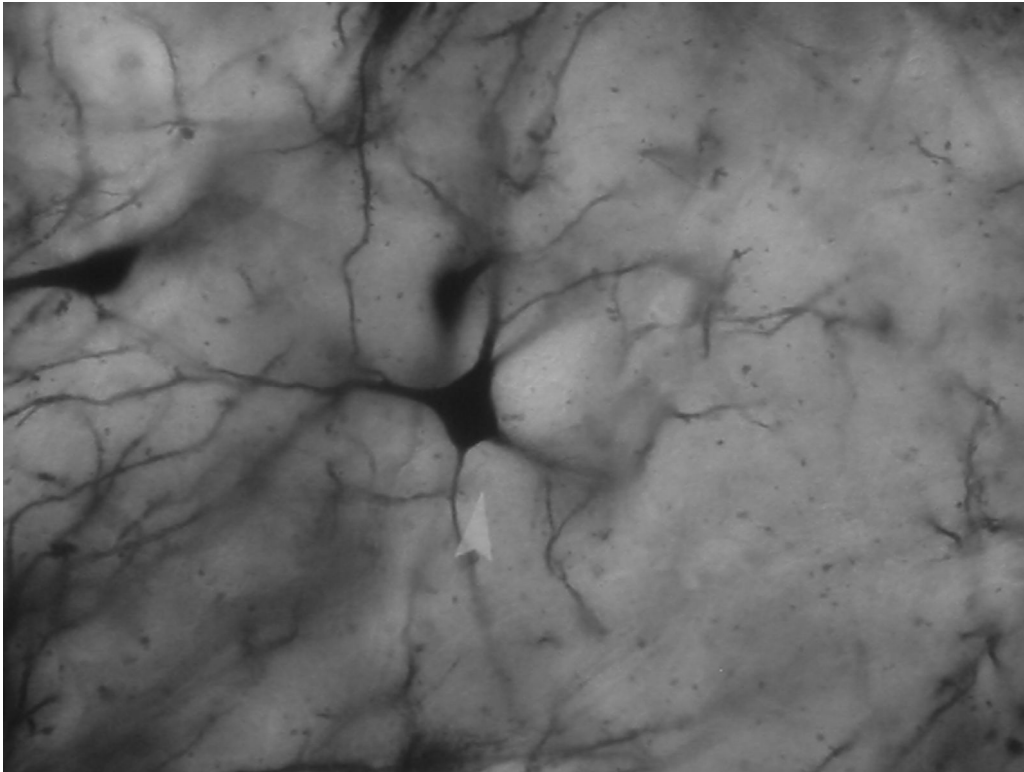
СЛИКА БР. 31



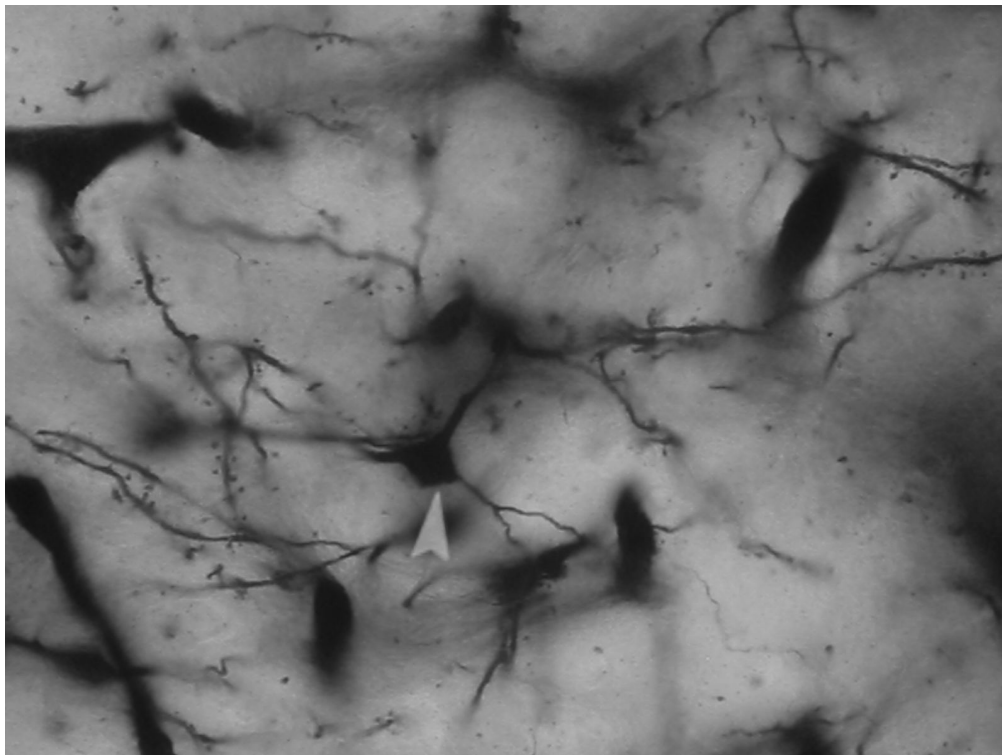
СЛИКА БР. 32



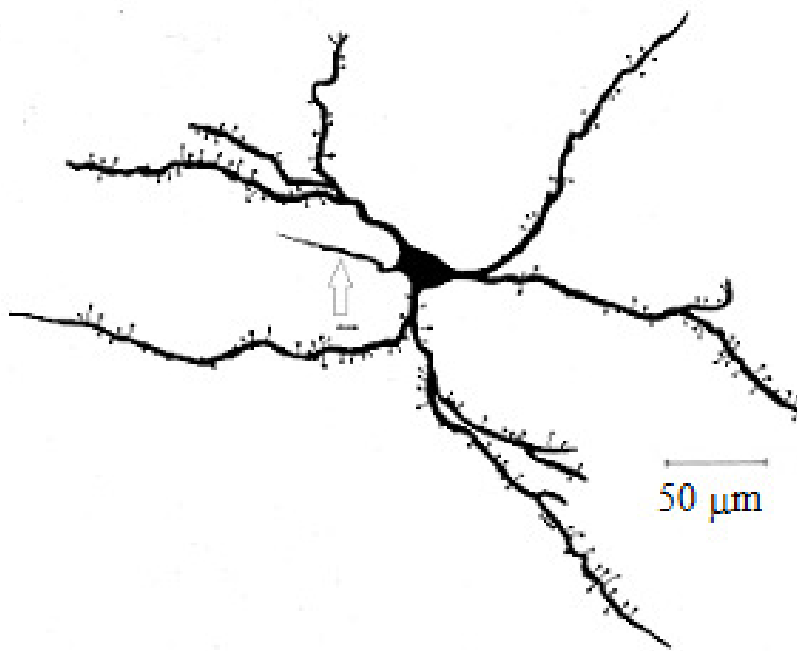
СЛИКА БР. 33



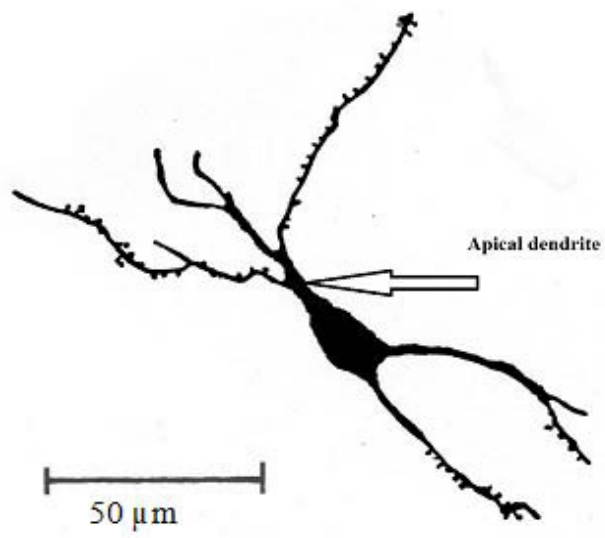
СЛИКА БР. 34



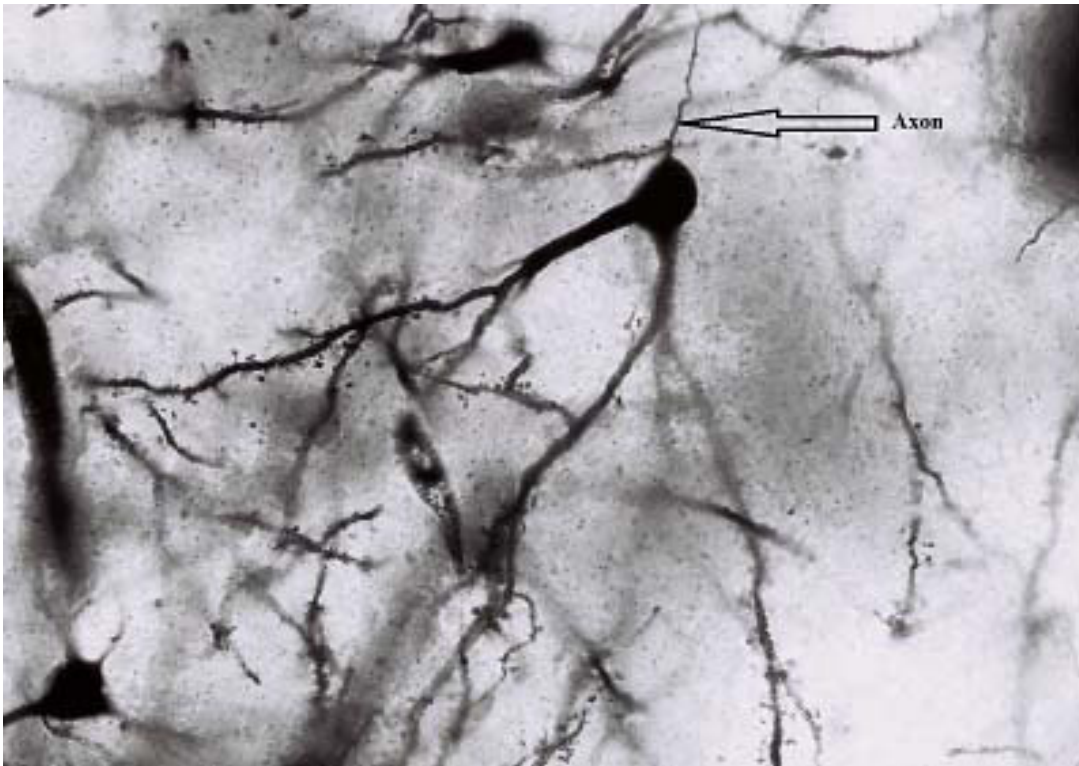
СЛИКА БР. 35



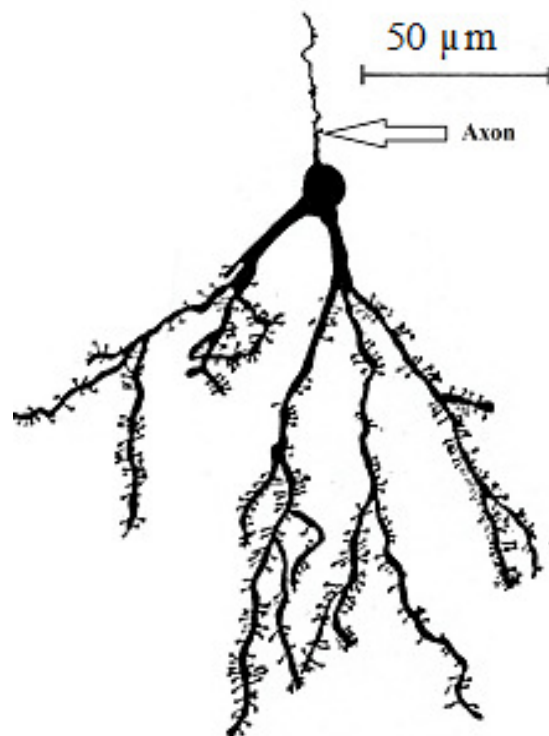
СЛИКА БР. 36



СЛИКА БР. 37



СЛИКА БР. 38



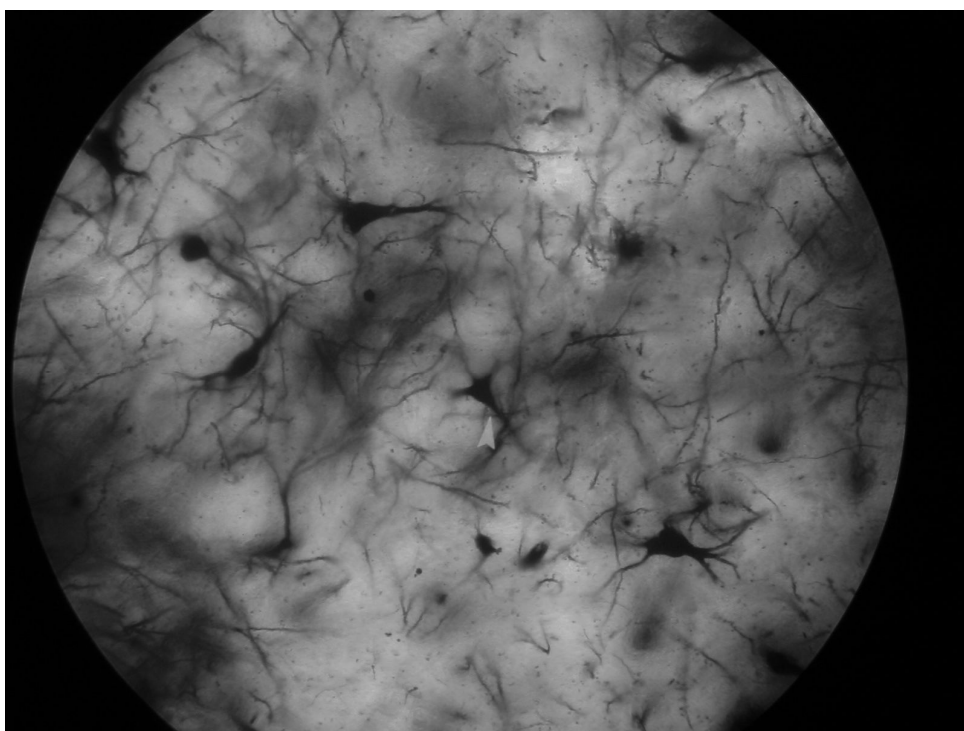
СЛИКА БР. 39

Тип IV мултиполарни неурон-

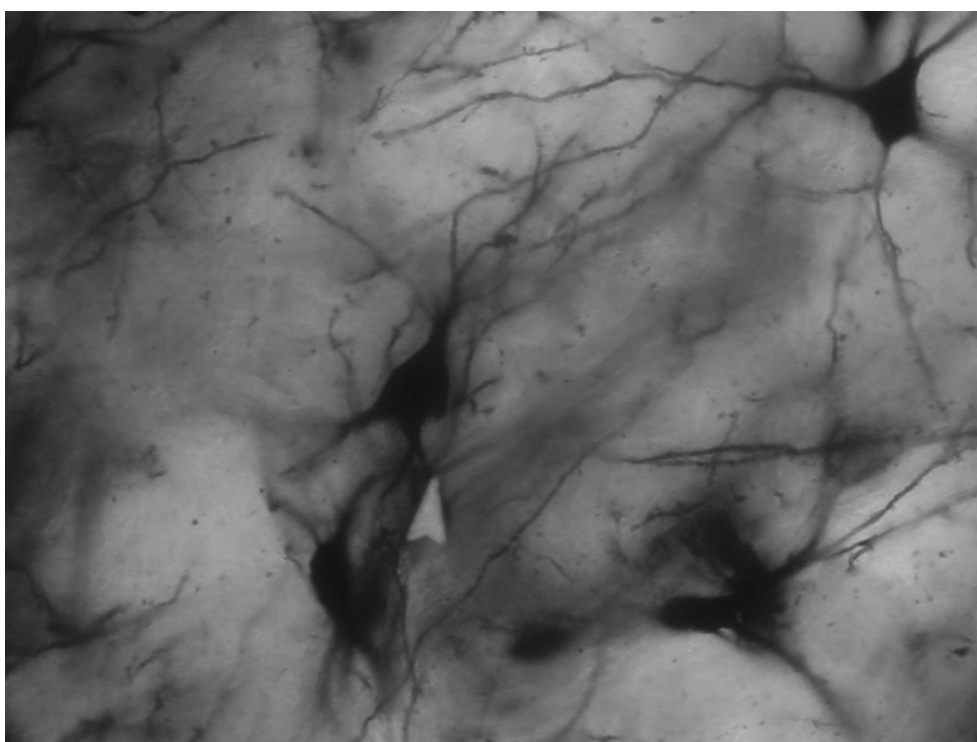
Овај тип показује различит облик коме са које полазе 3-6 примарних дендрита, који су прекривени спинама сесилног кратких по дужини, дебелих у пречнику. Присутна је густа арборизација секундарних и терцијалних дендрита прекривених сталкастим спинама. Вредност максималне дужине $D_{\text{макс}} 23.52 \pm 1.34 \mu\text{m}$, минималне ширине $D_{\text{мин}} 14.93 \pm 2.56 \mu\text{m}$, запремина тела неурона $V_{\text{ол}} 2743,7 \pm 354,5 \mu\text{m}^3$. Један број дендрита има варикозитете, са много краћим примарним дендритима са веома дугачким секундарним грањањем чија је тотална дендритска дужина (ТДЛ) износи $354.89 \pm 45.3 \mu\text{m}$. Овај тип неурона је заступљен у сржи *nucleusa accumbensa*.

На основу пронађене топографске неуралне дистрибуције пронашли смо разлику између љуске и сржи једра. У љусци је доминантан фузиформни и фузиформни са бочним дендритом. У љусци је изражена и дендритска арборизација и дендритске спине. У сржи хуманог *nucleusa accumbensa* предоминантан тип је тип 3 пирамидални-лике који су постављени појединачно, показујући варикозитете на сталкастим спинама дендрита.

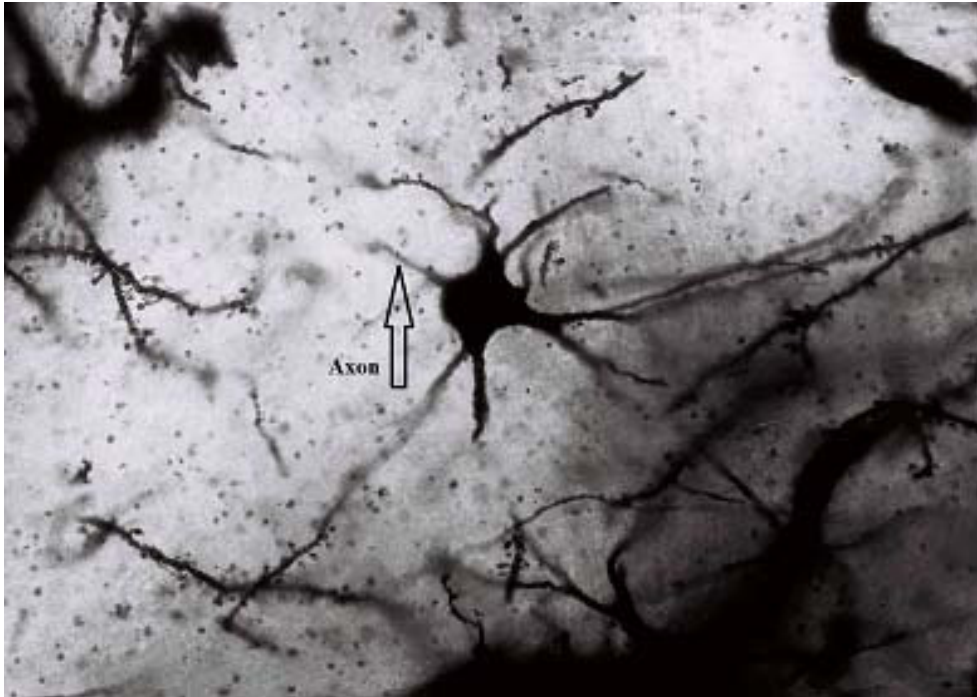
(размере на цртежима су $50 \mu\text{m}$)



