

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Neurocirugía ablativa estereotáctica en las adicciones

JULIANA CASTAÑO¹, MARÍA VIRGINIA DÍAZ¹

Resumen

El tema de la neurocirugía ablativa para las adicciones ha sido objeto de investigación desde diferentes perspectivas, tanto en su aspecto neurofisiológico como psiquiátrico. Los nuevos datos y conocimientos han demostrado la gran importancia de las conexiones entre las diferentes áreas del cerebro, cuya actividad funcional se altera durante el desarrollo del fenómeno adictivo; por eso, es importante vincular el conocimiento anatómico y neurofisiológico del sistema mesolímbico para desarrollar técnicas quirúrgicas como métodos curativos o paliativos para las adicciones.

En la presente revisión sobre la neurocirugía ablativa para las adicciones, se analizan la anatomía y la neurofisiología del sistema límbico, particularmente del núcleo *accumbens*, y se discuten los alcances y las limitaciones de las técnicas quirúrgicas actuales, las cuales deben tenerse en cuenta para futuros avances en el campo neuroquirúrgico.

Palabras clave: núcleo *accumbens*, recompensa, agentes de dopamina, dopamina, técnicas de ablación, trastornos relacionados con sustancias.

Title

Stereotactic ablative neurosurgery for addictions

Abstract

Ablative neurosurgery for addictions has been an object of investigation from different perspectives, in neurophysiology as well as in psychiatry. New knowledge and new evidence has proven the great importance that exists between different areas of the brain, in which functional activity alters during the development of the addictive phenomenon, that is why it is important to associate the anatomy and neurophysiology

¹ Estudiantes, Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana.

Avalado por: Doctor Fernando Zorro Guío. Neurocirujano, especialista en Cirugía Funcional de Parkinson y movimientos anormales. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

Recibido: 30-05-2011

Revisado: 03-08-2011

Aceptado: 29-08-2011

of the mesocorticolimbic system in order to develop new surgery techniques, for curative or palliative therapies regarding addiction disease.

In this present review about ablative neurosurgery in the *nucleus accumbens*, it is analyzed the anatomy and physiology of the limbic system particularly of the *nucleus accumbens*, and it will be discussed the advantages and limitations of current surgery techniques which may be taken in consideration for future advances in neurosurgical field.

Key words: nucleus accumbens, reward, dopamine agents, dopamine, ablation techniques, substance-related disorders.

Introducción

Los nuevos datos y conocimientos han demostrado la gran importancia de las conexiones entre las diferentes áreas del cerebro, cuya actividad funcional se altera durante el desarrollo del fenómeno adictivo; por eso, es importante vincular el conocimiento anatómico y neurofisiológico del sistema mesolímbico, para desarrollar técnicas quirúrgicas como métodos curativos para las adicciones.

El sistema mesolímbico, del latín *limbus*, *borde*, definido inicialmente como el lóbulo límbico y mucho después nombrado como la corteza límbica, fue descrito por el anatomista francés Paul Broca, quien detalló la circunvolución que esta estructura adopta en forma de anillo alrededor del tallo cerebral.

En 1937, Papéz[1] sugirió que existe una estructura conformada por una

red de circuitos que delinear el sustrato neuroanatómico de las emociones y forman parte del sistema límbico; tiempo después se incluyó al núcleo *accumbens* como otra estructura anatómica y fisiológica sumamente importante en el sistema de recompensa, emociones y adicción.

El objetivo de la monografía es dar a conocer los nuevos datos que existen sobre la ablación como tratamiento conductual por medio de cirugía en el núcleo *accumbens*, siendo este el blanco de avances científicos encaminados a combatir esta patibularia enfermedad.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la adicción como una enfermedad. Los estudios de prevalencia de la enfermedad por adicciones permiten concluir que las bebidas alcohólicas son la principal sustancia de inicio de la adicción para ambos sexos, seguida del tabaco y el basuco.

Estas sustancias adictivas, como el alcohol, han sido utilizadas por miles de años con motivos medicinales, entre otros; un ejemplo de los diversos usos fue calmar la sed debido a que, en ese entonces, el agua era causante de varias enfermedades.