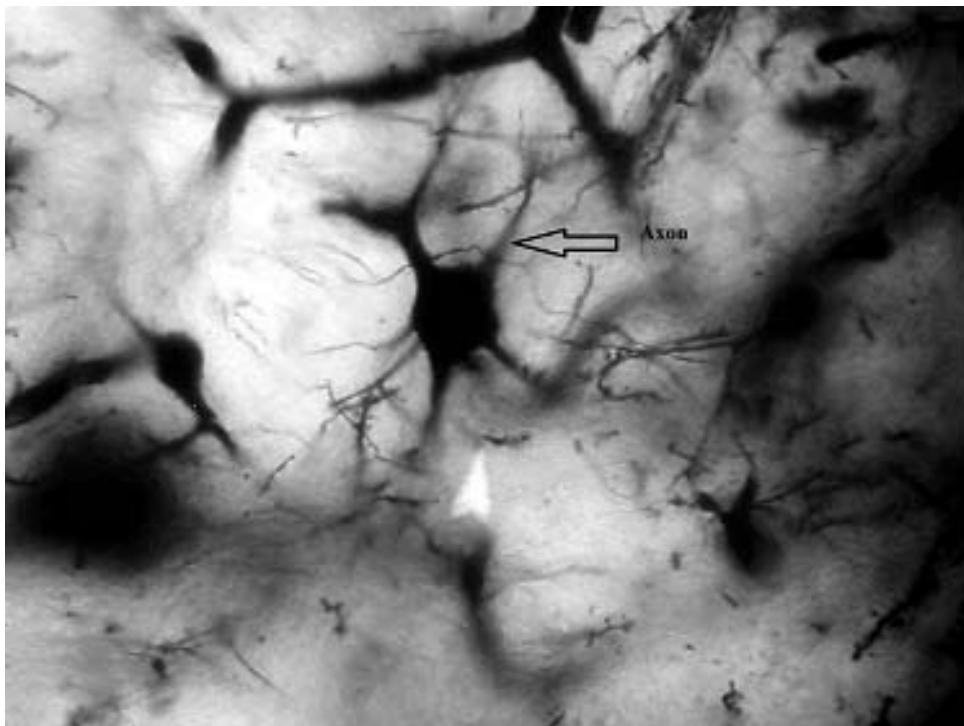
СЛИКА БР. 40



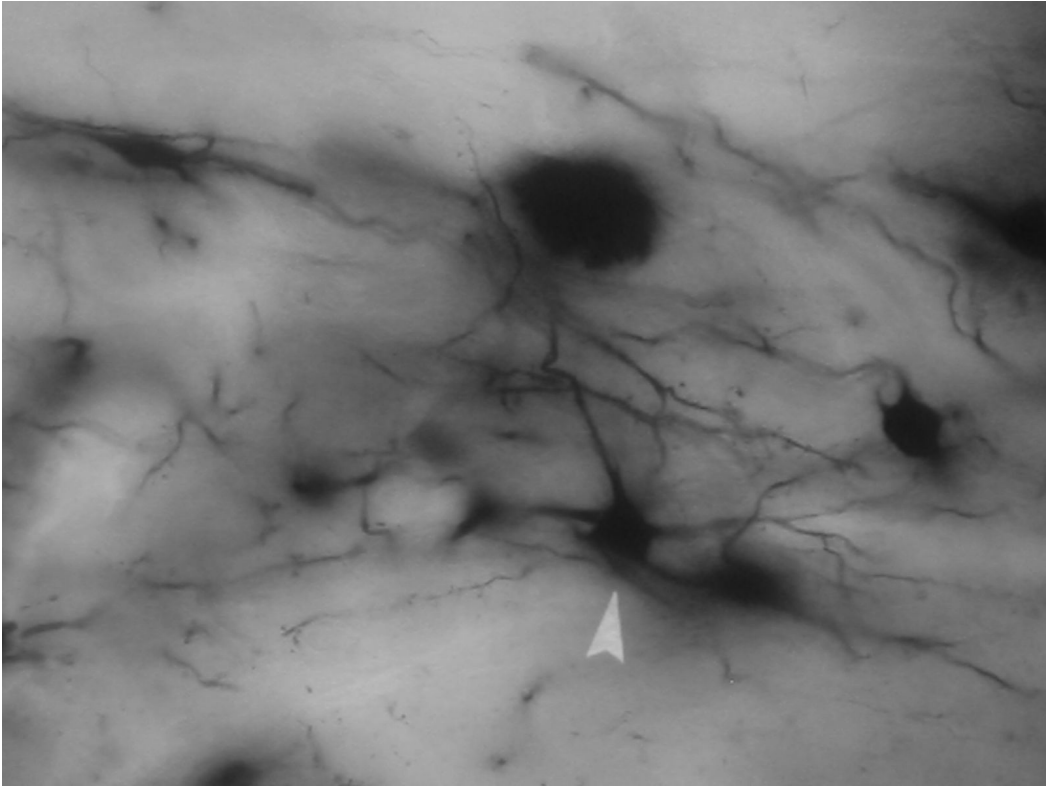
СЛИКА БР. 41



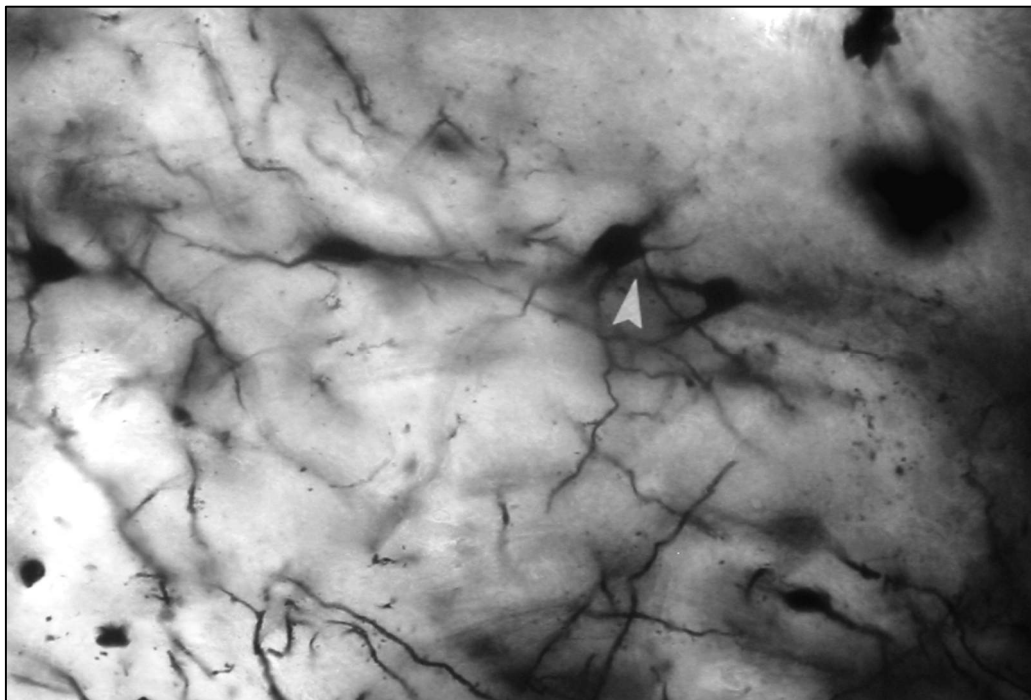
СЛИКА БР. 42



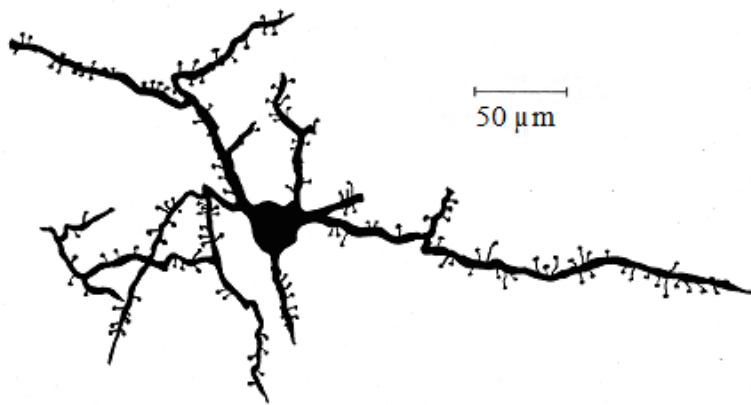
СЛИКА БР. 43



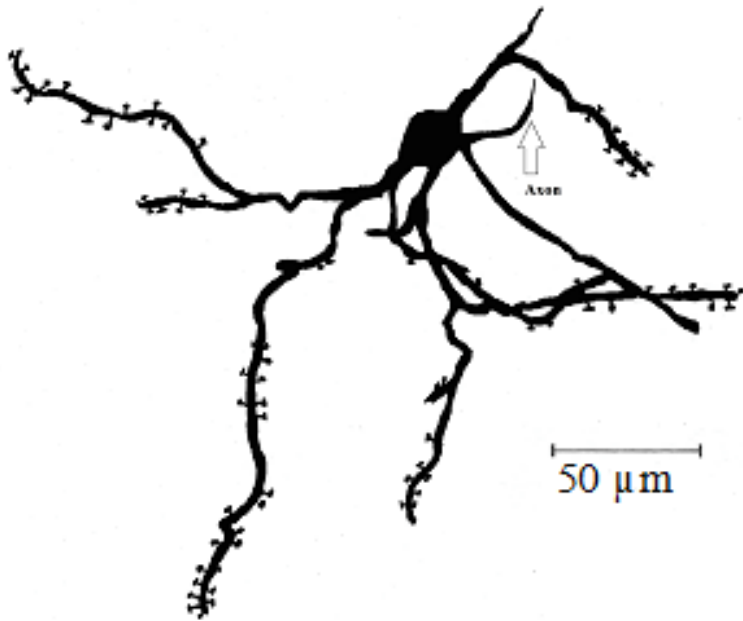
СЛИКА БР. 44



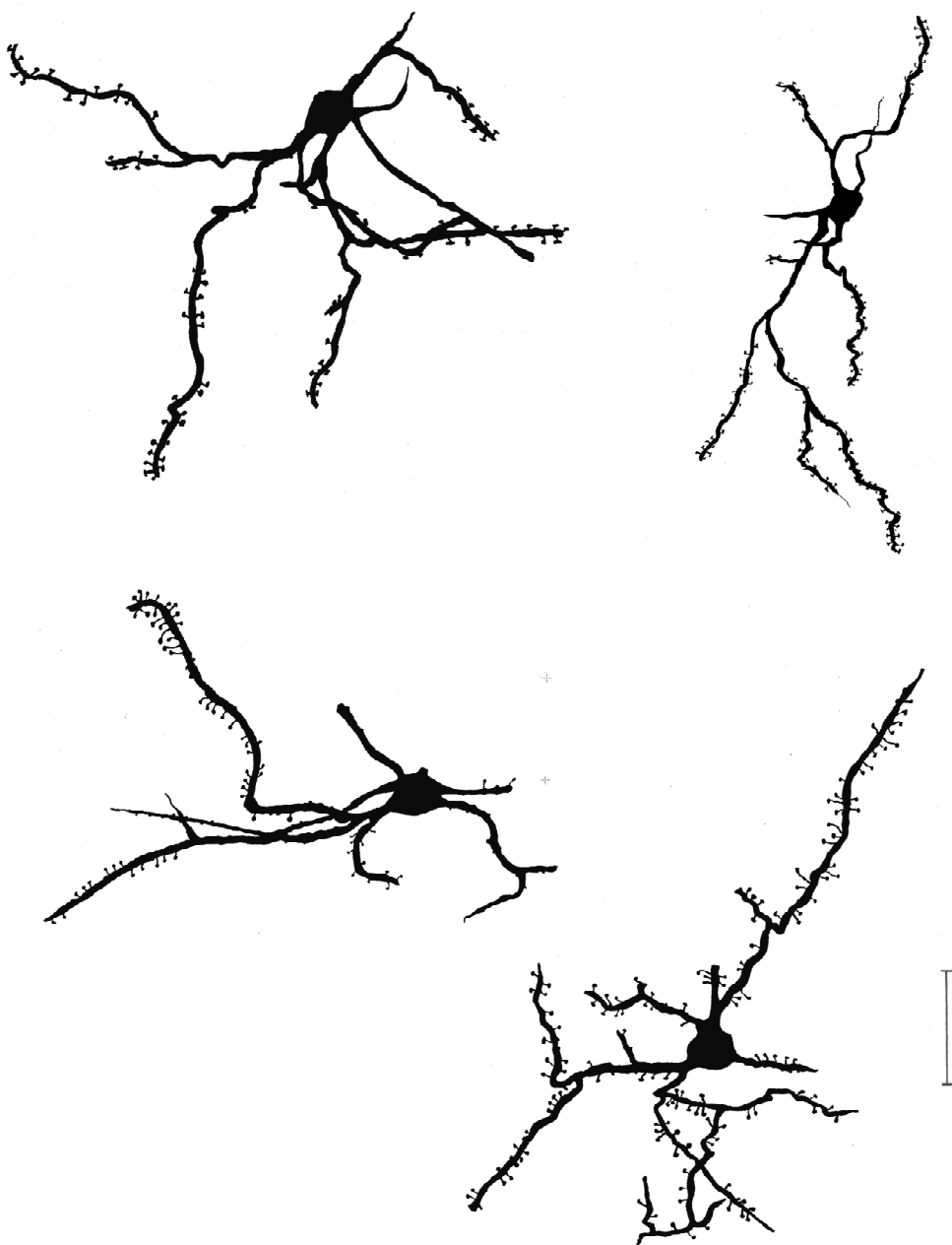
СЛИКА БР. 45



СЛИКА БР. 46



СЛИКА БР. 47



СЛИКА БР. 48

3. МОРФОЛОШКЕ РАЗЛИКЕ НЕУРОНА СРЕДЊЕ ВЕЛИЧИНЕ СА СПИНАМА ИЗМЕЂУ СРЖИ (CORE) И ЉУСКЕ (SHELL) NC. ACCUMBENS-A

Испитивали смо морфолошке особине неурона средње величине са спинама у субрегионима nc accumbens-a, сржи (core) и љусци (shell), упоређујући основне параметре неурона (Д мах, Д мин, запремину тела неурона и дендритску рамификацију). Уочили смо да у сржи преобладају подтипови неурона средње величине са спинама које смо описали као пирамидални лике и мултиполарни, док је у љусци доминирао подтип фузиформног са варијантом подтипа фузиформни са бочним дендритом. Оваква разлика је директна последица функционалне различитости ова два подрегиона нц. аццумбенс-а.

У табели бр 1. смо описали разлике у морфометрији неурона средње величине са спинама оба подрегиона.

Golgi Cox	срж (core)	љуска (shell)	Σ
Д мах	23,44 ± 2.34	22,21 ± 1,87	н.с.
Д мин	14,86 ± 1.5	10,76 ± 0,9	н.с.
Запремина	2820,4 ± 322,4	1356,64 ± 203,4	p < 0.01
рамификација	3-6	2-3	p < 0.05
спине	8,04 ± 0,7	7,45 ± 0,9	н.с.

Поредећи параметре соме, рамификацију дендрита и густину спина, неурона средње величине са спинама, у ова два подрегиона, закључили смо да не постоје статистичке разлике у максималном и минималном дијаметру тела неурона, као и у густини спина на секундарним и терцијарним дендритима. Статистичка разлика је запажена у запремини тела неурона као и у начину гранања (рамификације) дендрита.

4. ГУСТИНА И ТИПОВИ СПИНА НЕУРОНА СРЕДЊЕ ВЕЛИЧИНЕ СА СПИНАМА NC. ACCUMBENSA

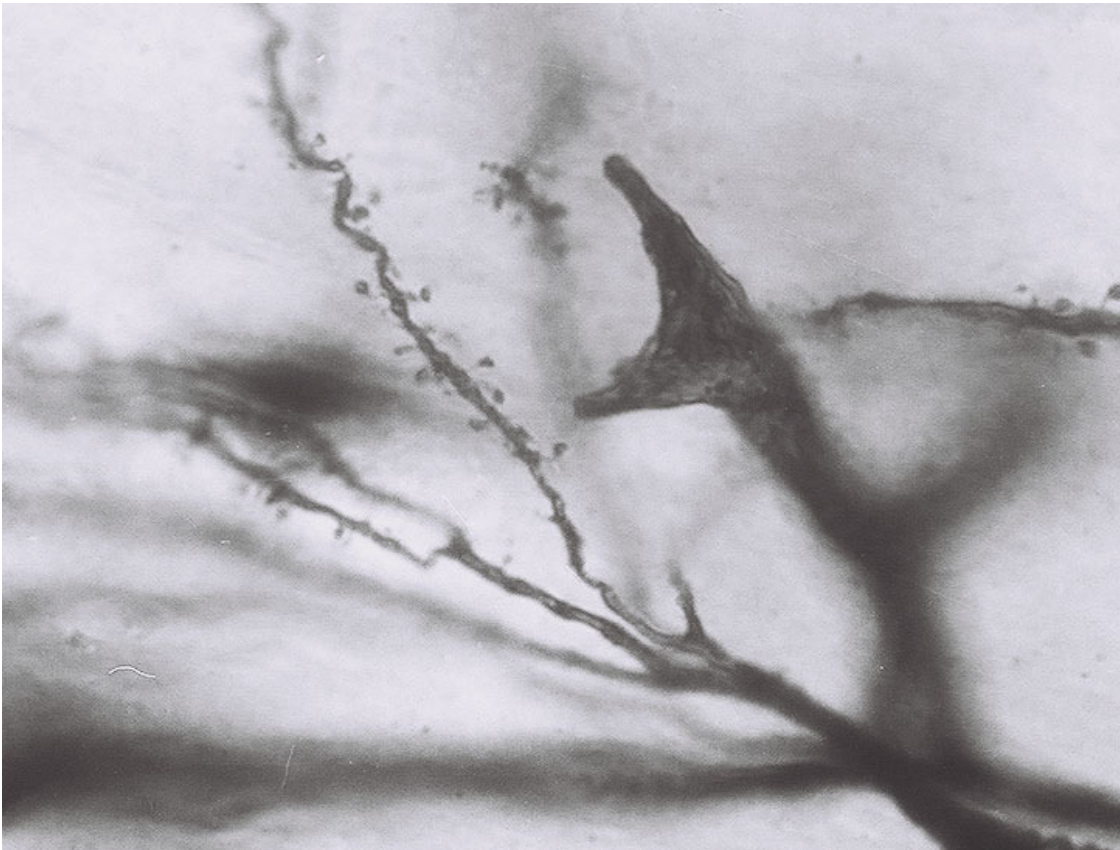
Као што смо напред навели, истраживање је обављено на двадесет мозгова (четрдесет хемисфера) које су припадале особама оба пола (мушко-женски однос подједнак 10:10), између 20-75 година. Просечна старост мушког мозга је била 42,3 године, а женског је била 32,7 године. Укупно је обрађено 127 неурона мушког мозга, из оба подрегиона нц. аццумбенс-а, као и 148 неурона женског мозга, бојених по Голги Цох-у.

Густина спина је испитивана на основу Sholl-ове анализе, испитујући рамификацију дендрита неурона средње величине са спинама на основу удаљености од тела неурона, на дистанци концентричних кругова од по 20 μm . На основу овога смо закључили да је густина спина била највећа на дисталним деловима секундарних и проксималним деловима терцијарним деловима дендрита.

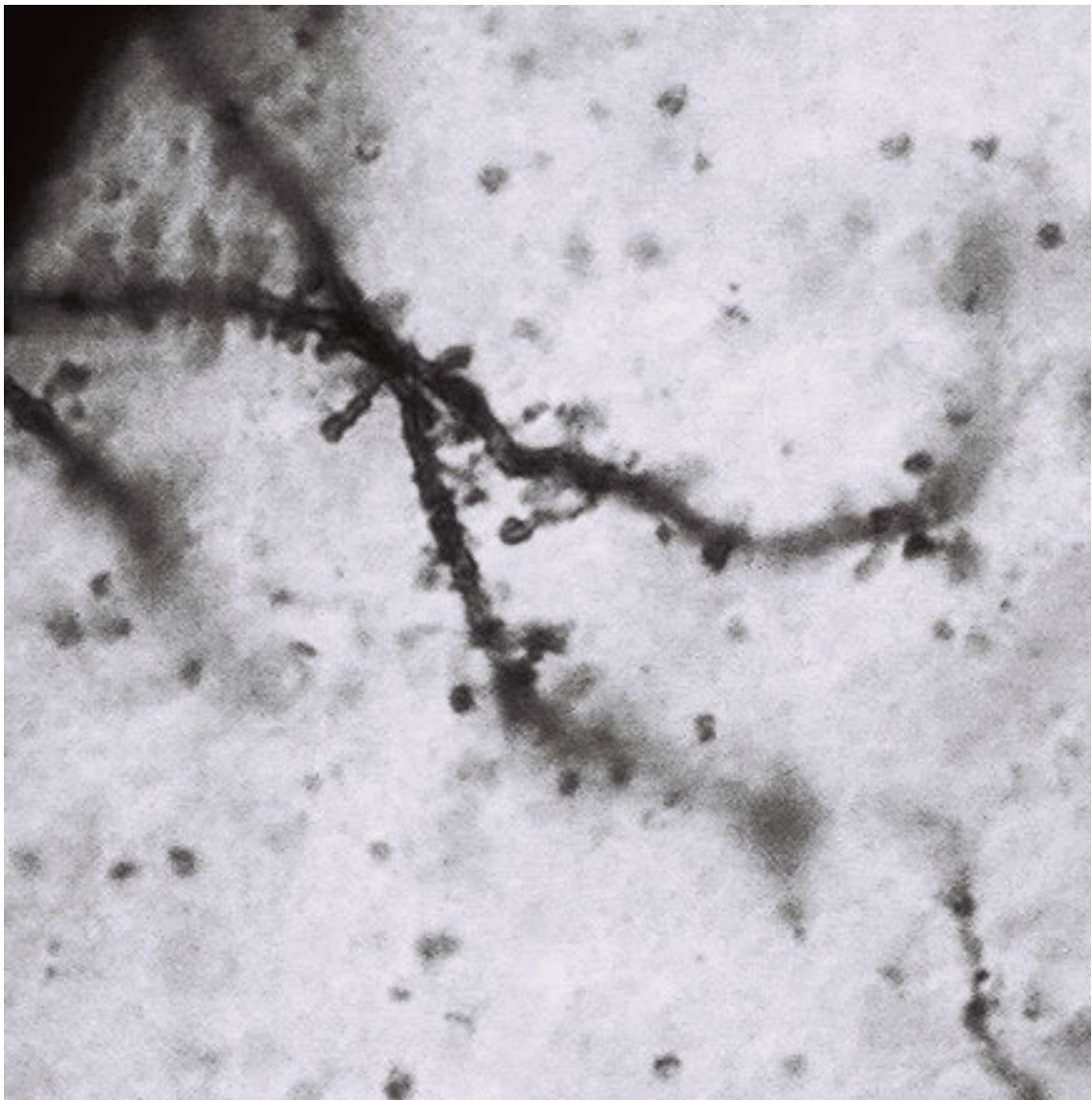
Егзактније испитивање густине спина је обављено просечним бројем на дужини од 10 μm дендрита, као што смо напред навели. Резултати су полно зависни и приказани су у следећем поглављу.