Su uso indiscriminado convirtió al alcohol y otras sustancias en una fuente de adicción, ya que por su mecanismo de acción actúan a nivel del sistema nervioso causando sensación de placer y

euforia, lo que generó como consecuencia a principios del siglo XX un interés por conocer los efectos deletéreos del uso indebido de estas sustancias[2].

El núcleo *accumbens* corresponde a la masa nuclear que se encuentra en la porción ventral del cuerpo estriado, medial a la cabeza del núcleo caudado y cerca al giro orbitofrontal. El núcleo *accumbens* y el bulbo olfatorio forman colectivamente la parte ventral del cuerpo estriado, que se caracteriza principalmente por tener conexiones con estructuras límbicas, como la amígdala, el hipocampo, el tálamo y la corteza prefrontal.

El cuerpo estriado ventral es la zona que fue descubierta por Heimer y Wilson en 1975[3], que se diferencia del cuerpo estriado dorsal.

A pesar de la citoarquitectura descrita en la literatura y los estudios inmunohistoquímicos, no existen unos límites definidos entre el núcleo *accumbens* y el resto del cuerpo estriado.

Una de las diferencias que se propusieron entre la zona dorsal y ventral del cuerpo estriado, es que el cuerpo estriado dorsal recibe aferencias corticales, especialmente de la zona sensorial y motora, mientras que el estriado ventral posee una colección de aferencias allocorticales con el hipocampo y las cortezas de asociación frontal y temporal[4].

Además de lo anterior, el cuerpo estriado dorsal se proyecta sobre el sistema nigroestriado y el cuerpo estriado ventral recibe fibras dopaminérgicas desde el área ventral “tegmental”.

En general, la citoarquitectura y la quimioarquitectura entre las zonas dorsal y ventral del cuerpo estriado, son muy similares. Al considerar lo anterior, se justifica el concepto que se tiene que el cuerpo estriado es una unidad funcional y anatómica.

El área ventral del tegmento es el origen de los cuerpos celulares que contienen dopamina y pertenecen al sistema mesocorticolímbico[4], que está estrechamente implicado en el circuito de recompensa cerebral. Es un área multifuncional para la cognición, la adicción a diversas sustancias y otras graves alteraciones psiquiátricas; el área ventral “tegmental” contiene numerosas proyecciones hacia diferentes zonas cerebrales.

El núcleo *accumbens* contiene una gran diversidad de neurotransmisores y neuropéptidos, que se diferencian según el grupo de neuronas. El 95% son neuronas de proyección espinosa media y el neurotransmisor que producen es el ácido gamma-aminobutírico (GABA); el porcentaje restante lo conforman las interneuronas colinérgicas grandes no espinosas[3].

Dentro de este núcleo, existe una clara distinción entre las dos subregiones

que lo conforman, que son la cápsula y la zona central o *core*. La cápsula es la subregión de mayor heterogeneidad neuroquímica; está conformada por racimos celulares con neurotransmisores y receptores Mu del sistema opioide, y receptores dopaminérgicos D1, D2 y D3 en mayor cantidad. El *core*, en cambio, es más homogéneo en cuanto a las sustancias y receptores; constituye la estación “estriatal” del circuito ganglio-tálamo-cortical.

Se ha argumentado que la zona más medial y caudal del núcleo *accumbens* o “cápsula caudomedial”[4], forma una extensión rostral de la amígdala, dadas sus similitudes estructurales y de conexiones nerviosas con la estría terminal. La estría terminal consiste en una banda de fibras que discurren a lo largo del margen lateral de la superficie ventricular del tálamo. Sirviendo como la mayor vía eferente de la amígdala cerebral, el trayecto de la estría *terminalis* es desde su división corticomedial hasta el núcleo ventromedial del hipotálamo.

Dentro de las conexiones, las neuronas eferentes del núcleo *accumbens* proyectan sus axones hacia la parte ventral del globo pálido; este a su vez, proyecta al núcleo dorsomedial del tálamo, que culmina en la corteza prefrontal y regula las emociones; también, hay fibras eferentes para la sustancia *nigra* en la *pars reticulada*.

Las aferencias son la fuente más importante de neurotransmisores para el núcleo *accumbens* y están dadas por fibras de excitación glutamérgicas que llegan desde el tálamo, la amígdala, el cíngulo y la formación del hipocampo

Las terminales dopaminérgicas que llegan al núcleo *accumbens* son el sitio de acción de las drogas adictivas, las cuales provocan un aumento en la liberación de dopamina en este núcleo.

Las conexiones aferentes y eferentes del cuerpo estriado ventral, incluyendo las del núcleo *accumbens*, son el sitio de integración de las áreas del cerebro

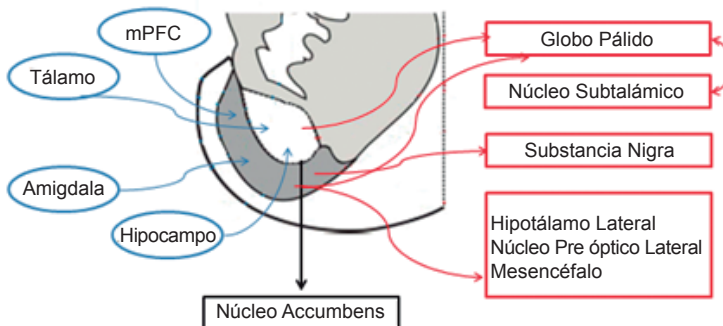


Figura 1. Modificado de: Nucleus accumbens and impulsivity. Elsevier 2010[3].

con funciones como la alimentación (hipotálamo lateral) la motivación (neuronas dopaminérgicas), la locomoción, y otras funciones cognitivas y motoras complejas (núcleo talámico y corteza prefrontal).

Por las conexiones aferentes y eferentes del núcleo *accumbens* y el importante papel que juegan los sistemas de neurotransmisores que este contiene, el núcleo *accumbens* es el área cerebral determinante para el comportamiento; es el elemento anatómico clave que regula e integra la cognición con los procesos de comportamiento, ayudado e impulsado por el influjo de la dopamina.

Es clara la función que cumple la subregión del *core* del núcleo *accumbens* en el control de los impulsos; sin embargo, se debe clarificar la asociación propuesta entre el núcleo *accumbens* y el fracaso en la inhibición de los impulsos.

Los estudios sobre las adicciones han demostrado que las células dopaminérgicas del área ventral “tegmental” estimulan el núcleo *accumbens* donde hay receptores de tipo D1 (excitación) y D2 (inhibitorio). Cuando el área ventral “tegmental” se activa libera dopamina, la cual activa los receptores D1. Esto puede ocurrir ante la presencia de reforzadores naturales y artificiales, como son las drogas de abuso.

Las conexiones que existen entre estas estructuras, forman el sistema de

recompensa o el sistema límbico motor, área cerebral de los trastornos adictivos, el cual funciona con base en dos estructuras: la primera es neuroanatómica, representada por proyecciones del hipotálamo lateral, la corteza prefrontal, el tálamo dorsomedial, el hipocampo y el área ventral tegmental; la segunda está representada por cuatro sistemas de neurotransmisores que son la dopamina, la serotonina, los péptidos opioides y el ácido gamma-aminobutírico.

La dopamina está relacionada con las funciones motoras, las emociones y los sentimientos de recompensa o placer. Es un neurotransmisor endógeno, producido a partir del aminoácido tiroxina. Se encuentra en regiones del cerebro como el hipotálamo (respuesta hormonal), la sustancia nigra (motora) y el sistema límbico (emociones y placer), por lo cual se encuentra íntimamente relacionado con el funcionamiento del circuito de recompensa.

Las drogas como la cocaína, los opioides, el alcohol y la nicotina, promueven la liberación de la dopamina y causan hiperactividad de la misma, que se traduce en sensación de placer y ventura, creando así memoria de esa acción; la información postula que, al incrementarse el consumo de alcohol, se pierde la sensibilidad de los receptores de dopamina que eventualmente se destruyen y como consecuencia, hay hiperactividad de la dopamina circulan-

te, lo que a su vez genera una mayor dependencia al alcohol. Así, a medida que se aumenta la dosis de la sustancia de abuso, se libera mayor cantidad de dopamina libre, disminuye el número de receptores y, entonces, se hace necesario para el consumidor incrementar la dosis habitual para sentir el mismo efecto. A lo anterior se le conoce como fenómeno de tolerancia.