На нашем материјалу смо регистровали 2 типа спина. На секундарним и терцијалним дендритима смо регистровали сталкасти облик спина који су се састојали од тањег издуженог врата који је полазио од дендрита и главе лоптастог облика. Овај тип спина је био преобладајући и чинио је преко 70% свих спина на секундарним и терцијалним дендритима.

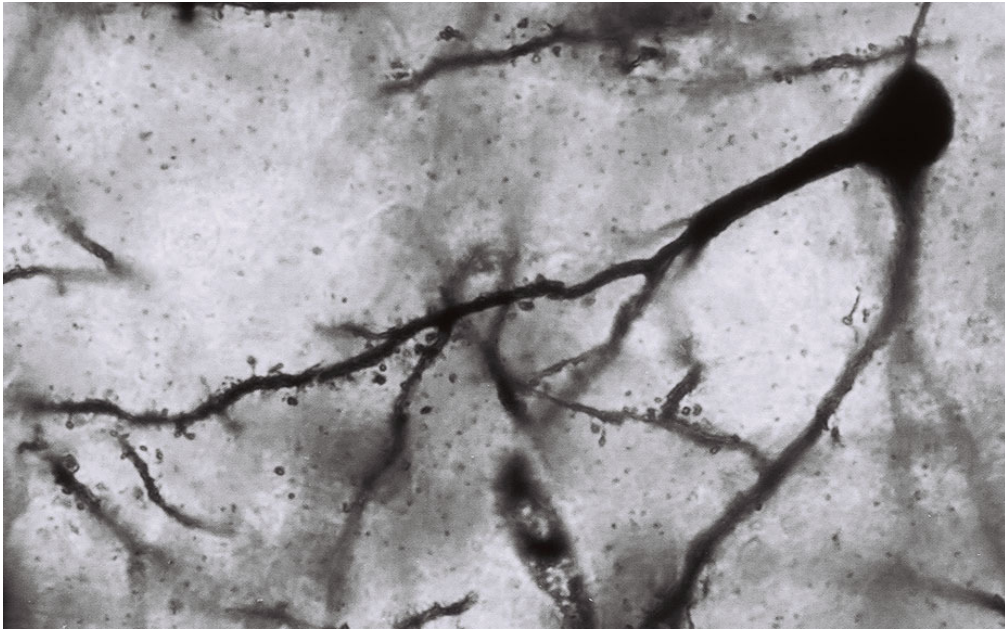
Други тип спина су биле сесилне спине које су биле без врата ,а глава лоптастог облика је директно била везана за дендрит. Овај тип спина је био мање заступљен у односу на сталкасти тип спина.



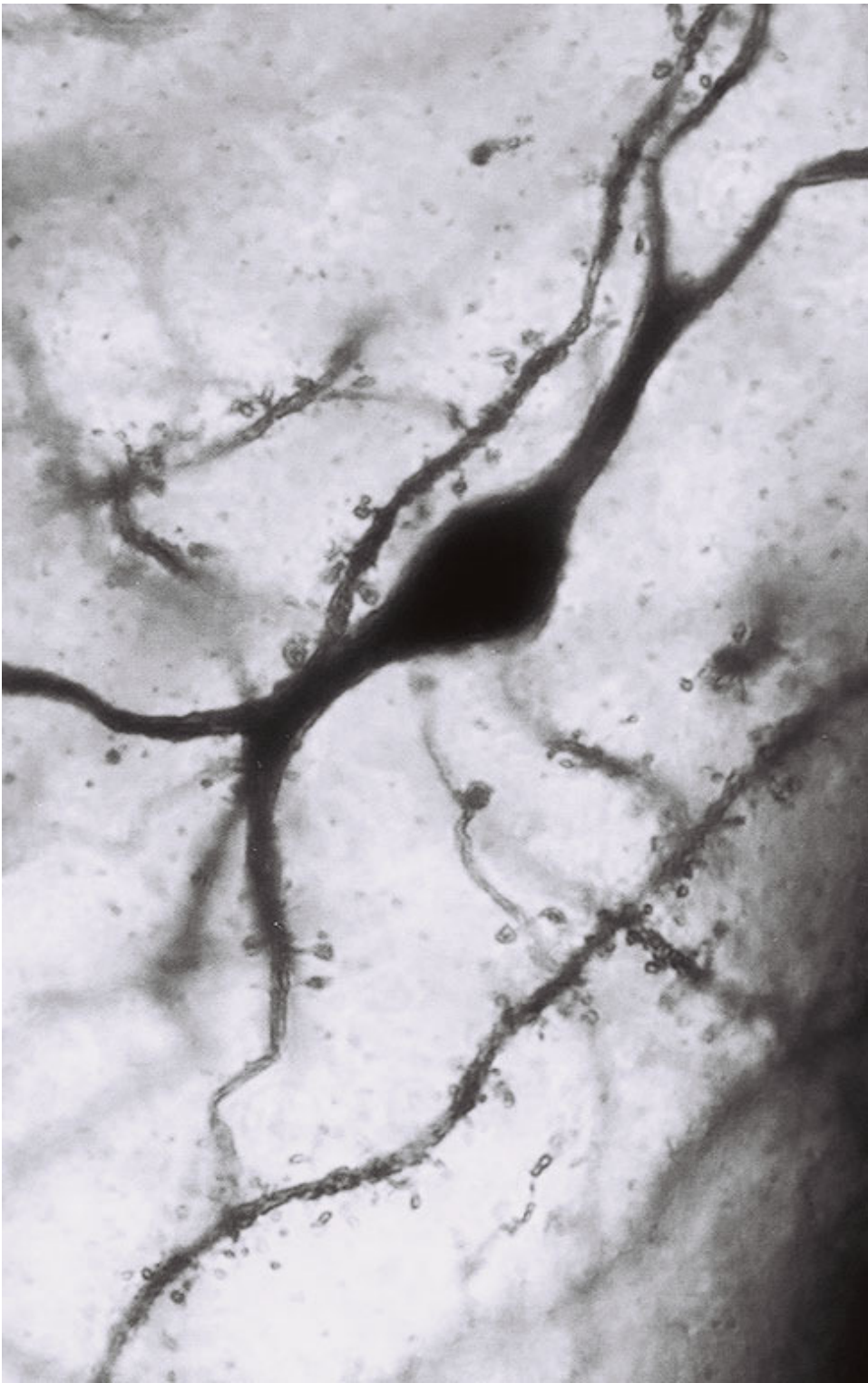
СЛИКА БР. 49



СЛИКА БР. 50



СЛИКА БР. 51



СЛИКА БР. 52

5. ПОЛНЕ РАЗЛИКЕ НЕУРОНА СРЕДЊЕ ВЕЛИЧИНЕ СА СПИНАМА NC. ACCUMBENSA

Анализирајући полне разлике у оквиру истраживања НАК код мушкараца и жена, прво смо испитивали да ли постоје разлике у оквиру појединих субрегиона једра. Испитивали смо параметре тела неурона (Дмакс, Дмин, волумен соме) у љусци (shell) једра (фузиформни неурон и фузиформни са бочним дендритом), код мушкараца и жена. Нисмо нашли статистички значајну разлику. Исте параметре соме неурона смо испитивали у сржи (core), оба пола и утврдили да не постоји статистички значајна разлика.

Након овога смо испитивали густину спина, мерећи их на растојању од 10 μm дуж секундарних и терцијалних дендрита где је њихова густина била највећа.

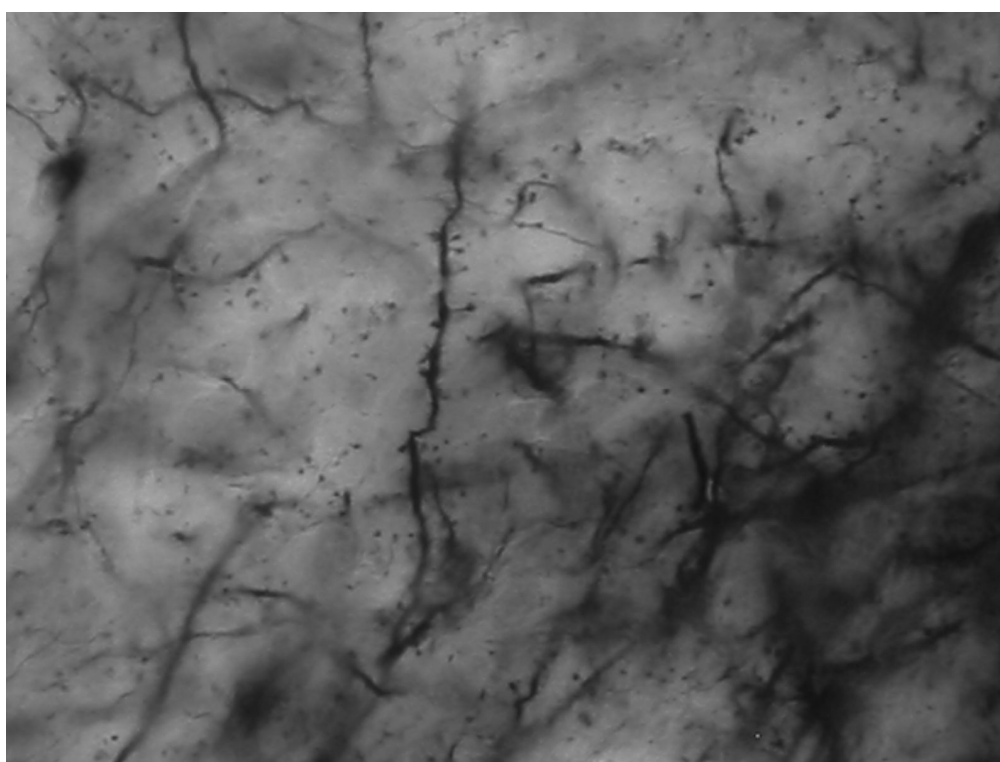
У оквиру љуске (shell) густина спина је била $8,6 \pm 0,9$ код жена, а код мушкараца је била $6,4 \pm 1,2$. Овај резултат је имао статистичку значајност у смислу веће густине спина код жена. У сржи (core) смо регистровали $9,2 \pm 1,1$ код жена у односу на $6,9 \pm 1,2$ код мушкараца. И овај резултат показује статистички значајну разлику у смислу веће густине спина код жена него код мушкараца како у нивоу појединих субрегиона, тако и на нивоу читавог једра.

Табела бр 2.

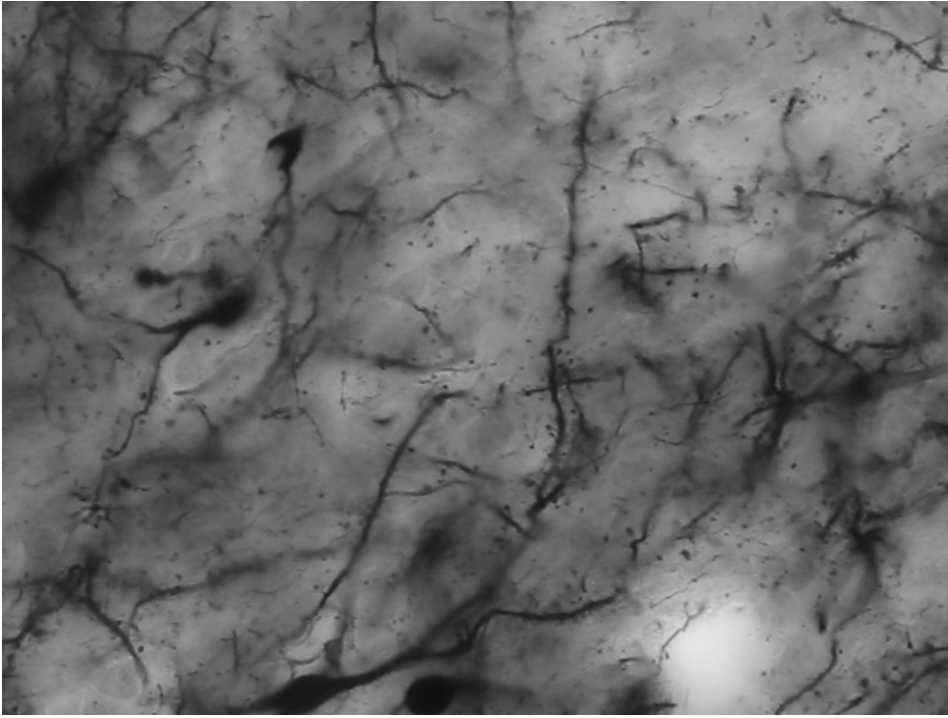
љуска (shell)	мушки пол	женски пол	Σ
Д макс	$21.59 \pm 3.64 \mu\text{m}$	$23.12 \pm 3.21 \mu\text{m}$	n.s.
Д мин	$8.76 \pm 0.84 \mu\text{m}$	$9.58 \pm 0.72 \mu\text{m}$	n.s.
Вол.	$866,25 \pm 176,7 \mu\text{m}^3$	$1110,97 \pm 126,7 \mu\text{m}^3$	n.s.
густина спина	$6,4 \pm 1,2$	$8,6 \pm 0,9$	$p < 0.01$

Табела бр. 3

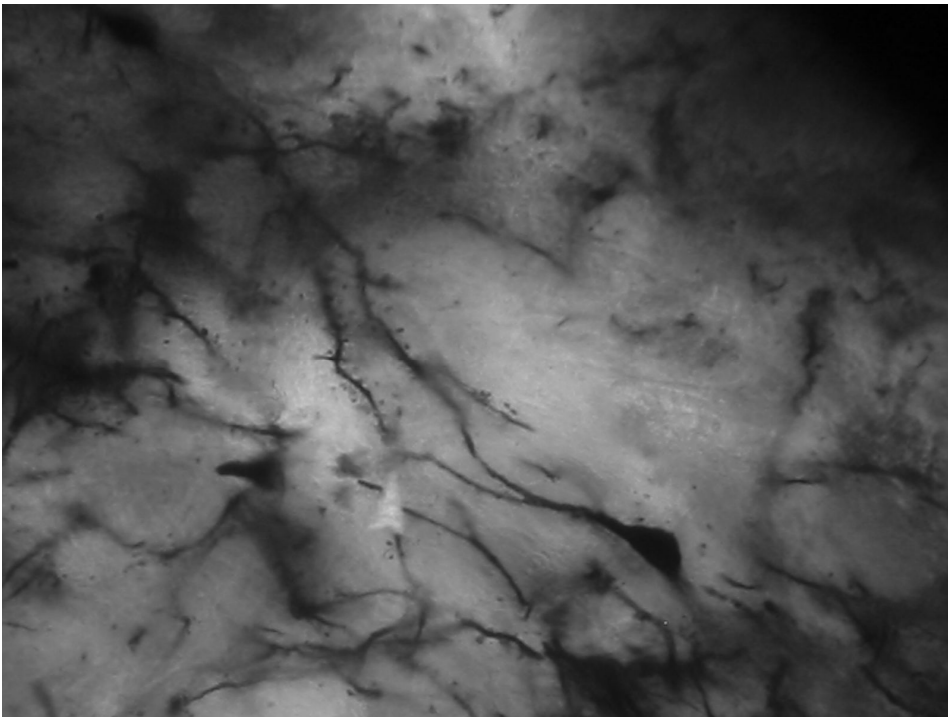
срж (core)	мушки рол	женски рол	Σ
Д макс	22.72 ± 1.24 μм	24.22 ± 1.54 μм	n.s.
Д мин	14.33 ± 2.26 μм	15.44 ± 2.13 μм	n.s.
Вол.	2529,79 ± 457,5 μм ³ .	3133,47 ± 324,5 μм ³ .	n.s.
густина спина	6,9 ± 1.2	9,2 ± 1.1	p<0.01



СЛИКА БР. 53



СЛИКА БР. 54



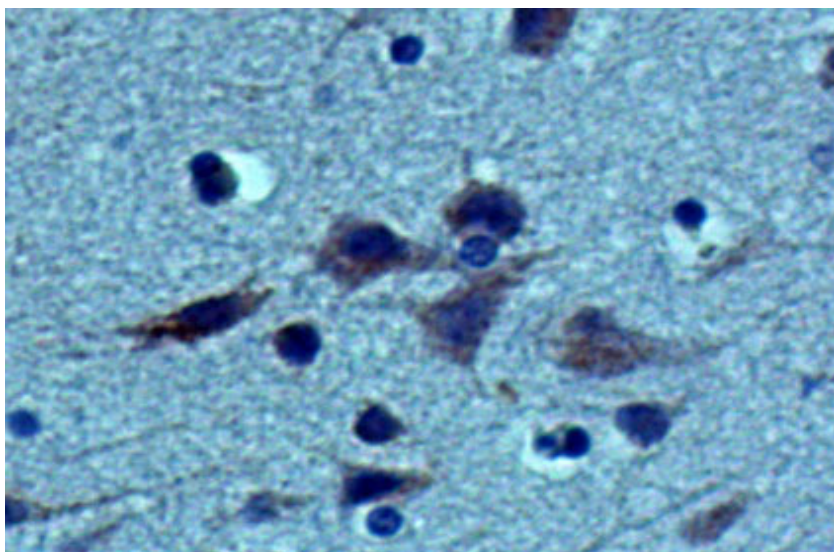
СЛИКА БР. 55

6. ИМУНОХИСТОХЕМИЈСКА КЛАСИФИКАЦИЈА ТИПОВА НЕУРОНА

На испитиваном материјалу који смо третирали имунохистохемијски на експресију ГАБА-е (ГАД 67), габаергичких неурона, добили смо довољно података о соми неурона. Врло јасно смо карактерисали облик, величину и почетак дендритског грањања (примарни дендрит) на ИХХ обрађеним неуронима. Бојење по ГАБА-и је омогућило морфометријску анализу по Sholl-у (коју смо такође користили при анализи неурона бојених по Golgi-Cox методи), те смо били у стању да компарирамо параметре саме неурона, Дмакс, Дмин и запремину саме, добијених овим различитим методама бојења.

Дендрити неурона обојених имунохистохемијски су такође примили боју, али након обраде на камери луциди нисмо добили неопходан квалитет дендритске арборизације који би задовољили наше стандарде испитивања.

С тога, нисмо били у могућности да испитамо особине дендритског грањања, врсте, густину дендритских спина као и ТДЛ.

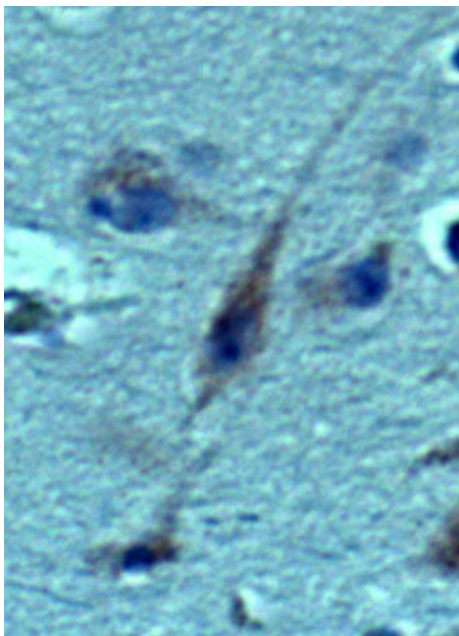


СЛИКА БР. 56

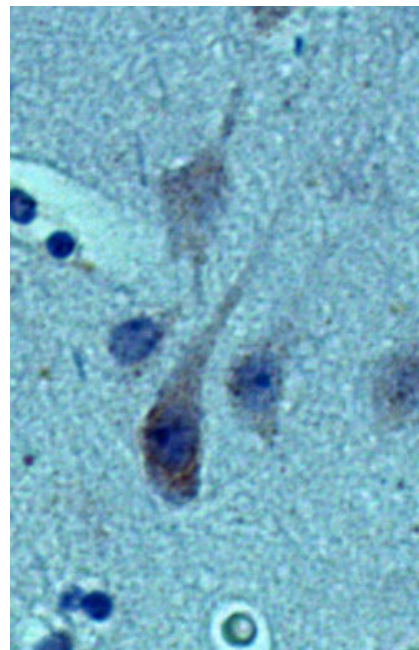
1. Тип I-Фузиформни неурони

су преобладајно били регистровани у периферним регионима једра тј. у љусци (схелл).

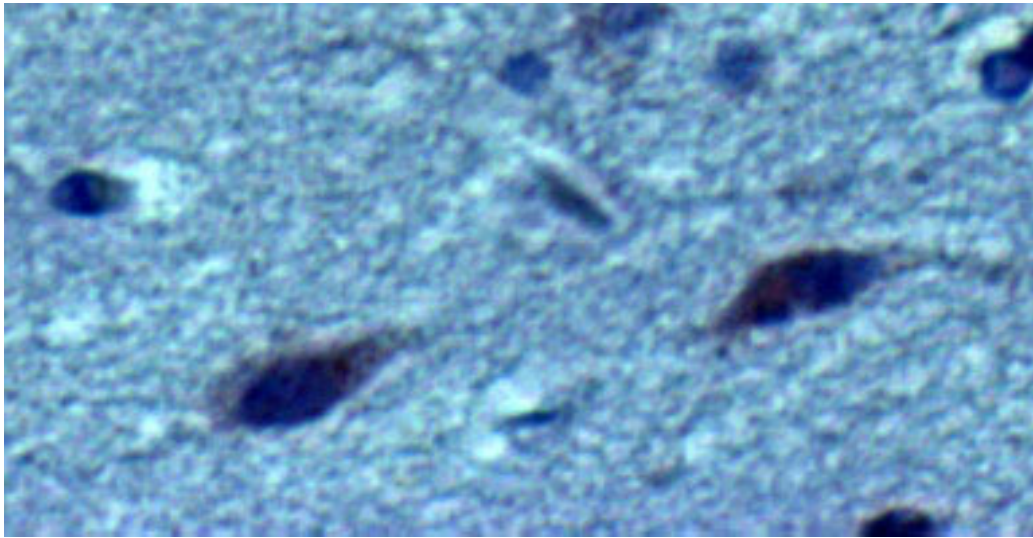
Имунохистохемијски се запажа изражена експресија габаергичких гранула које испуњавају издужену (вретенасту) сому која се на оба краја завршава дебелим примарним дендритима. Цитоплазма неуронске соме је испуњена смеђим средњом експресијом габаергичких гранула које покривају једро и једарце. Димензије соме овог типа су $D_{\text{макс}}=23,02 \pm 3,12 \mu\text{м}$, $D_{\text{мин}}=10,8 \pm 0,94 \mu\text{м}$, запремина неурона је $V_{\text{оЛ}}=1407,25 \pm 180,4 \mu\text{м}^3$.



СЛИКА БР. 57



СЛИКА БР. 58



СЛИКА БР. 59

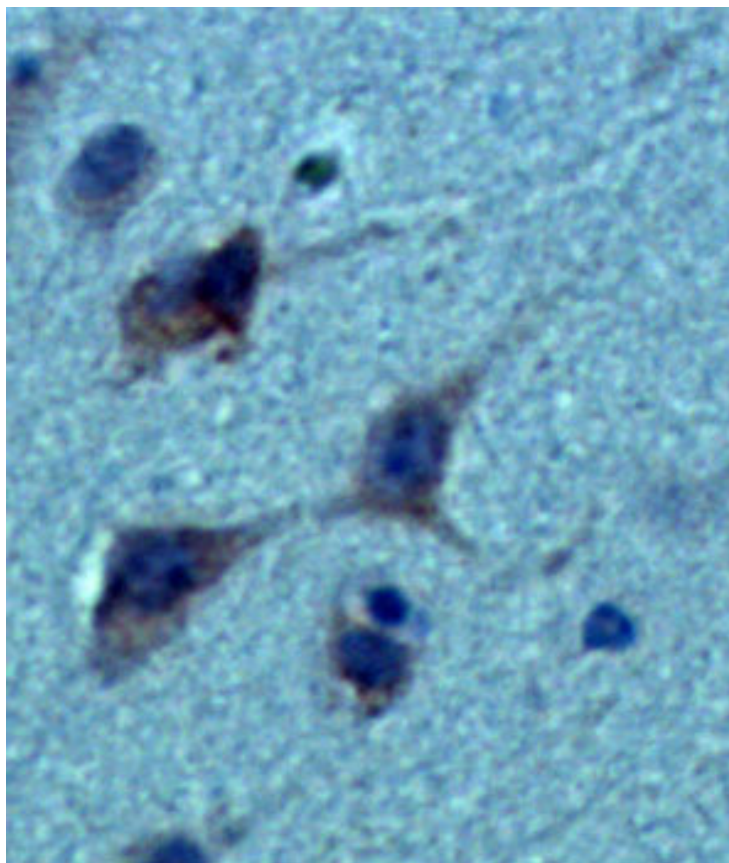


СЛИКА БР. 60

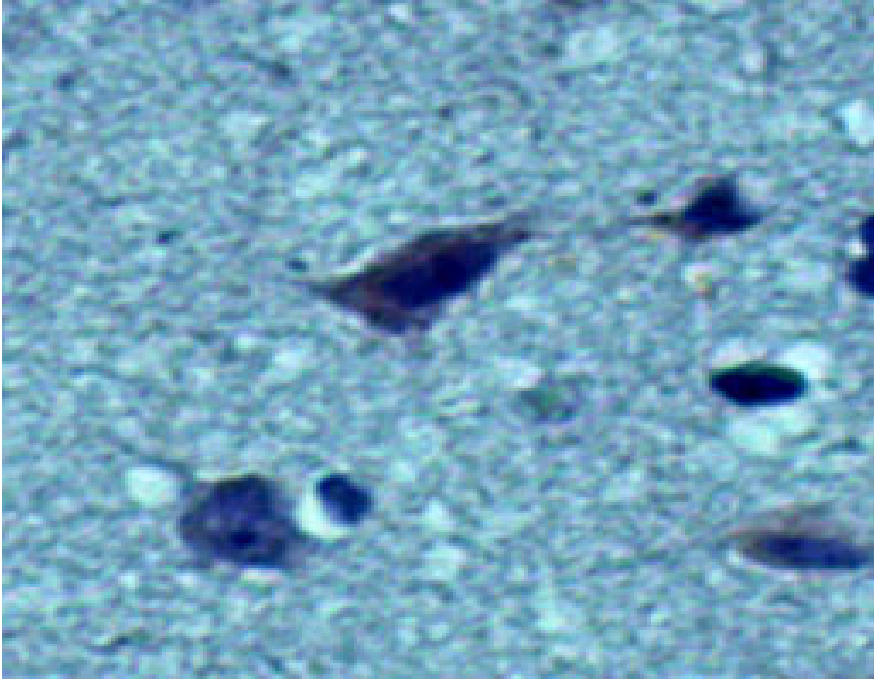
2. Тип III-Фузиформни неурон са бочним дендритом

Овај тип неурона је такође био регистрован у љусци (схелл) где представља једну од карактеристика овог региона. Дебели латерални дендрит је напуштао елонгирану (вретенасту) сому најчешће у средини соме под оштрим углом.

Што се тиче ИХХ бојења габаергичка експресија је била различита од фузиформног неурона, са јачом експресијом ГАБА-ергичких гранула које су се пружале до почетка примарног дендрита. Димензије соме су овог типа су: $D_{\text{макс}}=22,51 \pm 3,12 \mu\text{м}$, $D_{\text{мин}}=12,27 \pm 0,8 \mu\text{м}$, запремина неурона је $V_{\text{ол}}=1775,1 \pm 154,5 \mu\text{м}^3$



СЛИКА БР. 61



СЛИКА БР. 62

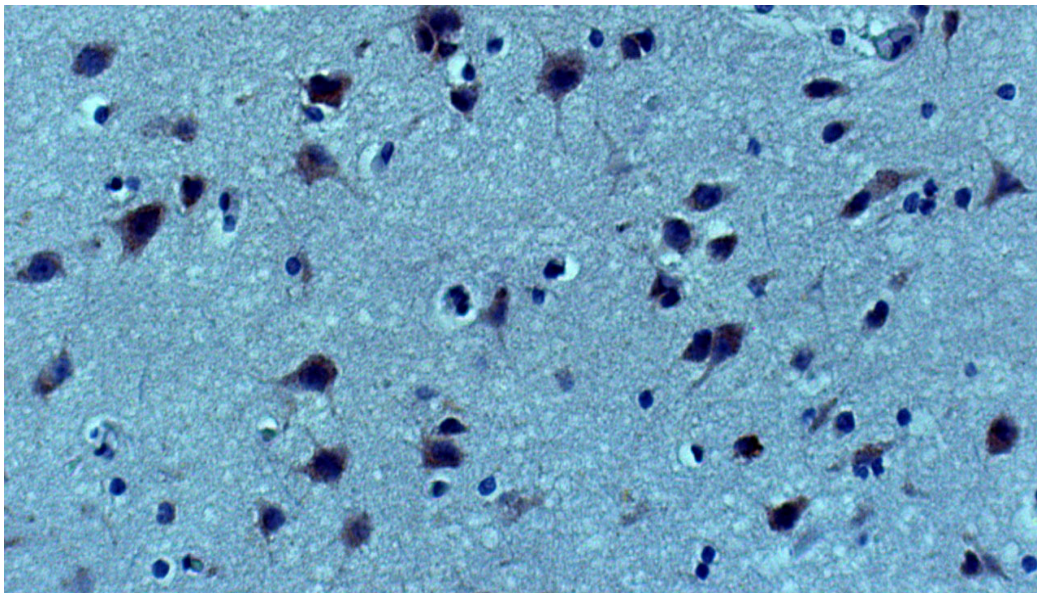


СЛИКА БР. 63

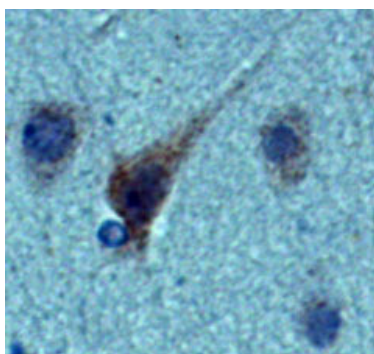
3. Тип III-Пирамидални-like неурон

Овај тип неурона има триангуларну сому која варира од јасно пирамидалне до издужене пирамидалне до вретенасте. Овај тип неурона је доминантно виђен у сржи (цоре). Једна од доминантних особина је присуство јаког апикалног дендрита, док су два базална дендрита била мањег дијаметра и слабије експресије. Димензије соме овог типа су $D_{\text{макс}} - 21,92 \pm 3,2 \mu\text{м}$, $D_{\text{мин}} - 14,28 \pm 1,1 \mu\text{м}$, запремина соме је $V_{\text{ол}} - 2343,1 \pm 254,4 \mu\text{м}^3$.

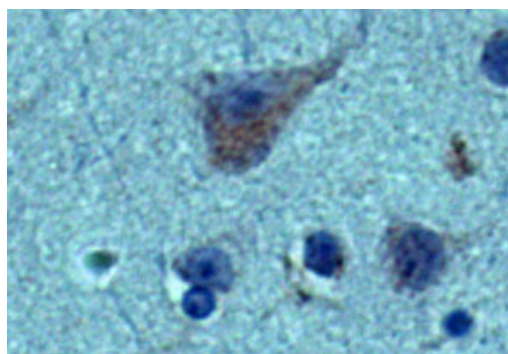
ГАБА-ергичка експресија је била неуједначена код овог типа неурона. Овај тип неурона је у сржи често праћен другим типовима неурона средње величине са спинама формирајући различите ћелијске миљее и формирајући недовољно јасне и ограничене субједарне групе. Оваква врста кластеризације неурона није регистрована у љусци (shell).



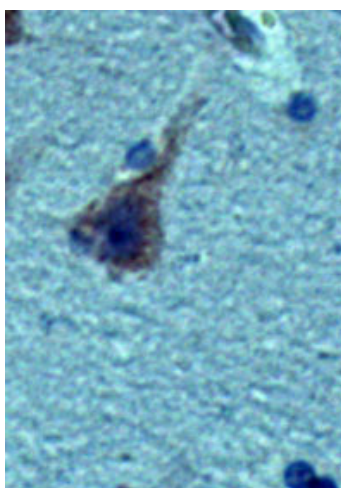
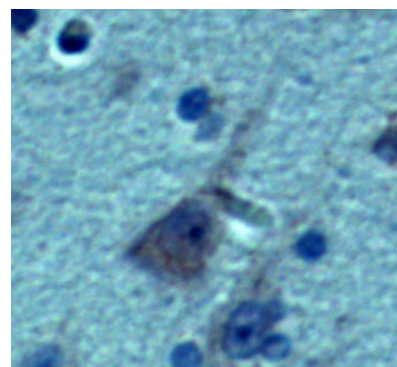
СЛИКА БР. 64



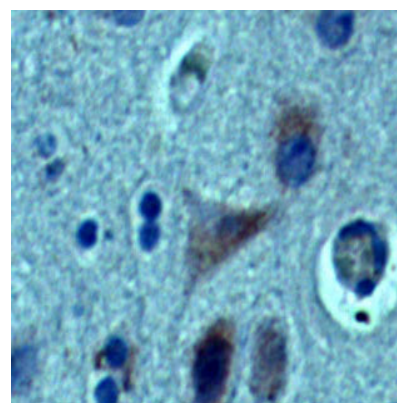
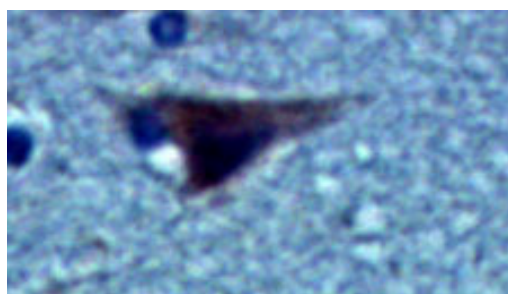
СЛИКА БР. 65



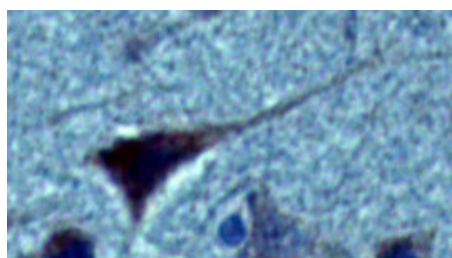
СЛИКЕ БР. 66,67



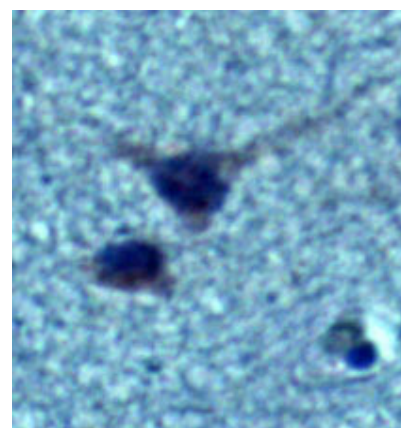
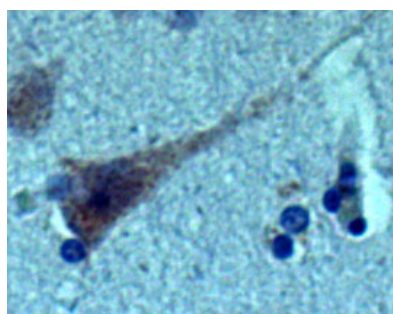
СЛИКА БР. 68



СЛИКЕ БР. 69, 70



СЛИКА БР. 71

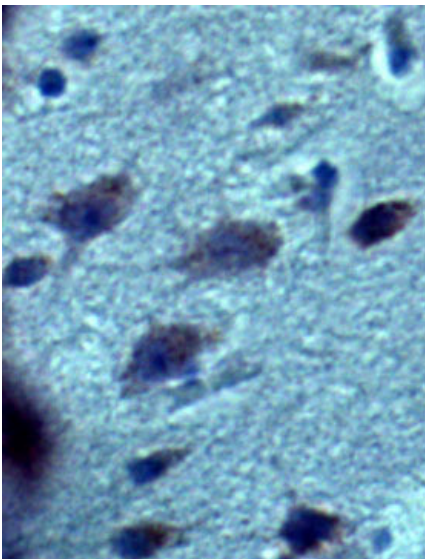


СЛИКЕ БР. 72, 73

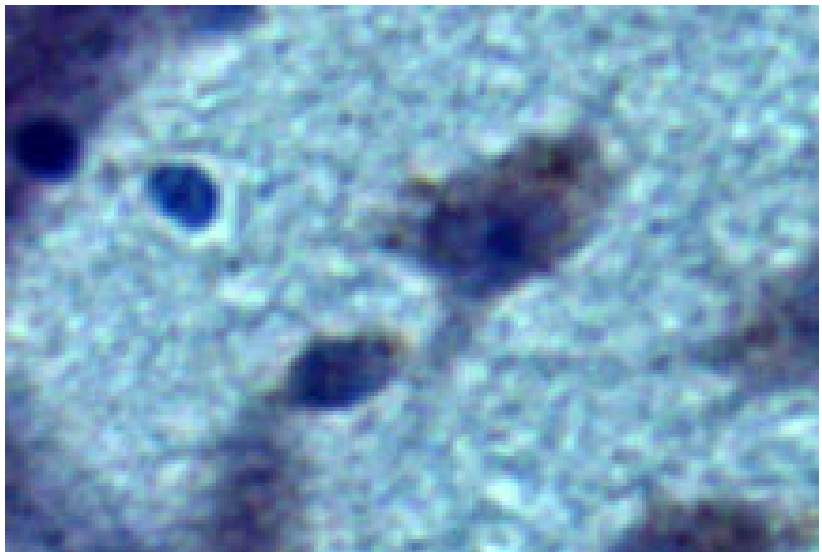
4. Тип IV-Мултироларни неурон

Представља један од доминантнијих неурона средње величине са спинама nucleus accumbens-a. Са различитог облика соме, полазе просечно шест примарних дендрита (од 3-8). Димензије соме код овог типа су: $D_{\text{макс}}=22,73 \pm 3,1 \mu\text{м}$, $D_{\text{мин}}=15,23 \pm 1,3 \mu\text{м}$, запремина тела неурона је $V_{\text{ол}}=2759,7 \pm 287,3 \mu\text{м}^3$.

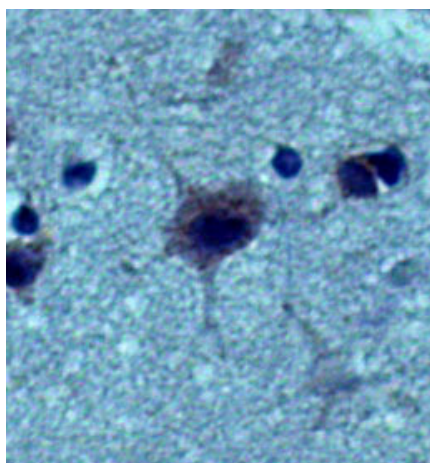
Овај тип неурона је преобладајуће регистрован у сржи (цоре). Појава кластеризације у језгру је подразумевала најчешће присуство пирамидалних и мултиполарних неурона. ГАБА-ергичка експресија је била карактеристична за МСН са равномерном експозицијом смеђих гранула, које испуњавају целу сому до почетка примарних дендрита.



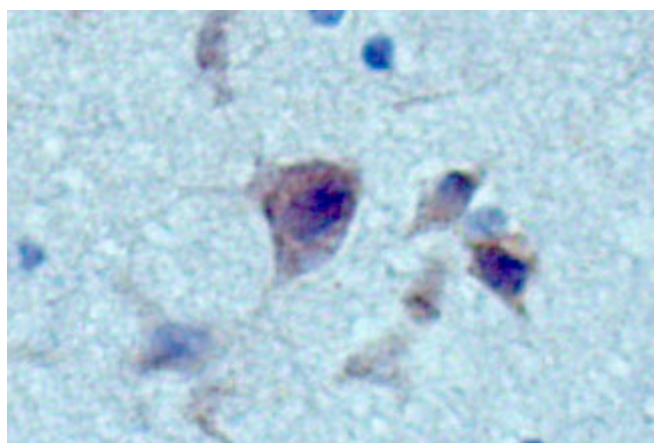
СЛИКА БР. 74



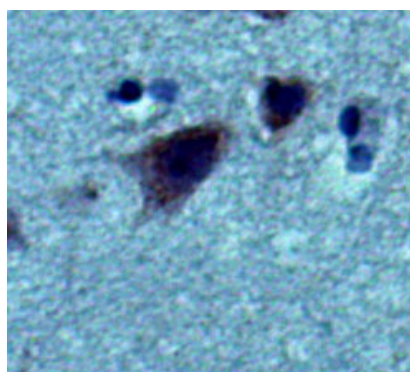
СЛИКА БР. 75



СЛИКА БР. 76



СЛИКА БР. 77



СЛИКА БР. 78

Имунохистохемијско бојење неурона NC. ACCUMBENS на ГАБУ (ГАД 67) је потврдило податке које смо добили бојењем по Golgi-Cox-у (сребро). ИХХ бојење је идентификовало неуроне по облику коме, локализацији у деловима једра (core и shell), а експресивност ИХХ бојења је показала јачину ГАБА-ергичке функције.