Otro papel fundamental en la neurobiología de este neurotransmisor es generar bienestar, lo cual está vinculado al aprendizaje y la memoria.

La dependencia al alcohol se caracteriza por estar vinculada fuertemente con el sistema dopaminérgico mesocorticolímbico, el cual involucra estructuras anatómicas importantes relacionadas con el circuito de recompensa anteriormente descrito.

Se cree, entonces, que la forma de tratamiento contra la dependencia a las

sustancias de abuso, en este caso en particular, al alcohol, es por medio de la cirugía ablativa en el núcleo *accumbens*, con el fin de interferir en el circuito de recompensa o con los síntomas que están relacionados con la adicción. Por esta razón, es sumamente importante el conocimiento tanto anatómico como fisiológico de este sistema, dado que los nuevos avances científicos se enfocan en la cirugía ablativa como tratamiento para enfermedades que generan una importante disfunción del sistema nervioso y de la calidad de vida de los seres humanos.

La neurocirugía para tratar los trastornos psiquiátricos tiene sus indicios a mediados del siglo XIX, cuando cayó en desuso en múltiples ocasiones por su controversial indicación. Su resurgimiento se originó en la necesidad de brindar una opción de tratamiento a pacientes de difícil manejo, quienes no responden a los fármacos, presentan síntomas colaterales muy importantes y no tiene adherencia al tratamiento.

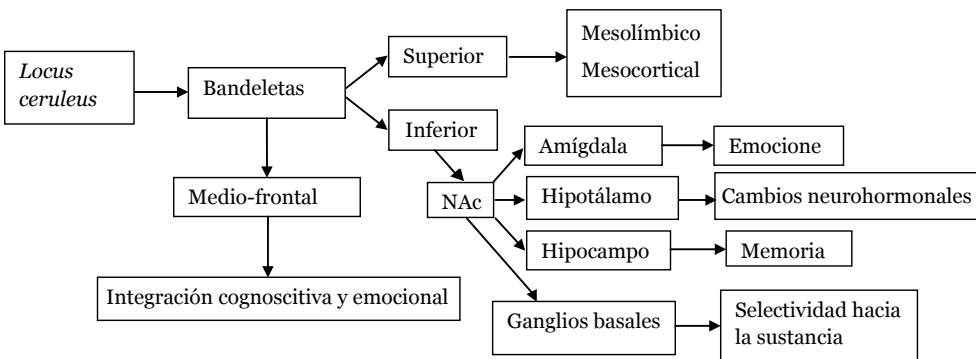


Figura 2. Circuito de recompensa.
Fuente: Castaño J, Díaz MV. 2011.

Por los aportes al conocimiento de la fisiología del sistema nervioso, específicamente de todo el sistema límbico motor, y el desarrollo de técnicas imagenológicas cerebrales, se han aplicado las nuevas técnicas quirúrgicas como la cirugía estereotáctica, estimulación eléctrica y estimulación química, las cuales han cumplido un importante papel como opción de manejo de los síntomas psiquiátricos producidos por el abuso de sustancias.

Actualmente, existen cuatro procedimientos neuroquirúrgicos ablativos aceptados internacionalmente por la OMS, que son la cingulotomía, la capsulotomía anterior, la tractotomía subcaudada y la leucotomía límbica.

Los procedimientos estereotácticos ablativos actuales permiten hacer las ablaciones guiadas por resonancia magnética de una forma más precisa y segura, al igual que guiadas con los estudios funcionales como las tractografías y los sistemas de activación cortical.

Las técnicas actuales son la capsulotomía anterior, la cingulotomía anterior, la lesión de la estría terminal y la amigdalotomía. La capsulotomía anterior consiste en lesionar el brazo anterior de la cápsula interna a partir del inicio del asta frontal ventricular y bordeando la cabeza del núcleo caudado, hasta el nivel de la comisura anterior; la lesión comprende la zona de la rodilla de la cápsula.

En la cingulotomía anterior se está empleando la tractografía para localizar específicamente el cíngulo y comprobar el grado de lesión lograda, produciendo lesiones de menor profundidad y volumen.