С друге стране, Голги-Цох метода је показала све неопходне морфолошке особине неурона (облик коме, дендритску арборизацију и аксоне) и поново доказала своју сувереност у морфологији неурона.

Ипак, Голги-Цох метода, ма како била минуциозна, показује извесну каприциозност.

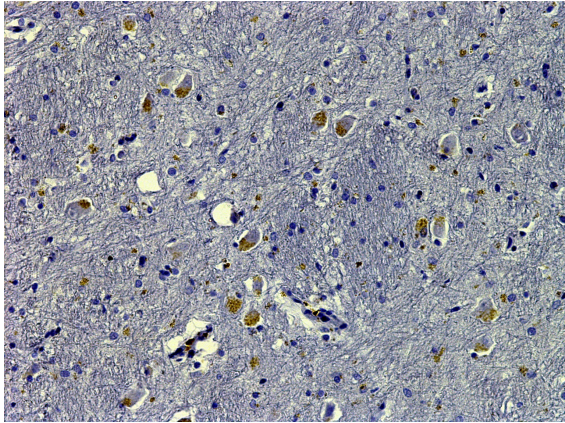
То може бити један од разлога релативно честих ИХХ истраживања, пре свега, ГАБА-е, на нуклеусу акумбенсу. Будући да смо регистровали готово истоветне типове неурона по обема методама, даље истраживање разлика у оквиру сржи и љуске (цоре анд схелл), нисмо обављали.

Поједини типови неурона су били доминантни у љусци (фузиформни и фузиформни са бочним дендритом), док с друге стране, пирамидални-лике и мултиполарни типови су били доминантнији у сржи (цоре).

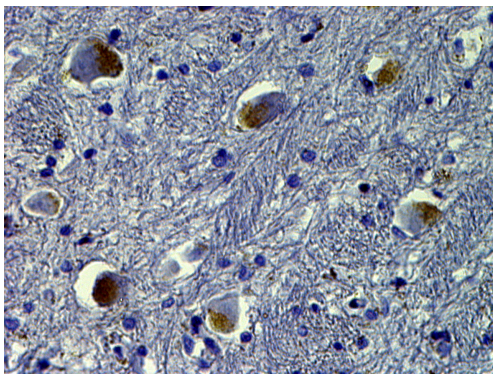
ЕКСПРЕСИЈА ЕСТРАДИОЛА И ПРОГЕСТЕРОНА И ПОЛНИ ДИМОРФИЗАМ У НАК

У неуронима *nc. acumbensa* присутни су рецептори и за естроген и за прогестерон. Експримирају се екстрануклеарно, са различитом дистрибуцијом, различитог обима и интензитета у мушком и женском мозгу. У *нк. акумбенсу* женског мозга $ER\alpha$ је дифузно уочљив у већини (око 80%) различитих варијанти неурона (пирамидалним, биполарним...), увек је перинуклеарно локализован, грануларног изгледа и јаког интензитета, са заузимањем и до 2/3 површине соме. (слике 79,80,81,82,83) Због ултратанке дебљине ткивних резова, визуелизација његовог присуства у спинама и аксонима није била

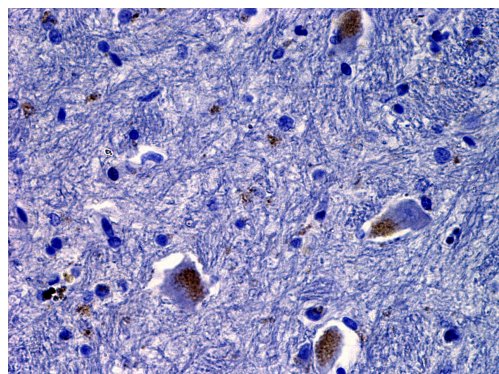
могућа, док је местимично јасна у интернеуронима и у појединим глијалним ћелијама



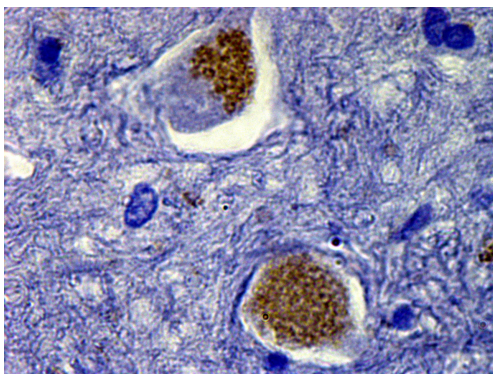
СЛИКА БР. 79



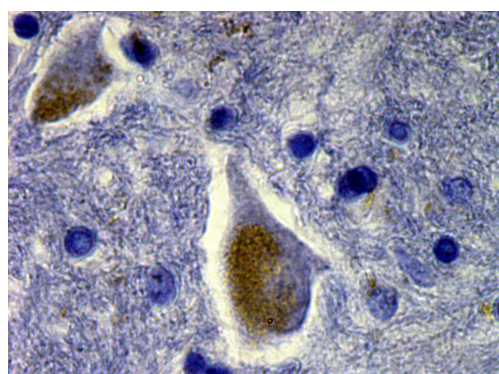
СЛИКА БР. 80



СЛИКА БР. 81



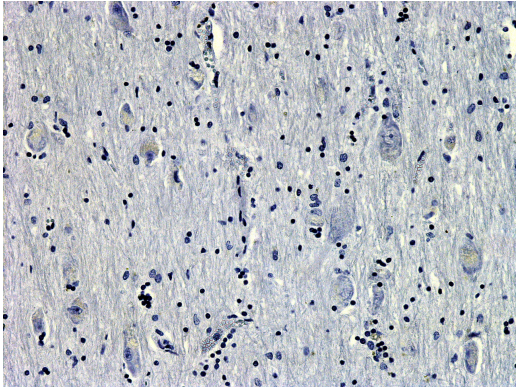
СЛИКА БР. 82



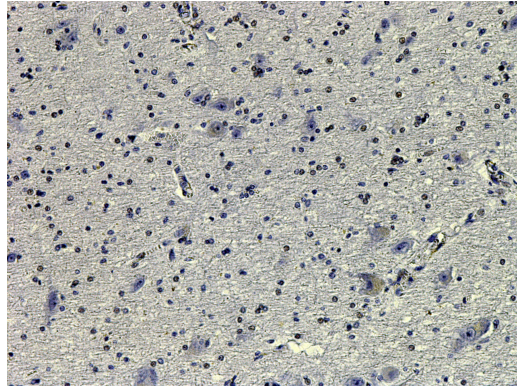
СЛИКА БР. 83

У идентичном једру мушког мозга ЕР α такође су присутни, са дистрибуцијом у око 50% различитих типова неурона, увек

перинуклеарно, грануларно, различитог интензитета: слабог, умереног и јаког. (слике 84 и 85)

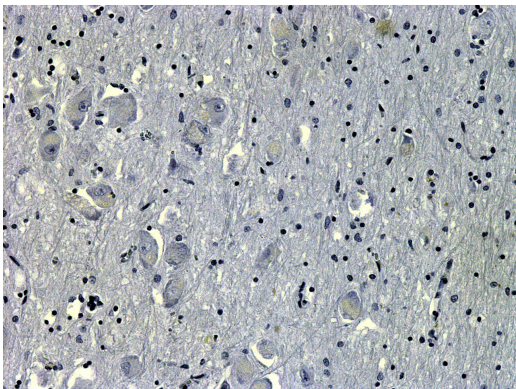


СЛИКА БР. 84

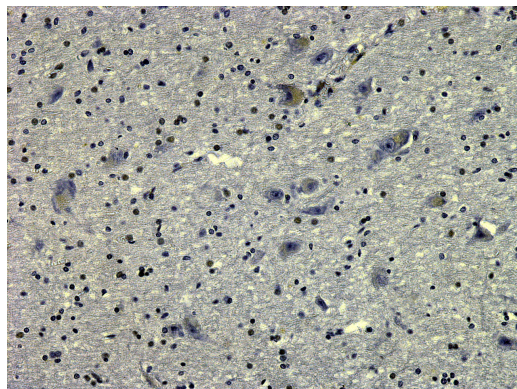


СЛИКА БР. 85

Сличних особина у мушком мозгу је и експресија ПР, само је генерално интензитет слабији (слике 86 и 87),

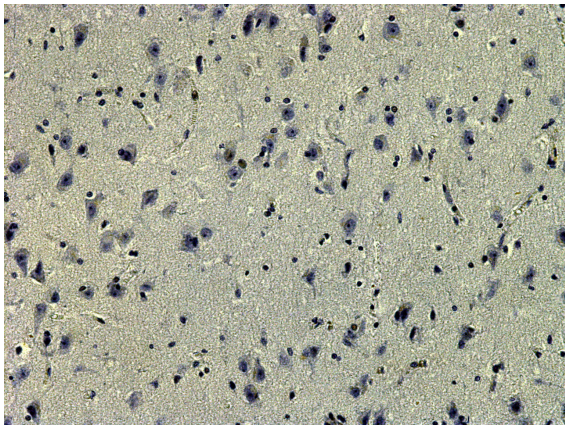


СЛИКА БР. 86

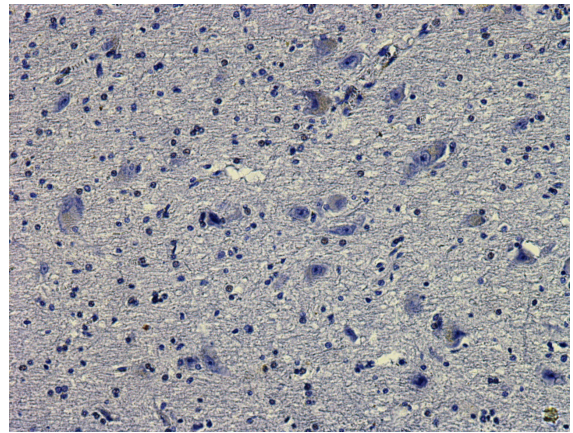


СЛИКА БР. 87

док је његово присуство у женском мозгу врло дискретно, у мање од 10% неурона и увек је експресија слабог интензитета (слике 88 и 89)



СЛИКА БР. 88



СЛИКА БР. 89

ДИСКУСИЈА

Макроморфологија

Nc. accumbens (НАК) је локализован у ростровентралном делу стријатума. Састоји се од два главна подрегиона: периферног (љуске) и централног (сржи) дела. Ови подрегиони се могу разликовати на основу специјализованих хистолошких и неурохемијских бојења^{177 178}. На основу оваквих испитивања и различитих особина утврђено је да су љуска и срж укључени у различите функционалне процесе .

Срж (core) *Nc. accumbens*-а је кључна за научене стимулусе који потичу из окружења. Љуска (shell) учествује у модулисању безусловног понашања као што су кретање и исхрана^{179 180}. На основу својих веза са осталим деловима ЦНС-а, срж и љуска су делови две различите неуралне мреже¹⁸¹.

Што се тиче узајамне интеракције између сржи и љуске она је мултисинаптичка и захтева учешће других, понекад удаљених делова ЦНС-а¹⁸². Љуска је повезана са лимбичким структурама као што су вентрални палидум (БП), вентрална теегментална ареа (ВТА), спољни хипоталамус, БСНТ и периаквадукталном сивом масом . С друге стране, срж и љуска имају јаке везе са околним стријаталним зонама и имају јаке везе са структурама базалних ганглија и *nucleus subthalamicus*, *globus pallidus* и *pars compacta, substantie nigre*¹⁸³.

Љуска и срж се хистохемијски разликују на основу различите дистрибуције и неурохемијских маркера и имунореактивности на калбиндин , неуропептид Y и тирозин хидроксилазу. У односу на ова бојења и имунохистохемијску експресију постоји сличност сржи (core)

са nucleus caudatusom, док је љуска слична продуженим амигдалма и другим лимбичким структурама ¹⁸⁴.

Акумбални неурони показују различите типове пластицитета у односу на врсту стимулуса. У сржи НАК се врши дефинисање различитости. Једна стимулација потиче од условних стимулуса, а друга стимулација је мотивациона и квантитативно различита. У зависности од интеграције информација и промене синаптичког пластицитета (углавном повећање), на многим дендритским спинама добија се одговор у виду измењене морфологије, дендритске арборизације, облика и густине спина итд..

Што се тиче љуске Nc. accumbens-a, она учествује у понашању које је раније дефинисано у односу на безусловне стимулусе и изазива промене понашања након поновљеног узимања адиктивних психостимулуса. У односу на везе, функцију, понашање, експресију неуротрансмитера очекиване су морфолошке разлике између ова два субрегиона. У оба подрегиона Nc. accumbens главни неурони су габаергички неурони средње величине са спинама (95%). Међутим осталих 5% чине холинергички аспини интернеурони.

Што се тиче сржи, главни неурони су средње величине са густим спинама на секундарним и терцијалним дендритима. У љусци поготово у средишњем делу, неурони су мањи и њихови дендрити су значајно мање покривени спинама. Ове морфолошке разлике сугеришу различиту неуроадаптацију у односу на различиту врсту стимулуса.

ДИСКУСИЈА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

На основу Голци-Кокс и имунохистохемијског бојења на ГАБА-у, закључили смо да у *Nc. accumbens* доминирају ГАБА-ергички неурони ($\geq 90\%$) који су били средње величине око 20 μm у максималном дијаметру и око 10 μm у минималном дијаметру. Облик соме код наших типова неурона је био различит, од фузиформног и пирамидалног до мултиполарног, где је 2-8 примарних дендрита напуштало сому. Примарни дендрити нису прекривени спинама и од њих се, након 20-30 μm одвајају секундарни и терцијални дендрити који су густо прекривени спинама^{185 186}.

Будући да су радови код којих је описана морфологија једра и неурона на хуманом НАК јако ретки, наша компарација се односила на упоређивање резултата истраживања на различитим експерименталним животињским врстама, најчешће на пацовима.

Као што је напред наведено морфологију неурона смо истраживали по Голци-Коксу и имунохистохемији на инхибиторни неуротрансмитер ГАБУ (ГАД 67). Друга истраживања морфологије неурона вршена су методама као што су *single micro injections cells*, *Dli*, *tirozin hidrolaza*, *calbidinin*, *neuropeptid Y* и дала су сличне резултате.

Резултати слични нашим су показани у радовима аутора који се баве морфологијом неурона средње величине са спинама НАК у последње две деценије. Више аутора је регистровало мање дијаметре соме на мозгу пацова али тип арборизације је био готово идентичан.

Они су такође регистровали разлику између љуске и сржи, у смислу мање примарних дендрита у љусци, него у сржи и другачију дендритску арборизацију. Овакав налаз одговара нашем налазу, где смо

такође у љусци наилазили на фузиформни и фузиформни са бочним дендритом тип неурона, чија се дендритска арборизација разликовала од типова неурона нађених у сржи, где доминирају мултиполарни и пирамидални типови неурона^{187 188}.

Упоређивањем запремине соме неурона која је добијена на основу калкулације, дошли смо до закључка да неурони љуске (shell) фузиформни и фузиформни са бочним дендритом у односу на неуроне сржи (core), пирамидални и мултиполарни имају 30-50% мање вредности волумена соме. Ово сугерише да неурони средње величине са спинама сржи показују већи потенцијал за сакупљање информациј од неурона средње величине са спинама љуске НАК.

Различита дистрибуција неуротрансмитера у подрегионима НАК, пре свега ГАБЕ, допамина и глутамата је резултат различите морфологије наурона, у зависности од неуралних путева у ове две субјединице.

Што се тиче налаза облика и морфологије неурона код већине аутора неурони средње величине са густим спинама је налаз који је био најчешћи. Неурони средње величине са спинама различитог облика соме, примарних дендрита, дендритске арборизације су у већем броју радова били регистровани у зависности од присуства у љусци и сржи НАК.

Већина аутора се слаже да су мултиполарни и пирамидални неурони, где је број примарних дендрита од 3-8, а просечно 6, са гушћим присуством спина, карактеристична за неуроне средње величине са спинама сржи. За разлику од љуске, у којој је на неуронима број примарних дендрита био мањи, од 2-5, а просечно 3 и са мањом густином спина.

Поред ових разлика регистроване су и разлике у тоталној дендритског дужини (ТДЛ), тако што су „ мањи “ неурони средње величине са спинама љуске имали мању ТДЛ у односу на ТДЛ неурони средње величине са спинама сржи. Ову разлику смо запазили у нашим резултатима (статистички значајна $p \leq 0,005$) када се упореде типови неурона средње величине са спинама који су доминантни у љусци и у сржи (фузиформни vs. пирамидални).

С обзиром на ограничење Голци-Кокс методе (пресеци на 120μ) и фрагилности дендрита, наше вредности ТДЛ-а су мање од других аутора^{189 190}.

ДИСКУСИЈА ПОЛНИХ РАЗЛИКА

Истраживали смо полне разлике у основним параметрима неурона НАК између мушког и женског мозга. Када се испитују основни параметри соме (Дмакс, Дмин, и волумен) између сличних типова (у сржи доминирају мултиполарни и пирамидални тип), можемо да закључимо да не постоје разлике између мушког и женског пола. Сличан резултат је забележен и у оквиру љуске где се фузиформни неурони и фузиформни са бочним дендритом нису разликовали између полова.

Сличан резултат везан за полне разлике у величини соме неурона сржи и љуске НАК, као и целокупног једра су добили Мејцен и сарадници¹⁹¹.

Када смо испитивали густину спина запазили смо да постоје полне разлике у оба подрегиона (срж и љуска) тако и на нивоу целокупног акумбенса у смислу веће густине код женског пола. Сличне

результате су регистровали Форлано и сарадници када су констатовали већу густину спина код женки пацова у сржи НАК, као и на нивоу целог једра, али не и на нивоу љуске¹⁹². Будући да смо показали да је густина спина била већа код жена, мања густина спина код мушкараца указује да допамин има мањи утицај на НАК. Овакве бихејвиоралне полне разлике на дејство психостимуланаса, као што су промене локомоторне активности, су веома повезане са функцијом сржи НАК. Док естрадиол појачава бихејвиоралну сензитацију и ефекат психостимуланаса код женки, након кастрације (било мушке и женске) полне разлике и даље остају¹⁹³. Ове разлике су евидентне у густини спина поготово на дисталним (секундарним и терцијалним) дендритима неурона средње величине са спинама. Ово нам говори да рани ембрионални развој дефинише морфологију неурона, а каснији пубертетски утицај врши модулацију ових неурона наградом-условљеним понашањем¹⁹⁴.

Висман и сарадници су испитујући синаптичку активност НАК и густину спина закључили да је густина синапси већа код женки пацова него код мужјака као и да је већа у сржи него у љусци НАК¹⁹⁵.

Овакви резултати су доказани код истог аутора и након третирања НАК експерименталних животиња кокаином. Густина спина је била, након третирања кокаином, такође већа код женки него код мужјака и више у сржи него у љусци НАК. Анализом густине спина пре и после третирања кокаином закључили су да су женке пацова имале већу густину спина него мужјаци након третирања кокаином¹⁹⁶.

У нашим резултатима смо регистровали два типа спина, сталкасте и сесилне.

За разлику од других аутора, на Голци- Коксу смо регистровали само два типа спина, док су другим врстама бојења (ДИЛ), протрузије на дендритима, тј.спине, класификоване у неколико облика: печуркасте (велика глава и кратак врат), танке (мала глава и дугачак врат), здепасте (велика глава и не види се врат), разгранате (више од једне главе на врату) и филоподија (протрузија на врату која нема главу).

На нашим типовима неурона сесилне спине одговарају здепастим типовима, а сталкасте спине одговарају печуркастим и танким типовима спина ^{197 198 199 200 201 202}.

ДИСКУСИЈА ЕКСПРЕСИЈЕ ЕСТРАДИОЛСКИХ И ПРОГЕСТЕРОНСКИХ РЕЦЕПТОРА У НЕУРОНИМА НАК-А

Познато је да у току ембрионалног развоја тастикларна секреција води ка полним разликама у организацији мозга ²⁰³. Такође постоје ефекти излагања гонадалним хормонима у току пубертета који доприносе различитом развоју мозга и понашања ^{204 205 206}. Естрадиол је познат као хормон који има утицаја на многе облике понашања, као и у процесима адикције ^{207 208}. Код експерименталних животиња је регистровано, да се давањем већих доза естрадиола појачава кокаинска зависност ²⁰⁹.

Естрадиол стимулише допаминско ослобађање у вентралном и дорзалном стријатуму (нс. caudatus, putamen и нс. accumbens), појачава преузимање допамина у НАК утичући на густину рецептора за допамин ²¹⁰. Ова способност естрадиола да олакшава допаминергичку

активност, се сматра кључном за појачавање кокаинског дејства на понашање код женског пола.

Упркос великом броју радова који показују екстрануклеарну локализацију стероидних рецептора у ЦНС-у, повезивање ових анатомских резултата са специфичним хистолошким, физиолошким или бихејворалним функцијама, није у потпуности доказана.

Екстрануклеарни рецептори ЕР α и ЕР бета су поред присутности у цитоплазми регистровани и у дендритима и аксонима неурона повећавајући глутаминергичке синапсе дуж дендрита²¹¹

Екстрануклеарна експресија Е Р α рецептора је регистрована и у аксонским завршецима где естрадиол контролише редистрибуцију имунореактивних везикула на синаптичкој мембрани²¹².

Стероидни хормони и њихови рецептори су снажни регулатори генске транскрипције у ЦНС-у и имају потенцијал за стално мењање структуре и функције мозга у развоју. Полно сазревање је процес који је сталан и регулисан је у ембрионалној, феталној и неонаталној фази дејством тестостерона из тестиса. Дејством ензима ароматазе тестостерон се метаболише у естрадиол који је одговоран за многе полне разлике у мозгу.

У нашем истраживању смо показали да постоје полне разлике у експресији екстрануклеарних естрогенских и прогестеронских рецептора у неуронима нк. акумбенса човека.

Регистровали смо значајно већу експресију екстрануклеарних естрогенских рецептора ER α у неуронима НАК жена него код мушкараца.

Што се тиче експресије екстрануклеарних прогестеронских рецептора PR, генерално гледано, значајно је мања експресивност од експресије ER α код оба пола.

Сличне полне разлике, али на другим структурама мозга су добили и други аутори²¹³²¹⁴

ЗАКЉУЧЦИ

1. Истражујући морфологију неурона средње величине са спинама по Голци бојењу утврдили смо четири типа неурона:

1. Фузиформни неурон
2. Фузиформни неурон са латералним дендритом
3. Пирамидални-like неурон
4. Мултиполарни неурон

2. На основу локализације у субједарним регионима, сржи (core) и љусци (shell), закључили смо да у љусци једра доминирају први и други тип неурона (фузиформни и фузиформни неурон са бочним дендритом), а док у сржи једра доминирају трећи и четврти тип неурона (пирамидални-like и мултиполарни тип).

3. Морфометријском анализом по Sholl-у смо доказали различитост типова неурона која се огледала у параметрима ћелијске коме као што су: запремина тела неурона и дендритска рамификација и арборизација неурона. Остали параметри коме неурона као што су максимални и минимални дијаметра тела неурона као и густина спина нису показали статистички значајну разлику.

4. Бојењем неурона средње величине са спинама по Голцију смо дошли до закључка да је доминантан сталкасти тип спина на секундарним и терцијалним дендритима (преко 70%), док преосталих 30% чине сесилни типови спина.

5. Анализирајући полне разлике закључили смо да је већа густина спина на неуронима средње величине са спинама код жена како на нивоу појединих региона (љуске и сржи) тако и на нивоу читавог једра

6. Испитујући полне разлике у експресији полних хормона естрадиола и прогестерона, имунохистохемијском методом у неуронима НАК, закључили смо да оне постоје. Регистровали смо значајно већу екстрануклеарну експресију естрогенских ER α рецептора у женском мозгу него у мушком.

Што се тиче експресије екстрануклеарних прогестеронских PR рецептора, она је генерално гледано, значајно мања код оба пола.

7. На основу имунохистохемијског бојења на ГАБУ смо утврдили идентичне типове неурона као и по Голци бојењу:

1. Фузиформни неурон
2. Фузиформни неурон са латералним дендритом
3. Пирамидални-like неурон
4. Мултиполарни неурон

ЛИТЕРАТУРА

1. Brockhaus H. Vergleichend-anatomische Untersuchungen Basalkernkomplex.. J Psychol. Neurol., 1942. 51: 57-95)
2. Herkenham M, Edley SM, Stuart J. Cell clusters in the nucleus accumbens of the rat and the mosaic relationship of opiate receptors, acetylcholinesterase and subcortical afferent terminations .Neuroscience; 1984.11(3):561-593
3. Nieto A, Mexicano G, Cappelo S, Contreras C.M, Nieto D. Projection of the nucleus accumbens in the cat. Jpn.J.Psychiatry Neurol.; 1989.43 (1):105-112
4. Koikegami . Studies on the paralimbic brain structures, on the nucleus accumbens and on the olfacto-tegmental tract in the Indian elephant. Acta Med Biol (Niigata). 1967 Dec;15(2):131-40.
5. De France, J.F., Sikes, R.W., Gottesfeld, Z. Regional distribution of catecholamines in nucleus accumbens of the rabbit. J. Neurochem. 1983. 40(1):291-293
6. Voorn P, Brady LS, Schotte A, Berendse HW, Richfield EK.
7. Evidence for two neurochemical divisions in the human nucleus accumbens. Eur J Neurosci. 1994 Dec 1;6(12):1913-6.
8. Anton Reiner, David J. Perkel Revised Nomenclature for Avian Telencephalon and Some Related Brainstem Nuclei J Comp Neurol. 2004 May 31; 473(3): 377–414.
9. Schoffelmeer ANM, De Vries TJ, Wardeh G et al. Psychostimulant – induced behavioral sensitization depends on nicotinic receptor activation .The journal of Neuroscience, April 15, 2002, 22(8):3269-3276
10. Zahm DS, Heimer L. Specificity in the efferent projections of the nucleus accumbens in the rat: comparison of the rostral pole projection patterns with those of the core and shell; J Comp Neurol. 1993 Jan 8;327(2):220-32.

11. Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY. From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system; *Prog Neurobiol.* 1980;14(2-3):69-97.
12. Mogenson GJ, Yang CR. The contribution of basal forebrain to limbic-motor integration and the mediation of motivation to action; *Adv Exp Med Biol.* 1991;295:267-90.
13. Kelley AE, Domesick VB. The distribution of the projection from the hippocampal formation to the nucleus accumbens in the rat: an anterograde- and retrograde-horseradish peroxidase study. *Neuroscience.* 1982 Oct;7(10):2321-35.
14. McGeorge AJ, Faull RL. The organization of the projection from the cerebral cortex to the striatum in the rat *Neuroscience.* 1989;29(3):503-37
15. 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(1):89-125.
16. Heimer L, Van Hoesen GW. The limbic lobe and its output channels: implications for emotional functions and adaptive behavior; *Neurosci Biobehav Rev.* 2006;30(2):126-47
17. Beckstead RM, Domesick VB, Nauta WJ. Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. *Brain Res.* 1979 Oct 19;175(2):191-217
18. Kelley AE, Domesick VB. The distribution of the projection from the hippocampal formation to the nucleus accumbens in the rat: an anterograde- and retrograde-horseradish peroxidase study; *Neuroscience.* 1982 Oct;7(10):2321-35.

19. Brog JS, Salyapongse A, Deutch AY, Zahm DS. The patterns of afferent innervation of the core and shell in the "accumbens" part of the rat ventral striatum: immunohistochemical detection of retrogradely transported fluoro-gold; *J Comp Neurol.* 1993 Dec 8;338(2):255-78
20. Alheid GF, Heimer L. New perspectives in basal forebrain organization of special relevance for neuropsychiatric disorders: the striatopallidal, amygdaloid, and corticopetal components of substantia innominata; *Neuroscience.* 1988 Oct;27(1):1-39
21. Herrick CJ, 1926, *Brains of Rats and Men.* University of Chicago Press; Chicago :1926. *Neurological Foundations of Animal Behavior*
22. Mogenson GJ, Wu M. Neuropharmacological and electrophysiological evidence implicating the mesolimbic dopamine system in feeding responses elicited by electrical stimulation of the medial forebrain bundle; *Brain Res.* 1982 Dec 16;253(1-2):243-51
23. Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY. From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog Neurobiol.*; 1980;14(2-3):69-97.
24. Heimer L, Alheid GF. Piecing together the puzzle of basal forebrain anatomy. *Adv Exp Med Biol.* 1991;295:1-42.
25. Zahm DS, Heimer L. Specificity in the efferent projections of the nucleus accumbens in the rat: comparison of the rostral pole projection patterns with those of the core and shell; *J Comp Neurol.* 1993 Jan 8;327(2):220-32

26. Alheid GF, Heimer L. Theories of basal forebrain organization and the "emotional motor system". *Prog Brain Res.* 1996;107:461-84.
27. Heimer L, Alheid GF, de Olmos JS, Groenewegen HJ, Haber SN, Harlan RE, Zahm DS. The accumbens: beyond the core-shell dichotomy; *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1997 Summer;9(3):354-81
28. Wolf ME. The role of excitatory amino acids in behavioral sensitization to psychomotor stimulants; *Prog Neurobiol.* 1998 Apr;54(6):679-720.
29. Kelley AE, Andrzejewski ME, Baldwin AE, Hernandez PJ, Pratt WE. Glutamate-mediated plasticity in corticostriatal networks: role in adaptive motor learning; *Ann N Y Acad Sci.* 2003 Nov;1003:159-68
30. Wolf ME, Sun X, Mangiavacchi S, Chao SZ. Psychomotor stimulants and neuronal plasticity; *Neuropharmacology.* 2004;47 Suppl 1:61-7
31. Záborszky L, Alheid GF, Beinfeld MC, Eiden LE, Heimer L, Palkovits M. Cholecystokinin innervation of the ventral striatum: a morphological and radioimmunological study; *Neuroscience.* 1985 Feb;14(2):427-53
32. Meredith GE, Blank B, Groenewegen HJ. The distribution and compartmental organization of the cholinergic neurons in nucleus accumbens of the rat; *Neuroscience.* 1989;31(2):327-45

33. Voorn P, Gerfen CR, Groenewegen HJ. Compartmental organization of the ventral striatum of the rat: immunohistochemical distribution of enkephalin, substance P, dopamine, and calcium-binding protein. *J Comp Neurol.* 1989 Nov 8;289(2):189-201.
34. Spooren WP, Veening JG, Groenewegen HJ, Cools AR. Efferent connections of the striatopallidal and amygdaloid components of the substantia innominata in the cat: projections to the nucleus accumbens and caudate nucleus. *Neuroscience.* 1991;44(2):431-47.
35. Meredith GE, Agolia R, Arts MP, Groenewegen HJ, Zahm DS. Morphological differences between projection neurons of the core and shell in the nucleus accumbens of the rat; *Neuroscience.* 1992 Sep;50(1):149-62.
36. Brog JS, Salyapongse A, Deutch AY, Zahm DS. The patterns of afferent innervation of the core and shell in the "accumbens" part of the rat ventral striatum: immunohistochemical detection of retrogradely transported fluoro-gold; *J Comp Neurol.* 1993 Dec 8;338(2):255-78
37. Chang JY, Sawyer SF, Lee RS, Woodward DJ. Electrophysiological and pharmacological evidence for the role of the nucleus accumbens in cocaine self-administration in freely moving rats; *J Neurosci.* 1994 Mar;14(3 Pt 1):1224-44.
38. Betancur C, Rostène W, Béroud A. Chronic cocaine increases neurotensin gene expression in the shell of the nucleus accumbens and in discrete regions of the striatum; *Brain Res Mol Brain Res.* 1997 Mar;44(2):334-40.
39. Swanson CJ, Heath S, Stratford TR, Kelley AE. Differential behavioral responses to dopaminergic stimulation of nucleus

- accumbens subregions in the rat; *Pharmacol Biochem Behav.* 1997 Dec;58(4):933-45.
40. Stratford TR, Kelley AE. GABA in the nucleus accumbens shell participates in the central regulation of feeding behavior; *J Neurosci.* 1997 Jun 1;17(11):4434-40.
41. Barrot M, Olivier JD, Perrotti LI, DiLeone RJ, Berton O, Eisch AJ, Impey S, Storm DR, Neve RL, Yin JC, Zachariou V, Nestler EJ. CREB activity in the nucleus accumbens shell controls gating of behavioral responses to emotional stimuli; *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Aug 20;99(17):11435-4
42. Groenewegen HJ, Berendse HW, Wolters JG, Lohman AH. The anatomical relationship of the prefrontal cortex with the striatopallidal system, the thalamus and the amygdala: evidence for a parallel organization. *Prog Brain Res.* 1990;85:95-116; discussion 116-8
43. Ragsdale CW Jr, Graybiel AM. Fibers from the basolateral nucleus of the amygdala selectively innervate striosomes in the caudate nucleus of the cat; *J Comp Neurol.* 1988 Mar 22;269(4):506-22.
44. Wright CI, Groenewegen HJ. Patterns of overlap and segregation between insular cortical, intermediodorsal thalamic and basal amygdaloid afferents in the nucleus accumbens of the rat; *Neuroscience.* 1996 Jul; 73(2):359-73
45. Brog JS, Salyapongse A, Deutch AY, Zahm DS. The patterns of afferent innervation of the core and shell in the "accumbens" part of the rat ventral striatum: immunohistochemical detection of retrogradely transported fluoro-gold. *J Comp Neurol.* 1993 Dec 8;338(2):255-78

46. French SJ, Totterdell S. Individual nucleus accumbens-projection neurons receive both basolateral amygdala and ventral subicular afferents in rats. *Neuroscience*. 2003;119(1):19-31
47. Meredith GE, Farrell T, Kellaghan P, Tan Y, Zahm DS, Totterdell S. Immunocytochemical characterization of catecholaminergic neurons in the rat striatum following dopamine-depleting lesions; *Eur J Neurosci*. 1999 Oct;11(10):3585-96.
48. Maldonado-Irizarry CS, Kelley AE. Differential behavioral effects following microinjection of an NMDA antagonist into nucleus accumbens subregions; *Psychopharmacology (Berl)*. 1994 Sep;116(1):65-72
49. Pulvirenti L, Berrier R, Kreifeldt M, Koob GF. Modulation of locomotor activity by NMDA receptors in the nucleus accumbens core and shell regions of the rat; *Brain Res*. 1994 Nov 21;664(1-2):231-6
50. Parkinson JA, Cardinal RN, Everitt BJ. Limbic cortical-ventral striatal systems underlying appetitive conditioning; *Prog Brain Res*. 2000;126:263-85.
51. Ito R, Robbins TW, Everitt BJ. Differential control over cocaine-seeking behavior by nucleus accumbens core and shell; *Nat Neurosci*. 2004 Apr;7(4):389-97. Epub 2004 Mar 21.
52. Corbit LH, Janice LM, Balleine BW. The Role of the Nucleus Accumbens in instrumental conditioning: Evidence of functional dissociation between accumbens core and shell. *The Journal of Neuroscience*, May 1, 2001, 21(9): 3251 - 3260
53. Parkinson JA, Olmstead MC, Burns LH, Robbins TW, Everitt BJ. Dissociation in effects of lesions of the nucleus accumbens core and shell on appetitive pavlovian approach behavior and the potentiation of conditioned reinforcement and locomotor activity by D-amphetamine; *J Neurosci*. 1999 Mar 15;19(6):2401-11

54. Di Ciano P, Cardinal RN, Cowell RA, Little SJ, Everitt BJ. Differential involvement of NMDA, AMPA /Kainate and dopamine receptors in the nucleus accumbens core in the acquisition and performance of Pavlovian approach behavior. *The journal of Neuroscience*, December 1. 2001, 21 (23):9471-9477
55. Kelley AE. Memory and addiction: shared neural circuitry and molecular mechanisms; *Neuron*. 2004 Sep 30;44(1):161-79.
56. Floresco SB, Ghods-Sharifi S, Vexelman C, Magyar O. Dissociable roles for the nucleus accumbens core and shell in regulating set shifting; *J Neurosci*. 2006 Mar 1;26(9):2449-57.
57. Wood DA, Rebec GV. Dissociation of core and shell single-unit activity in the nucleus accumbens in free-choice novelty; *Behav Brain Res*. 2004 Jun 4;152(1):59-66.
58. Hollander JA, Carelli RM. Abstinence from cocaine self-administration heightens neural encoding of goal-directed behaviors in the accumbens; *Neuropsychopharmacology*. 2005 Aug;30(8):1464-74.
59. Phillips GD, Setzu E, Hitchcott PK. Facilitation of appetitive pavlovian conditioning by d-amphetamine in the shell, but not the core, of the nucleus accumbens; *Behav Neurosci*. 2003 Aug;117(4):675-84.
60. Cardinal RN, Parkinson JA, Hall J, Everitt BJ. Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex; *Neurosci Biobehav Rev*. 2002 May;26(3):321-52.
61. Swanson CJ, Heath S, Stratford TR, Kelley AE. Differential behavioral responses to dopaminergic stimulation of nucleus accumbens subregions in the rat; *Pharmacol Biochem Behav*. 1997 Dec;58(4):933-45.
62. Baldo BA, Sadeghian K, Basso AM, Kelley AE. Effects of selective dopamine D1 or D2 receptor blockade within nucleus accumbens

- subregions on ingestive behavior and associated motor activity; *Behav Brain Res.* 2002 Dec 2;137(1-2):165-77.
63. Hernandez PJ, Andrzejewski ME, Sadeghian K, Panksepp JB, Kelley AE. AMPA/kainate, NMDA, and dopamine D1 receptor function in the nucleus accumbens core: a context-limited role in the encoding and consolidation of instrumental memory; *Learn Mem.* 2005 May-Jun;12(3):285-95.
64. Pontieri FE, Tanda G, Di Chiara G Intravenous cocaine, morphine, and amphetamine preferentially increase extracellular dopamine in the "shell" as compared with the "core" of the rat nucleus accumbens; *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995 Dec 19;92(26):12304-8
65. Everitt BJ, Parkinson JA, Olmstead MC, Arroyo M, Robledo P, Robbins TW. Associative processes in addiction and reward. The role of amygdala-ventral striatal subsystems; *Ann N Y Acad Sci.* 1999 Jun 29;877:412-38
66. Meredith GE, Agolia R, Arts MP, Groenewegen HJ, Zahm DS. Morphological differences between projection neurons of the core and shell in the nucleus accumbens of the rat. *Neuroscience* 1992 Sep;50(1):149-62
67. Meredith GE, Blank B, Groenewegen HJ. The distribution and compartmental organization of the cholinergic neurons in nucleus accumbens of the rat. *Neuroscience.* 1989;31(2):327-45.
68. Voorn P, Gerfen CR, Groenewegen HJ. Compartmental organization of the ventral striatum of the rat: immunohistochemical distribution of enkephalin, substance P, dopamine, and calcium-binding protein. *J Comp Neurol.* 1989 Nov 8;289(2):189-201.