La lesión de la estría terminal es un procedimiento que se localiza en la estría, en la parte externa y posterior del asta frontal, 2 mm lateral, 1 mm anterior y 1 mm superior a la comisura anterior. Es útil para los trastornos de la agresividad y depresión. Habitualmente, la lesión se produce en el tracto del lado izquierdo, ya que las lesiones bilaterales simultáneas se pueden acompañar de efectos secundarios como hipertermia, obnubilación, náuseas y vómitos persistentes.

La amigdalotomía tiene utilidad en los casos de agresividad no controlada[5].

En el estudio de Wu, *et al.*[6], se presenta una serie de 12 pacientes masculinos entre 25 y 60 años de edad originarios de Xian (China) con adicción al consumo de alcohol, quienes fueron sometidos a cirugía ablativa estereotáctica, específicamente la ablación fue realizada en el *core* del núcleo *accumbens*. Tres de ellos sufrieron recaída de su enfermedad, atribuida al pobre entorno psicosocial con que contaron en el periodo posoperatorio. Como potenciales efectos adversos esperados durante el estudio y el procedimiento, estaban las hemorra-

gias en el lóbulo frontal, que podían resultar en mutismo, lesiones en regiones adyacentes al núcleo como la corteza orbitofrontal, que producen déficit de la memoria, supresión de la reacción adaptativa del paciente, incluyendo la ingesta y el instinto sexual, y se mencionó también el aumento de la dosis de consumo en comparación con el consumo habitual antes del procedimiento. Sin embargo, no se observó ninguna de estas complicaciones en la serie de pacientes.

Un caso cursó con disosmía, la cual se resolvió espontáneamente cuatro meses después.

Además, se encontró que el coeficiente intelectual y de memoria mejoró ostensiblemente en los 12 casos, seis meses después de la cirugía, con respecto a los coeficientes previos.

Las limitaciones encontradas en la revisión de este estudio, son el pequeño tamaño de la cohorte (12 casos) sometida al procedimiento y el corto tiempo de seguimiento y observación posoperatoria (menos de dos años).

Los resultados obtenidos demostraron que el método de la ablación en el núcleo *accumbens* para la dependencia a sustancias como el alcohol, es un procedimiento seguro y efectivo, y creemos que se requiere ahondar más en la técnica quirúrgica, en sus posibles riesgos y beneficios, para obtener mejores resultados y mayores indicaciones.

Entre otras técnicas quirúrgicas, está la estimulación cerebral profunda (*Deep Brain Stimulation*, DBS), en la cual se altera la transmisión de las señales neuronales mediante implantes eléctricos o químicos, con la finalidad de excitar, inhibir o modular la actividad de neuronas o redes neuronales para conseguir efectos terapéuticos. Es una alternativa quirúrgica que tiene la ventaja fundamental de poderse revertir o modificar mediante el retiro del implante y que puede inhibir los sistemas neuromoduladores.

Actualmente, hay más inclinación hacia la estimulación cerebral profunda, ya que es una técnica menos invasiva, con efectos reversibles y modificables, además de tener menos efectos colaterales que los que se pueden presentar con la ablación.

Las entidades que se han beneficiado de esta técnica y que son una indicación actual de tratamiento microinvasivo, son el dolor crónico, epilepsia, espasticidad, enfermedad de Parkinson, isquemia cardiaca, alteración de motilidad del intestino y vejiga, lesiones del sistema nervioso central, alteraciones del movimiento y trastornos visuales, auditivos o psiquiátricos, incluyendo el abuso de sustancias.

Sin embargo, se requiere de alta tecnología y capacitación de los especialistas para introducir el uso de estos procedimientos en nuestros pacientes.

Mantione, *et al.*[7], llevaron a cabo un estudio de estimulación cerebral profunda para tratar el trastorno obsesivo compulsivo, cesar el consumo de tabaco y la obesidad, en una mujer de 47 años de edad. Este caso sugiere que la estimulación cerebral profunda afecta los circuitos corticoestriatales y que la modulación del núcleo *accumbens* es efectiva para tratar adicciones resistentes a otros tratamientos. En este estudio se demostró que el impulso a ingerir alimentos y el hábito de fumar se convirtieron en un hábito indeseable para la paciente, lo cual indica que el núcleo *accumbens* se asocia al control de los impulsos en diferentes enfermedades psiquiátricas pues está íntimamente relacionado con el circuito de recompensa.

Sin embargo, existen grandes sesgos en este estudio ya que el cese de todas las alteraciones podía haber estado asociado a un componente placebo generado por la cirugía.

Además, los síntomas de abstinencia en la paciente son elogiadores ya que después de haber fumado 35 cigarrillos diarios durante dos años, genera algo de desconfianza pensar si se habría podido utilizar algún sustituto de la nicotina (como los parches) para suplir los efectos antes obtenidos con el cigarrillo.

Por lo tanto, antes de considerar este reporte de caso como suficientemente demostrativo, se necesitan más estudios

para considerar esta técnica como una práctica eficaz y segura para el tratamiento de las adicciones.

Fei He, *et al.*[8], estudiaron 14 pacientes adictos a las sustancias opioides, sometidos a cirugía ablativa por estereotaxia en el núcleo *accumbens*, con el objetivo de evaluar los cambios psicológicos posoperatorios. En los resultados se encontró disminución estadísticamente significativa de la memoria y algunas tendencias a cambios de personalidad. No obstante, también se observó un cambio dramático en la salud física de los pacientes y una adecuada adaptación a la sociedad.

Sin embargo, en el presente estudio así como en los anteriores, no se han logrado resultados positivos completos, dadas las circunstancias y los dilemas éticos a los que se ven sometidas las nuevas modalidades de tratamiento, como es el caso de la cirugía estereotáctica del núcleo *accumbens*, pues se reclutan pocos pacientes y las muestras de población son muy pequeñas, lo que además hace que exista un sesgo en los estudios.

Es importante, entonces, continuar investigando las disfunciones psicológicas a corto plazo y las secuelas a largo plazo, que puedan tener repercusión negativa en la calidad de vida de estos pacientes. Por lo tanto, se necesitan más investigaciones con respecto a la eficacia clínica, la seguridad y los mecanismos

psicológicos efectivos, en relación con dicha cirugía y los nuevos tratamientos para estas afecciones.

Para finalizar, se concluye que la neurocirugía estereotáctica puede ser una forma efectiva de tratamiento para las enfermedades psiquiátricas[6], en el caso puntual de las adicciones resistentes a otros tratamientos previos.

Con los pocos datos obtenidos, se postula que la ablación en el *core* del núcleo *accumbens* otorga beneficios significativos a los pacientes.

Las terminales dopaminérgicas, las principales aferencias que llegan al núcleo accumbens, son el sitio de acción de las drogas adictivas, las cuales aumentan la liberación de dopamina contenida en

las neuronas de proyección espinosa media de este núcleo.

Con los datos disponibles, se soporta la función que cumple la subregión del *core* en el control de los impulsos, y se postula la asociación entre el núcleo *accumbens* y el fracaso en la inhibición de los impulsos. Sin embargo, esta propuesta se debe clarificar con mayores investigaciones.

Las sustancias adictivas se comportan como reforzadores artificiales que estimulan la liberación de dopamina que excita los receptores D1 localizados en la cápsula del núcleo.

El área cerebral de los trastornos adictivos es una compleja unidad anatómica y neuroquímica, donde está in-

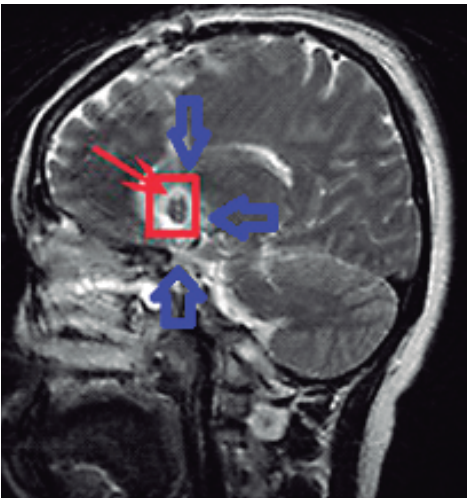


Figura 3. Modificada de: Corte horizontal con resonancia magnética que demuestra lesiones bilaterales del núcleo *accumbens*, Elsevier 2010.