69. Corbit LH, Janice LM, Balleine BW. The Role of the Nucleus Accumbens in instrumental conditioning: Evidence of functional dissociation between accumbens core and shell. *The Journal of Neuroscience*, May 1, 2001, 21(9): 3251 – 3260
70. Kantak KM., Black Y, Valencia E, Green Jordan K, Eichenbaum HB. Dissociable effects of Lidocaine Inactivation of the rostral and caudal basolateral amygdala on the maintenance and reinstatement of cocaine-seeking behavior in the rats. *The Journal of Neuroscience*, February 1, 2002, 22(3):1126-1136
71. Howland JG, Taepavarapruk P, Phillips AG. Glutamate receptor dependent modulation of dopamine efflux in the nucleus accumbens by basolateral, but not central nucleus of the amygdala in the rats. *The Journal of neuroscience*, February 1, 2002, 22 (3): 1137-1145
72. Everitt BJ, Wolf ME. Psychomotor Stimulant Addiction : A Neural systems perspective. *The journal of neuroscience*, May 1, 2002, 22 (9): 3312-3320
73. Schoffelmeer ANM, De Vries TJ, Wardeh G et al. Psychostimulant – induced behavioral sensitization depends on nicotinic receptor activation .*The journal of Neuroscience*, April 15, 2002, 22(8):3269-3276
74. McDonald J. Topographic organization of amygdaloid projections to the caudoputamen, nc. accumbens, and related striatal-like areas in the rat brain *Neuroscience* 1991., 44: 15-33;
75. Toševski j. Nerazumna mreža 2002 Prometej Jefimija Beograd - Novi Sad, 70;
76. Everitt BJ, Robbins TV. Amygdala-ventral striatal interactions and reward related processes. In: Aggleton JP. (ed.) *The amygdala: Neurobiological aspects of emotion, memory and mental dysfunction* 1992. Willey Lyss New York, 401 – 429

77. Thierry AM, Gioanni Y, Degenetais E, Glowinski J. Hippocampo-prefrontal cortex pathway: anatomical and electrophysiological characteristics. *Hippocampus* 2000;10(4):411-9)
78. Otake K, Nakamura Y. Possible pathways through which neurons of the shell of the nucleus accumbens influence the outflow of the core of the nucleus accumbens. *Brain Dev* 2000 Sep;22 Suppl 1:S17-26
79. Thierry AM, Gioanni Y, Degenetais E, Glowinski J. Hippocampo-prefrontal cortex pathway: anatomical and electrophysiological characteristics. *Hippocampus* 2000;10(4):411-9;
80. Jackson ME, Moghaddam B. Amygdala regulation of nucleus accumbens dopamine output is governed by the prefrontal cortex. *J Neurosci* 2001 Jan 15;21(2):676-81)
81. Fernandez-Espejo. How does the nucleus accumbens function *E Rev Neurol* 2000 May 1-15;30(9):845-9
82. Ramon y Cajal ,S. *Histologie du Systeme Nerveux de l Homme et des Vertebres*. Marloine; Paris :1911.
83. Marie N, Canestrelli C, Noble F. Transfer of Neuroplasticity from Nucleus Accumbens Core to Shell Is Required for Cocaine Reward. *PLoS ONE* 7 2012; (1): e30241;
84. Kalivas PW. Neurobiology of cocaine addiction: implications for new pharmacotherapy. *Am J Addict* 2007 16: 71–78
85. Voorn P, Jorritsma-Byham B, Van Dijk C, Buijs RM. The dopaminergic innervation of the ventral striatum in the rat: a light- and electron-microscopical study with antibodies against dopamine ;*J Comp Neurol*. 1986 Sep 1;251(1):84-99.
86. Robinson TE, Kolb B. Morphine alters the structure of neurons in the nucleus accumbens and neocortex of rats; *Synapse*. 1999 Aug;33(2):160-2

87. Van Dongen YC, Maily P, Thierry AM, Groenewegen HJ, Deniau JM. Three-dimensional organization of dendrites and local axon collaterals of shell and core medium-sized spiny projection neurons of the rat nucleus accumbens; *Brain Struct Funct* (2008) 213:129–147
88. Gerfen CR. Synaptic organization of the striatum; *J Electron Microscop Tech.* 1988 Nov;10(3):265-81.
89. Bolam JP, Smith Y. The GABA and substance P input to dopaminergic neurones in the substantia nigra of the rat; *Brain Res.* 1990 Oct 8;529(1-2):57-78.
90. O'Donnell P, Grace AA. Dopaminergic modulation of dye coupling between neurons in the core and shell regions of the nucleus accumbens. *J Neurosci.* 1993 Aug;13(8):3456-71.
91. Bolam JP, Powell JF, Wu JY, Smith AD. Glutamate decarboxylase-immunoreactive structures in the rat neostriatum: a correlated light and electron microscopic study including a combination of Golgi impregnation with immunocytochemistry; *J Comp Neurol.* 1985 Jul 1;237(1):1-20.
92. Bolam JP, Smith Y. The GABA and substance P input to dopaminergic neurones in the substantia nigra of the rat; *Brain Res.* 1990 Oct 8;529(1-2):57-78.
93. Kuruvilla A, Uretsky NJ. Effect of intrastriatal administration of cholinergic and GABAergic agonists on apomorphine-induced circling; *Psychopharmacology (Berl).* 1984;84(1):42-7.
94. Kafetzopoulos E. GABAergic mechanisms mediating rotational behavior in rats: differences between dorsal and ventral striatum. *Pharmacol Biochem Behav.* 1988 Mar;29(3):457-60.
95. Kalivas PW, Duffy P, Barrow J. Regulation of the mesocorticolimbic dopamine system by glutamic acid receptor subtypes; *J Pharmacol Exp Ther.* 1989 Oct;251(1):378-87.

96. Płaznik A, Stefański R, Kostowski W. GABAergic mechanisms in the nucleus accumbens septi regulating rat motor activity: the effect of chronic treatment with desipramine; *Pharmacol Biochem Behav.* 1990 Jul;36(3):501-6.
97. Plaznik A, Stefanski R, Kostowski W. Interaction between accumbens D1 and D2 receptors regulating rat locomotor activity; *Psychopharmacology (Berl).* 1989;99(4):558-62.
98. Kovalev GI, Hetey L. Regulation of 3H-dopamine release by presynaptic GABA and glutamate heteroreceptors in the synaptosomes of the rat nucleus accumbens]; *Biull Eksp Biol Med.* 1987 Jan;103(1):75-8.
99. Zetterström T, Fillenz M. Local administration of flurazepam has different effects on dopamine release in striatum and nucleus accumbens: a microdialysis study; *Neuropharmacology.* 1990 Feb;29(2):129-34.
100. Uchimura N, Cherubini E, North RA. Cation current activated by hyperpolarization in a subset of rat nucleus accumbens neurons; *J Neurophysiol.* 1990 Dec;64(6):1847-50.
101. Uchimura N, Cherubini E, North RA. Inward rectification in rat nucleus accumbens neurons; *J Neurophysiol.* 1989 Dec;62(6):1280-6.
102. Meredith GE, Agolia R, Arts MP, Groenewegen HJ, Zahm DS. Morphological differences between projection neurons of the core and shell in the nucleus accumbens of the rat. *Neuroscience* 1992 Sep;50(1):149-62
103. Hajnal A, Szekely M, Galosi R, Lenard L. Accumbens cholinergic interneurons play a role in the regulation of body weight and metabolism. *Physiol Behav* 2000 Jul 1-15;70(1-2):95-103;

104. Nakano K .Neural circuits and topographic organization of the basal ganglia and related regions. *Brain Dev* 2000 Sep;22 Suppl 1:S5-16;
105. Heidbreder CA, Baumann MH Autoregulation of dopamine synthesis in subregions of the rat nucleus accumbens. *Eur J Pharmacol* 2001 Jan 5;411(1-2):107-113
106. Otake K, Nakamura Y. Possible pathways through which neurons of the shell of the nucleus accumbens influence the outflow of the core of the nucleus accumbens. *Brain Dev* 2000 Sep;22 Suppl 1:S17-26;
107. Heidbreder CA, Baumann MH. Autoregulation of dopamine synthesis in subregions of the rat nucleus accumbens. *Eur J Pharmacol* 2001 Jan 5;411(1-2):107-113;
108. Meredith GE, De Souza IE, Hyde TM, Tipper G, Wong ML, Egan MF. Persistent alterations in dendrites, spines, and dynorphinergic synapses in the nucleus accumbens shell of rats with neuroleptic-induced dyskinesias. *J Neurosci* 2000 Oct 15;20(20):7798-806;
109. Goto Y, O'Donnell P. Synchronous activity in the hippocampus and nucleus accumbens in vivo. *J Neurosci* 2001 Feb 15;21(4):RC131;
110. Jackson ME, Moghaddam B. Amygdala regulation of nucleus accumbens dopamine output is governed by the prefrontal cortex *J Neurosci* 2001 Jan 15;21(2):676-8
111. Goto Y, O'Donnell P. Synchronous activity in the hippocampus and nucleus accumbens in vivo. *J Neurosci* 2001 Feb 15;21(4):RC131;
112. Totterdell S, Smith AD. Cholecystokinin-immunoreactive boutons in synaptic contact with hippocampal pyramidal neurons that project to the nucleus accumbens. *Neuroscience* ;19(1):181-192.(1986)

113. Thierry AM, Gioanni Y, Degenetais E, Glowinski J. Hippocampo-prefrontal cortex pathway: anatomical and electrophysiological characteristics. *Hippocampus* 2000;10(4):411-9;
114. DeFrance JF, Marchand JF, Sikes RW, Chronister RB, Hubbard JI. Characterization of fimbria input to nucleus accumbens. *J Neurophysiol* 1985 Dec;54(6):1553-67;
115. Robinson TE, Kolb B. Alterations in the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and prefrontal cortex following repeated treatment with amphetamine or cocaine. *Eur J Neurosci* 1999 May;11(5):1598-604
116. Jackson ME, Moghaddam B. Amygdala regulation of nucleus accumbens dopamine output is governed by the prefrontal cortex. *J Neurosci* 2000 Jan 15;21(2):676-81
117. Duvauchelle CL, Ikegami A, Castaneda E. Conditioned increases in behavioral activity and accumbens dopamine levels produced by intravenous cocaine. *Behav Neurosci* 2000 Dec;114(6):1156-66.
118. Somogyi P, Bolam JP, Totterdell S, Smith AD. Monosynaptic input from the nucleus accumbens--ventral striatum region to retrogradely labelled nigrostriatal neurones. *Brain Res* 1981 Aug 3;217(2):245-63;
119. Sun N, Cassell MD. Intrinsic GABAergic neurons in the rat central extended amygdala. *J Comp Neurol* 1993 Apr 15;330(3):381-404
120. Heidbreder CA, Baumann MH. Autoregulation of dopamine synthesis in subregions of the rat nucleus accumbens. *Eur J Pharmacol* 2001 Jan 5;411(1-2):107-113

121. Kreek MJ, LaForge KS, Butelman E. Pharmacotherapy of addictions : Nature Reviews Drug Discovery 1, September 2002 vol No9;710-726
122. O' Brien CPO Drug Addiction and drug abuse In: Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics McGraw and Hill Ninth Edition 1996; 557 - 577
123. Rada PV, Hoebel BG. Aversive hypothalamic stimulation releases acetylcholine in the nucleus accumbens, and stimulation-escape decreases it. Brain Res 2001 Jan 5;888(1):60-65
124. Spampinato U, Nowakowska E, Samanin R. Effects of agents increasing serotonin transmission on the increase of dopamine metabolism caused by morphine in the rat nucleus accumbens Pharmacol Res Commun 1984 May;16(5):513-7
125. Heidbreder CA, Baumann MH. Autoregulation of dopamine synthesis in subregions of the rat nucleus accumbens. Eur J Pharmacol 2001 Jan 5;411(1-2):107-113
126. Hutcheson DM, Parkinson JA, Robbins TW, Everitt BJ. The effects of nucleus accumbens core and shell lesion on intravenous heroin self-administration and the acquisition of drug-seeking behaviour under a second-order schedule reinforcement. Psychopharmacology 2001 Feb;153(4):464-72
127. Robinson TE, Kolb B. Persistent structural modifications in nucleus accumbens and prefrontal cortex neurons produced by previous experience with amphetamine. J Neurosci 1997 Nov 1;17(21):8491-7
128. Robinson TE, Kolb B. Alterations in the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and prefrontal cortex following repeated treatment with amphetamine or cocaine. Eur J Neurosci 1999 May;11(5):1598-604

129. Bradley KC, Meisel RL. Sexual Behavior Induction of c-Fos in the Nucleus Accumbens and Amphetamine-Stimulated Locomotor Activity Are Sensitized by Previous Sexual Experience in Female Syrian Hamsters *J Neurosci* 2001 Mar 15;21(6):2123-30
130. Robins T, Gorny G, Mitton E, Kolb B. Cocaine self-administration alters the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and neocortex. *Synapse* 2001 Mar 1;39(3):257-66
131. Robins TE, Kolb B. Morphine alters the structure of neurons in the nucleus accumbens and neocortex of rats. *Synapse* 1999 Aug;33(2):160-2
132. Zetterstrom T, Fillenz M. Local administration of flurazepam has different effects on dopamine release in the striatum and nucleus accumbens :a microdialysis study. *Neuropharmacology* 1990 Feb;29(2):129-34
133. Finlay JM, Damsma G, Fibiger HC. Benzodiazepine-induced decreased in extracellular concentrations of dopamine in the nucleus accumbens after acute and repeated administration.. *Psychopharmacology* 1992;106(2)202-8
134. Solinas M, Ferre S, You ZB, Karcz-Kubicha M, Popoli P, Goldberg SR. Caffeine induces dopamine and glutamate release in the shell of the nucleus accumbens *The Journal of Neuroscience*, August 1, 2002, 22(15):6321-6324
135. Invernizzi R, Pozzi L, Garattini S, Samanin R. Tianeptine increases the extracellular concentrations of dopamine in the nucleus accumbens by a serotonin-independent mechanism *Neuropharmacology* 1992 Mar;31(3):221-7
136. Blaustein JD, McCarthy MM, Phoenix, Goy, Gerall, Young, *Endocrinology*, 1959: 50 years young and going strong; *Endocrinology*. 2009 Jun;150(6):2501

137. De Vries GJ, Rissman EF, Simerly RB, Yang LY, Scordalakes EM, Auger CJ, Swain A, Lovell-Badge R, Burgoyne PS, Arnold AP. A model system for study of sex chromosome effects on sexually dimorphic neural and behavioral traits. *J Neurosci*. 2002 Oct 15;22(20):9005-14.
138. Gomez DM, Newman SW. Medial nucleus of the amygdala in the adult Syrian hamster: a quantitative Golgi analysis of gonadal hormonal regulation of neuronal morphology. *Anat Rec*. 1991 Dec;231(4):498-509
139. Romeo RD, Sisk CL. Pubertal and seasonal plasticity in the amygdala. *Brain Res*. 2001 Jan 19;889(1-2):71-7.
140. Cooke BM, Hegstrom CD, Breedlove SM. Photoperiod-dependent response to androgen in the medial amygdala of the Siberian hamster, *Phodopus sungorus*. *J Biol Rhythms*. 2002 Apr;17(2):147-54.
141. Nishizuka M, Arai Y. Organizational action of estrogen on synaptic pattern in the amygdala: implications for sexual differentiation of the brain. *Brain Res*. 1981 Jun 1;213(2):422-6
142. Nishizuka M, Arai Y. Regional difference in sexually dimorphic synaptic organization of the medial amygdala. *Exp Brain Res*. 1983;49(3):462-5.
143. Calizo LH, Flanagan-Cato LM. Estrogen selectively regulates spine density within the dendritic arbor of rat ventromedial hypothalamic neurons. *J Neurosci*. 2000 Feb 15;20(4):1589-96

144. Bradley M. Cooke, Catherine S. Woolley J. Gonadal Hormone Modulation of Dendrites in the Mammalian CNS ;*Neurobiol.* 2005 Jul;64(1):34-46
145. Weiser MJ, Foradori CD, Handa RJ. Estrogen Receptor Beta in the Brain: From Form to Function *Brain Res Rev.* 2008 March ; 57(2): 309–320
146. McEwen BS, Genome and Hormones: Gender Differences in Physiology Invited Review: Estrogens effects on the brain: multiple sites and molecular mechanisms *Appl Physiol* 91: 2785–2801, 2001
147. Weiland NG, Orikasa C, Hayashi S, McEwen BS. Distribution and hormone regulation of estrogen receptor immunoreactive cells in the hippocampus of male and female rats. *J Comp Neurol.* 1997 Dec 1;388(4):603-12.
148. Yankova M, Hart SA, Woolley CS. Estrogen increases synaptic connectivity between single presynaptic inputs and multiple postsynaptic CA1 pyramidal cells: a serial electron-microscopic study. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Mar 13;98(6):3525-30
149. Cooke BM, Tabibnia G, Breedlove SM. A brain sexual dimorphism controlled by adult circulating androgens. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Jun 22;96(13):7538-40
150. Woolley CS, Wenzel HJ, Schwartzkroin PA. Estradiol increases the frequency of multiple synapse boutons in the hippocampal CA1 region of the adult female rat. *J Comp Neurol.* 1996 Sep 9;373(1):108-17

151. Murphy DD, Segal M. Regulation of dendritic spine density in cultured rat hippocampal neurons by steroid hormones; *J Neurosci.* 1996 Jul 1;16(13):4059-68
152. Murphy DD, Cole NB, Greenberger V, Segal M. Estradiol increases dendritic spine density by reducing GABA neurotransmission in hippocampal neurons; *J Neurosci.* 1998 Apr 1;18(7):2550-9.
153. Murphy DD, Segal M. Morphological plasticity of dendritic spines in central neurons is mediated by activation of cAMP response element binding protein; *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Feb 18;94(4):1482-7
154. Turgeon JL, McDonnell DP, Martin KA, Wise PM. Hormone therapy: physiological complexity belies therapeutic simplicity; *Science.* 2004 May 28;304(5675):1269-73.
155. Nilsen J, Brinton RD. Impact of progestins on estradiol potentiation of the glutamate calcium response; *Neuroreport.* 2002 May 7;13(6):825-30.
156. McEwen BS. Estrogens effects on the brain: multiple sites and molecular mechanisms; *J Appl Physiol.* 2001 Dec;91(6):2785-801
157. Gould E, Woolley CS, Frankfurt M, McEwen BS. Gonadal steroids regulate dendritic spine density in hippocampal pyramidal cells in adulthood; *J Neurosci.* 1990 Apr;10(4):1286-91.
158. Woolley CS, McEwen BS. Estradiol mediates fluctuation in hippocampal synapse density during the estrous cycle in the adult rat; *J Neurosci.* 1992 Jul;12(7):2549-54
159. McEwen BS, Woolley CS. Estradiol and progesterone regulate neuronal structure and synaptic connectivity in adult as well as developing brain; *Exp Gerontol.* 1994 May-Aug;29(3-4):431-6.

160. Gazzaley AH, Weiland NG, McEwen BS, Morrison JH. Differential regulation of NMDAR1 mRNA and protein by estradiol in the rat hippocampus; *J Neurosci*. 1996 Nov 1;16(21):6830-8
161. Woolley CS, Weiland NG, McEwen BS, Schwartzkroin PA. Estradiol increases the sensitivity of hippocampal CA1 pyramidal cells to NMDA receptor-mediated synaptic input: correlation with dendritic spine density; *J Neurosci*. 1997 Mar 1;17(5):1848-59.
162. Rudick CN, Woolley CS. Estrogen regulates functional inhibition of hippocampal CA1 pyramidal cells in the adult female rat; *J Neurosci*. 2001 Sep 1;21(17):6532-43
163. Gibbs RB. Basal forebrain cholinergic neurons are necessary for estrogen to enhance acquisition of a delayed matching-to-position T-maze task; *Horm Behav*. 2002 Nov;42(3):245-57.
164. Rudick CN, Gibbs RB, Woolley CS. A role for the basal forebrain cholinergic system in estrogen-induced disinhibition of hippocampal pyramidal cells; *J Neurosci*. 2003 Jun 1;23(11):4479-90.
165. Kritzer and Kohama, 1999; Tinkler et al., 2004. Hao J, Rapp PR, Leffler AE et al, Estrogen Alters Spine Number and Morphology in Prefrontal Cortex of Aged Female Rhesus Monkeys; *The Journal of Neuroscience*, 2006 • 26(9):2571–2578
166. Chen K, Kandel D. Relationship between extent of cocaine use and dependence among adolescents and adults in the United States.; *Drug Alcohol Depend*. 2002 Sep 1;68(1):65-85.
167. Kosten TR. Clinical and research perspectives on cocaine abuse: the pharmacotherapy of cocaine abuse; *NIDA Res Monogr*. 1993;135:48-56.

168. Lynch WJ, Roth ME, Carroll ME. Biological basis of sex differences in drug abuse: preclinical and clinical studies; *Psychopharmacology (Berl)*. 2002 ;164(2):121-37.
169. Festa ED, Quinones-Jenab V. Gonadal hormones provide the biological basis for sex differences in behavioral responses to cocaine; *Hormones and Behavior* 2004;46; 509– 519
170. Sholl DA. Dendritic organization in the neurons of the visual and motor cortices of the cat. *J Anat*. 1953 ;87(4):387-406
171. Mai JK, Assheur J, Paxinos G *Atlas of the Human Brain*, Academic press San Diego 1998
172. Zahm DS, Brog JS. On the significance of subterritories in the "accumbens" part of the rat ventral striatum. *Neuroscience*. 1992 Oct;50(4):751-67
173. Meredith GE, Pattiselanno A, Groenewegen HJ, Haber SN. Shell and core in monkey and human nucleus accumbens identified with antibodies to calbindin-D28k. *J Comp Neurol*. 1996 Feb 19;365(4):628-39
174. Meredith GE, Chang HT. Synaptic relationships of enkephalinergic and cholinergic neurons in the nucleus accumbens of the rat. *Brain Res*. 1994 Dec 19;667(1):67-76
175. Lauer M, Heinsen H. Cytoarchitectonics of the human nucleus accumbens. *J Hirnforsch*. 1996;37(2):243-54
176. Maja Sazdanović, Predrag Sazdanović, Ivana Živanović-Mačužić, Vladimir Jakovljević, Dejan Jeremić, Amir Peljto, Jovo Toševski ; Neurons of human nucleus accumbens – Golgi morphology; *Vojnosanit Pregl* 2011; 68(8): 1–1
177. Záborszky L, Alheid GF, Beinfeld MC, Eiden LE, Heimer L, Palkovits M. Cholecystokinin innervation of the ventral striatum: a

- morphological and radioimmunological study; *Neuroscience*. 1985 Feb;14(2):427-53
178. Voorn P, Gerfen CR, Groenewegen HJ. Compartmental organization of the ventral striatum of the rat: immunohistochemical distribution of enkephalin, substance P, dopamine, and calcium-binding protein. *J Comp Neurol*. 1989 Nov 8;289(2):189-201.
179. Maldonado-Irizarry CS, Kelley AE. Excitatory amino acid receptors within nucleus accumbens subregions differentially mediate spatial learning in the rat;. *Behav Pharmacol*. 1995 Aug;6(5 And 6):527-539.
180. Cardinal RN, Parkinson JA, Lachenal G, Halkerston KM, Rudarakanchana N, Hall J, Morrison CH, Howes SR, Robbins TW, Everitt BJ. Effects of selective excitotoxic lesions of the nucleus accumbens core, anterior cingulate cortex, and central nucleus of the amygdala on autoshaping performance in rats; *Behav Neurosci*. 2002 Aug;116(4):553-67.
181. Zahm DS, Jensen SL, Williams ES, Martin JR 3rd.; cf. also Groenewegen et al. Direct comparison of projections from the central amygdaloid region and nucleus accumbens shell; *Eur J Neurosci*. 1999 Apr;11(4):1119-26.
182. Eszter Bálint, András Csillag. Nucleus accumbens subregions: hodological and immunohistochemical study in the domestic chick (*Gallus domesticus*); *Cell Tissue Res* (2007) 327:221–230
183. Zahm DS. An integrative neuroanatomical perspective on some subcortical substrates of adaptive responding with emphasis on the nucleus accumbens; *Neurosci Biobehav Rev*. 2000 Jan;24(1):85-105.
184. Meredith GE, Baldo BA, Andrezjewski ME, Kelley AE. The structural basis for mapping behavior onto the ventral striatum and its subdivisions; *Brain Struct Funct*. 2008 September ; 213(1-2): 17–27

185. Wolf JA, Lee F, Schroeder Leif H. IEEE. Reprinted from Proceedings of the IEEE, Volume 89, Issue 7, July 2001, pages 1083-1092
186. McDonald CG, Eppolito AK, Brielmaier JM, Smith LN, Bergstrom HC, Lawhead MR, Smith RF. Evidence for elevated nicotine-induced structural plasticity in nucleus accumbens of adolescent rats; *Brain Res.* 2007 Jun 2;1151:211-8.
187. O'Donnell P, Grace AA. Physiological and morphological properties of accumbens core and shell neurons recorded in vitro; *Synapse* 1993 Feb;13(2):135-60.
188. Meredith GE, Agolia R, Groenewegen HJ, Zahm DS. Morphological differences between projection neurons of the core and shell in the nucleus accumbens of the rat; *Neuroscience* Volume 50, Issue 1, September 1992, Pages 149-162
189. Meredith GE, Baldo BA, Andrezjewski ME, Kelley AE. The structural basis for mapping behavior onto the ventral striatum and its subdivisions; *Brain Struct Funct.* 2008 September ; 213(1-2): 17–27.
190. Mizuno T, Schmauss C, Rayport S. Distinct roles of presynaptic dopamine receptors in the differential modulation of the intrinsic synapses of medium-spiny neurons in the nucleus accumbens*1,2 *BMC Neuroscience* 2007, 8:8
191. Meitzen J, Pflipsen KR, Stern CM, Meisel RL, Paul G. Measurements of neuron soma size and density in rat dorsal striatum, nucleus accumbens core and nucleus accumbens shell: differences between striatal region and brain hemisphere, but not sex; *Neurosci Lett.* 2011 Jan 7;487(2):177-81
192. Forlano PM, Woolley CS. Quantitative analysis of pre- and postsynaptic sex differences in the nucleus accumbens; *Comp Neurol.* 2010 April 15; 518(8): 1330–1348. doi:10.1002/cne.22279

193. Hu M, Crombag HS, Robinson TE, Becker JB. Biological basis of sex differences in the propensity to self-administer cocaine; *Neuropsychopharmacology* (2004) 29, 81–85
194. Forlano PM, Woolley CS. Quantitative analysis of pre- and postsynaptic sex differences in the nucleus accumbens; *Comp Neurol*. 2010 April 15; 518(8): 1330–1348. doi:10.1002/cne.22279
195. Wissman AM, May RM, Woolley CS. Ultrastructural analysis of sex differences in nucleus accumbens synaptic connectivity; *Brain Struct Funct*. 2011 Oct 11
196. Wissman AM, McCollum AF, Huang GZ, Nikrodhanond AA, Woolley CS. Sex differences and effects of cocaine on excitatory synapses in the nucleus accumbens; *Neuropharmacology*. 2011 Jul-Aug;61(1-2):217-27. Epub 2011 Apr 13
197. Marie N, Canestrelli C, Noble F. Transfer of Neuroplasticity from Nucleus Accumbens Core to Shell Is Required for Cocaine Reward. *PLoS ONE* 2012;7(1): e30241.
198. Garcia-Lopez P, Garcia-Marin V, Freire M. Three-dimensional reconstruction and quantitative study of a pyramidal cell of a Cajal histological preparation. *J Neurosci* 2006; 26: 11249–11252.
199. Harris KM, Jensen FE, Tsao B. Three-dimensional structure of dendritic spines and synapses in rat hippocampus (CA1) at postnatal day 15 and adult ages: implications for the maturation of synaptic physiology and long-term potentiation. *J Neurosci* 1992; 12: 2685–2705.
200. Jedynek JP, Uslander JM, Esteban JA, Robinson TE. Methamphetamine-induced structural plasticity in the dorsal striatum. *Eur J Neurosci* 2007;25: 847–853.
201. Vanderklish PW, Edelman GM. Dendritic spines elongate after stimulation of group 1 metabotropic glutamate receptors in cultured hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 1639–1644

202. Ziv NE, Smith SJ. Evidence for a role of dendritic filopodia in synaptogenesis and spine formation. *Neuron* 1996; 17: 91–102
203. Breedlove SM, Jordan CL. The increasingly plastic, hormone-responsive adult brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Mar 13;98(6):2956-7
204. Romeo RD, Sisk CL. Pubertal and seasonal plasticity in the amygdala. *Brain Res*. 2001 Jan 19;889(1-2):71-7.
205. McEwen BS. Invited review: Estrogens effects on the brain: multiple sites and molecular mechanisms. *J Appl Physiol*. 2001 Dec;91(6):2785-801.
206. Pellis SM. Sex differences in play fighting revisited: traditional and nontraditional mechanisms of sexual differentiation in rats. *Arch Sex Behav*. 2002 Feb;31(1):17-26.
207. Hu M, Becker JB. Effects of sex and estrogen on behavioral sensitization to cocaine in rats; *J Neurosci*. 2003 Jan 15;23(2):693-9.
208. Robinson TE, Berridge KC. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction*. 2000 Aug;95 Suppl 2:S91-117
209. Lynch WJ, Roth ME, Mickelberg JL, Carroll ME. Role of estrogen in the acquisition of intravenously self-administered cocaine in female rats; *Pharmacol Biochem Behav*. 2001 Apr;68(4):641-6.

210. Di Paolo et al. Effect of chronic estradiol and haloperidol treatment on striatal dopamine receptors ; Eur J Pharmacol. 1981 Jul 17;73(1):105-6.
211. Jelks KB, Wylie R, Floyd CL, McAllister AK, Wise P.J: Estradiol targets synaptic proteins to induce glutamatergic synapse formation in cultured hippocampal neurons: critical role of estrogen receptor-alpha ; Neurosci. 2007 Jun 27;27(26):6903-13.)
212. Hart SA, Snyder MA, Smejkalova T, Woolley CS: Estrogen mobilizes a subset of estrogen receptor-alpha-immunoreactive vesicles in inhibitory presynaptic boutons in hippocampal CA1; J Neurosci. 2007 Feb 21;27(8):2102-11.)
213. Lenz KM, Nugent BM, McCarthy MM.: Sexual differentiation of the rodent brain: dogma and beyond ;Front Neurosci. 2012;6:26. Epub 2012 Feb 21)
214. Quadros PS, Pfau JL, Goldstein AY, De Vries GJ, Wagner CK:Sex differences in progesterone receptor expression: a potential mechanism for estradiol-mediated sexual differentiation; Endocrinology. 2002 Oct;143(10):3727-39.

САДРЖАЈ

САДРЖАЈ.....	
1.УВОД.....	3
1.1 Ходологија, подела и везе <i>nc. accumbens</i> -a.....	8
1.2 Везе са амигдалама.....	10
1.3.Везе са хипокампусом, можданим стаблом и другим деловима ЦНС-а.....	15
1.4. Морфологија стријаталног комплекса.....	19
1.5. Улога <i>nc. accumbens</i> -a болестима зависности и клинички аспект.....	23
1.5.1.Морфологија полног диморфизма.....	35
2. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	42
2.1 Голџи метода.....	42
2.2 Нисл-техника.....	44
2.3 Имунохистохемија.....	45
2.4 Статистичка обрада података.....	48
3. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ.....	50
4. РЕЗУЛТАТИ.....	51
4.1 Макроморфологија.....	51
4.2 Цитоархитектоника <i>nc. accumbens</i> - a	51
4.3. Морфологија са субтипизацијом и морфометрија неурона средње величине са спинама <i>nc. accumbens</i> -a.....	56
4.4.Морфолошке разлике неурона средње величине са спинама између сржи (core) и љуске (shell) <i>nc. accumbens</i> -a.....	83
4.5. Густина и типови спина неурона средње величине са спинама <i>nc. accumbens</i> -a.....	84
4.6.Полне разлике неурона средње величине са спинама <i>nc. accumbens</i> -a.....	89
4.7.Имунохистохемијска класификација типова неурона.....	92
4.8 Експресија естрадиола и прогестерона и полни диморфизам у <i>nc. accumbens</i> -u.....	101
5. ДИСКУСИЈА.....	105
5.1. Макроморфологија.....	105
5.2. Дискусија резултата.....	106
5.3.Дискусија полних разлика.....	109
5.4. Дискусија експресије естрадиолских и прогестеронских рецептора у неуронима <i>nc. accumbens</i> -a	111
6. ЗАКЉУЧЦИ.....	114
7. ЛИТЕРАТУРА.....	116
8. ПОПИС СКРАЋЕНИЦА.....	
Кључна документацијска информатика.....	

СКРАЋЕНИЦЕ

НАК-	nucleus accumbens
ВТА-	вентрална тегментална ареа
ЦРХ-	кортико рилизинг хормон
БЛА-	базолатерална амигдала
ЦеН-	централни нуклеус амигдала
ДА-	допамин
рБЛА-	рострална базолатерална амигдала
цБЛА-	каудална базолатерална амигдала
мПФЦ-	медијални префронтални кортекс
ГАБА-	гама аминок бутерна киселина
МСН-	неурони средње густине спина
ХПА-	хипоталамична питуитарна адренална осовина
ГНРХ-	гонадотропни рилизинг хормон
ЛХ-	лутенизирајућуи хормон
ФСХ-	фоликулостимулирајући хормон
АЦТХ-	адренотропни хормон
ХВА-	хомованилинска киселина
ДЕЛТА 9-ТЦХ-	тетрахидроканабинол
ЦНС-	централни нервни систем
БДНХ-	мождани неуротрофички фактор
цАМП-	циклични аденозин моно фосфат
ДПХ-	депекс
ПБС-	фосфатни пуферизовани раствор
ДАБ-	3,3- диаминобензидин
ЛСАБ+ХРП-ДАКО-	специфична стрептавидин биотин ихх метода
ПАП-	пероксидаза-антипероксидаза техника
СД-	стандардна девијација
Дмакс-	вредност максималне дужине
Дмин-	вредност минималне дужине
ТДЛ-	тоталне дендритска дужина

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

КЉУЧНА МЕДИЦИНСКА ДОКУМЕНТАЦИЈА

Редни број:

РБ

Идентификациони број:

ИБР

Тип документације:

ТД

Монографска публикација

Тип записа:

материјал

ТЗ

Текстуални штампани

Врста рада:

ВР

Докторска дисертација

Аутор:

Саздановић

АУ

Мр сци. мед. др Маја

Ментор/Ко-ментор:

МН

Проф. Др Јово Тошевски

Наслов рада:

диморфизам

НР

Морфологија, имунохистохемија и полни

неурона средње величине са спинама, у nucleus assumbens човека

Језик публикације:

ЈП

српски (ћирилица)

Језик извода:

ЈИ

српски/енглески

Земља публикавања: ЗП	Србија
Уже географско подручје: УГП	Србија
Година: ГО	2012.
Издавач: ИЗ	Ауторски репринт
Место и адреса: наука МС	Факултет медицинских 34 000 Крагујевац, Србија С. Марковића 69
Физички опис рада: (број поглавља/страна/лит.цитата/табела/слика/схема) (7/142/214/3/89/0) ФО	
Научна област: ОБ	Медицина
Научна дисциплина: / Неуронауке ДИ	Хистологија и ембриологија
Предметна одредница/ кључне речи: Golgi ПО зависности	nucleus accumbens, неурони, морфологија, болести

УДК

Чува се:
медицинских
Крагујевцу
ЧУ

У библиотеци Факултета
наука у

Светозара Марковића 69,
34 000 Крагујевац
Србија,

Важна напомена:
ВН

Извод:
ИД

Nucleus accumbens има главну улогу у процесима награде и стимулације преко својих аферентних веза које полазе из базолатералних амигдала, вентралног субикулума и медијалног префронатлног кортекса. Допаминска стимулација у хуманом nucleus accumbens је у вези са многобројним стимулативним супстанцама. Многи кортикални и субкортикални делови централног нервног система су повезани са неуробихејвиоралним адаптацијама које су изазване стимулативним средствима и опојним наркотицима. Потврђено је да су главну улогу у адаптацији организма има nucleus accumbens.

Научно интересовање за nucleus accumbens је порасло последњих година после јасних потврди о улози овог једра у болестима зависности ЦНС, па се тако сматра да су у наркоманији најупадљивије промене, пре свега, на nucleus accumbens, што је разлог за даља базична истраживања у циљу повећавања знања о овом једру, пре свега, код човека. Голци морфологија хуманог nucleus accumbens, класификација

и субједарна расподела неурона је недовољно испитана и представља један од разлога нашег истраживања.

1. Истражујући морфологију неурона средње величине са спинама по Голци бојењу утврдили смо четири типа неурона:

1. Фузиформни неурон
2. Фузиформни неурон са латералним дендритом
3. Пирамидални-like неурон
4. Мултиполарни неурон

2. На основу локализације у субједарним регионима, сржи (core) и љусци (shell), закључили смо да у љусци једра доминирају први и други тип неурона (фузиформни и фузиформни неурон са бочним дендритом), а док у сржи једра доминирају трећи и четврти тип неурона (пирамидални-like и мултиполарни тип).

3. Морфометријском анализом по Sholl-у смо доказали различитост типова неурона која се огледала у параметрима ћелијске коме као што су: запремина тела неурона и дендритска рамификација и арборизација неурона. Остали параметри коме неурона као што су максимални и минимални дијаметра тела неурона као и густина спина нису показали статистички значајну разлику.

4. Бојењем неурона средње величине са спинама по Голцију смо дошли до закључка да је доминантан сталкасти тип спина на секундарним и терцијалним дендритима (преко 70%), док преосталих 30% чине сесилни типови спина.

5. Анализирајући полне разлике закључили смо да је већа густина спина на неуронима средње величине са спинама код жена како на нивоу појединих региона (љуске и сржи) тако и на нивоу читавог једра

6. Испитујући полне разлике у експресији полних хормона естрадиола и прогестерона, имунохистохемијском методом у неуронима НАЦ, закључили смо да оне постоје. Регистровали смо значајно већу екстрануклеарну експресију естрогенских ER α рецептора у женском мозгу него у мушком.

Што се тиче експресије екстрануклеарних прогестеронских PR рецептора, она је генерално гледано, значајно мања код оба пола.

7. На основу имунохистохемијског бојења на ГАБУ смо утврдили идентичне типове неурона као и по Голци бојењу:

1. Фузиформни неурон
2. Фузиформни неурон са латералним дендритом
3. Пирамидални-like неурон
4. Мултиполарни неурон

Датум прихватања теме од стране НН Већа:
ДП

18.1. 2012.

Датум одбране:
ДО

Чланови комисије:
КО

Председник: Проф. Др Милан Кнежевић, Факултет медицинских наука
у Крагујевцу

Члан: Проф. Др Гордана Тончев, Факултет медицинских наука у
Крагујевцу

Члан: Проф. Др Александар Маликовић, Медицински факултет
у Београду

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
MEDICAL FACULTY KRAGUJEVAC

Accession number:
ANO

Identification number:
INO

Document type: Monographic publication
DT

Type of record: Textual material, printed
TR

Contents code: PhD thesis
CC

Autor: Maja Sazdanovic, MD, MSc
AU

Mentor, co-mentor: Jovo Toševski, MD, PhD
MN

Title: Morphology, immunohistochemistry and sex dimorfism medium
spiny neurons of human nucleus accumbens
TI

Language of text: Serbian (Cyliric)
LT

Language of abstract: Serbian (Cyliric) / English
LA

Country of publication: Serbia
CP

Publication year: 2012.
PY

Publisher: author's reprint
P

Publication place: Faculty of Medical Sciences
PP 34 000 Kragujevac, Serbia,
S. Markovica 69

Physical description: (7/142/214/3/89/0)
PD

Scientific field: Medicine
SF

Scientific discipline: Histology and embriology
Neuroscience
SD

Subject / Key word nucleus accumbens; Medium spiny
neurons
UDC

Holding data: Library of Faculty of Medical
Sciences
34 000 Kragujevac, Serbia,
Svetozara Markovića 69.

Note:
N

Abstract:

AB

Nucleus accumbens is a part of the ventral striatum also known as a drug active brain region, especially related with drug addiction. The aim of the study was to investigate the Golgi morphology of the nucleus accumbens neurons.

The study was performed on the frontal and sagittal sections of 15 human brains by the Golgi Kopsch method. We classified neurons in the human

nucleus accumbens according to their morphology and size into four types: type I – fusiform neurons; type II – fusiform neurons with lateral dendrite, arising from a part of the cell body; type III – pyramidal-like neuron; type IV – multipolar neuron. The medium spiny neurons, which are mostly noted regarding to the drug addictive conditions of the brain, correspond to the type IV – multipolar neurons. Two regions of human nucleus accumbens could be clearly recognized on Nissl and Golgi preparations each containing different predominant neuronal types. Central part of nucleus accumbens, core region, has a low density of impregnated neurons with predominant type III, pyramidal-like neurons, with spines on secondary branches and rare type IV, multipolar neurons. Contrary to the core, peripheral region, shell of nucleus, has a high density of impregnated neurons predominantly contained of type I and type IV – multipolar neurons, which all are rich in spines on secondary and tertiary dendritic branches. Our results indicate great morphological variability of human nucleus accumbens neurons.

Accepted by the Scientific Board on: 18.1.2012.
ABS

Defended on:
DE

Thesis defend board:
DB

President: Ph.D Milan Knežević, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac

Member: Ph.D. Gordana Tončev, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac

Member: Ph.D. Aleksandar Maliković, Medical faculty, University of Belgrade

БИОГРАФИЈА

Асс мр.сци. Др Маја Саздановић је рођена 01.08.1974. у Крагујевцу, Србија. Основну и средњу медицинску школу је завршила са одличним успехом у Крагујевцу.

Основне студије на Медицинском факултету у Крагујевцу започела је октобра 1993., а завршила 1999. са просечном оценом 8,43. На основу

конкурса објављеног 13.10.1999.,а по одлуци Изборног већа изабрана је у звање асистента–приправника на предмету Хистологија и ембриологија Медицинског факултета у Крагујевцу. Уписала је последипломске студије на Медицинском факултету на смеру неуронауке, школске 1999/2000.године. Магистарску тезу под насловом ЦИТОАРХИТЕКТОНИКА И ГОЛЦИ МОРФОЛОГИЈА НЕУРОНА НУКЛЕУС АКУМБЕНС ЧОВЕКА, одбранила је 27.11.2003. на Медицинском факултету у Крагујевцу и стекла звање магистра медицинских наука. Студент је треће године докторских студија на Медицинском факултету у Крагујевцу.

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-8533/3-8 од 17.11.2011. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Мр.сци Др Маје Саздановић, под називом: **„ МОРФОЛОГИЈА, ИМУНОХИСТОХЕМИЈА И ПОЛНИ ДИМОРФИЗАМ НЕУРОНА СРЕДЊЕ ВЕЛИЧИНЕ СА СПИНАМА, У NUCLEUS ACCUMBENS ЧОВЕКА“**

Чланови комисије су:

1. **Проф. Др Милан Кнежевић**, председник, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка Анатомија
2. **Проф. Др Гордана Тончев**, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Неурологија
3. **Проф. Др Александар Маликовић**,члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду,за ужу научну област Анатомија

На седници Изборног већа Медицинског факултета у Крагујевцу, одржаној дана 11.07.2012. године, одлуком **01-8533/3-28** формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом " Морфологија, имунохистохемија и полни диморфизам неурона средње величине са спинама, најбројнијих неурона у Nucleus accumbens човека “ кандидата Маје Саздановић, мр. сци., др мед.

сарадника за ужу научну област Хистологија и ембриологија, у следећем саставу:

1. Проф. Др Милан Кнежевић, председник, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка Анатомија

2. Проф. Др Гордана Тончев, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Неурологија

3. Проф. Др Александар Маликовић, члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Анатомија