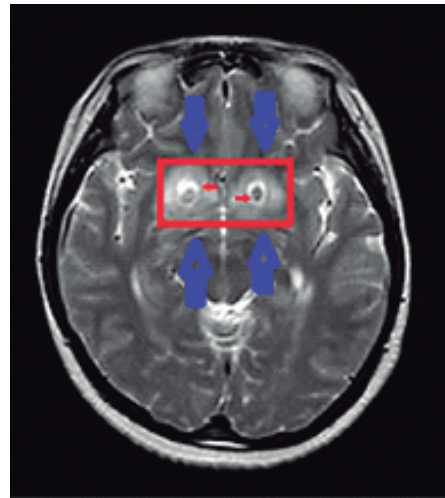


Figura 4. Modificada de: Corte sagital que demuestra lesiones del núcleo *accumbens*, Elsevier 2010.

cluido el núcleo *accumbens*, que ha sido un blanco importante de investigación para desarrollar las técnicas quirúrgicas abordadas en esta monografía.

Entre los avances obtenidos, se ha aceptado que la ablación está indicada para dolor crónico o agudo, depresión mayor crónica o recurrente, trastornos obsesivos compulsivos, trastornos de agresividad, neurosis obsesiva, esquizofrenia, trastorno bipolar refractario, fobias y trastornos adictivos[5].

Este es un tema de actual auge en la ciencia médica, el cual debe continuar avanzando hacia esa dirección, tanto en la cirugía destructiva de las vías como en su estimulación, puesto que son el futuro para el tratamiento de muchas enfermedades neurológicas y psiquiátricas que no responden a los tratamientos convencionales.

Las complicaciones y los efectos secundarios de la cirugía tienen una probabilidad de aparición muy baja y se han venido mejorando progresivamente, a medida que el conocimiento sobre estas técnicas avanza en conjunto con la tecnología. Los resultados de esta cirugía son favorables y se cree que mejoran la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, aún falta más por traslucir acerca del impacto de este abordaje quirúrgico y del conocimiento que se tiene de esta compleja red de estructuras, ya que existen muy pocos estudios aplicados en

seres humanos, puesto que la neurocirugía ablativa aún es un gran reto para el personal médico y requiere de un equipo integral de profesionales y expertos en bioética.

Se hace énfasis en que el éxito terapéutico de la cirugía ablativa no depende por completo del procedimiento como tal, sino también, del sentido de responsabilidad del paciente, un adecuado entorno y el apoyo biopsicosocial.

La finalidad de esta revisión es generar e incentivar una inquietud cada vez mayor sobre los futuros procedimientos, con respecto a los avances científicos y tecnológicos de la neurocirugía.

Bibliografía

1. Leff P, Antón B. La adicción y el sistema límbico. *LiberAddictus*. Marzo-abril, 2005;(84):254-8.
2. Hernández G. Abuso de sustancias; psiquiatría clínica, diagnóstico y tratamiento en niños, adolescentes y adultos. 3a. ed. Bogotá, Editorial Panamericana. Caps. 72-73. 2008;653-762.
3. Basar K, Sesia T, Groenewegen H, Steinbusch HW, Visser-Vandewalle V, Temel Y. Nucleus accumbens and impulsivity. *Prog Neurobiol*. Dec 2010;92(4):533-57.
4. Zahm D. An integrative neuroanatomical perspective on some subcortical substrates of adaptative responding with emphasis on the nucleus *accumbens*. *Neurosci Biobehav Rev* 54. 2008;120-7.

5. Jiménez F. Introducción a la neurocirugía psiquiátrica. *Salud Mental*. Ene-feb. 2006;29(1):3-12.
6. Wu H, Wang X, Chang CW, Li N, Li G, Hong J, Zhao W, Dong GG *et al*. Ablating the nucleus *accumbens* using stereotactic surgery for alleviating psychological dependence on alcohol. Department of Neurosurgery and Institute for Functional Brain Disorders, Tangdu Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China. *Neurosci Lett*. Apr 5,2010;473(2):77-81. Epub 2010 Feb 13.
7. Okun M, Mann G. Deep brain stimulation in the internal capsule and nucleus *accumbens* region: Responses observed during active and sham programming. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. March 2007;78(3):310-4.
8. Perlmutter J, Mink J, Deep Brain Stimulation. *Annual Review of Neuroscience*. Departments of Neurology, Radiology, Physical Therapy and Anatomy & Neurobiology, Washington University School of Medicine, Washington University, St. Louis, Missouri. 29:229-57.