



---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía

---

VALORACIÓN DE LAS TÉCNICAS ESTEROTÁXICAS ACTUALES  
EN PSICOCIRUGÍA Y UTILIDAD DE LA TRACTOGRAFÍA  
CEREBRAL

**TESIS DOCTORAL**

Doctorando

Cecilia Fernández Mateos

Directores

Prof. Dr. Jesús Vaquero Crespo

Dr. Roberto Martínez Álvarez

---



FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía

El Prof. JESÚS VAQUERO CRESPO, Catedrático de Neurocirugía de la Universidad Autónoma de Madrid y el Dr. D. ROBERTO MARTÍNEZ ÁLVAREZ, Director de la Unidad de Radiocirugía y Neurocirugía Funcional del Hospital Rúber Internacional de Madrid,

HACEN CONSTAR:

Que Doña Cecilia Fernández Mateos ha realizado bajo su dirección el trabajo de investigación: VALORACIÓN DE LAS TÉCNICAS ESTEROTÁXICAS ACTUALES EN PSICOCIRUGÍA Y UTILIDAD DE LA TRACTOGRAFÍA CEREBRAL, y consideran que dicho trabajo reúne los requisitos formales y metodológicos para su presentación como trabajo de Tesis Doctoral, al objeto de optar al Grado de Doctor por la Universidad Autónoma de Madrid.

Lo que se hace constar a los efectos oportunos, en Madrid, a 30 de Enero de 2011.

Fdo.: Prof. Jesús Vaquero Crespo

Fdo.: Dr. Roberto Martínez Álvarez

## AGRADECIMIENTOS

Antes de pasar a exponer la génesis, elaboración y resultados de este trabajo doctoral, quiero hacer patente mi agradecimiento a todas aquellas personas que, de una u otra manera, han contribuido a su realización.

A mi familia, mis padres y hermano, que con su ímpetu universitario tanto me han animado a concluirlo.

Al Dr. Martínez Álvarez y al Dr. Rey Portolés del hospital *Ruber Internacional*, que son el “alma mater” de este proyecto.

Al grupo de Neurorradiólogos dirigidos por el Dr. Álvarez-Linera que por donde quiera que van proyectan incansable y entusiastamente su ilusión por la tractografía.

Al equipo de Neurocirugía del que formo parte en el hospital *Puerta de Hierro*, dirigido por el Dr. José Uría, cuyos miembros han soportado con estoica condescendencia los cambiantes humores que se derivaron de las horas de trabajo añadidas con la preparación del presente trabajo.

A Isabel Millán, experta en estadística y gran conocedora de las tablas que aparecen en este proyecto, gracias a su desinteresada elaboración de las mismas.

Por último, *last but not least*, al Dr. Jesús Vaquero, por creer desde el principio en este proyecto y por su apoyo en todo momento. Gracias a todos.

# **ÍNDICE**

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>6</b>
1.1 Psicocirugía: una histórica perspectiva.....	7
1.2 Psicocirugía para trastornos intratables.....	25
1.3 Cingulotomía estereotáxica.....	30
1.4 Capsulotomía estereotáxica.....	41
1.5 Utilidad del PET-SPECT en las enfermedades psiquiátricas.....	46
1.6 Neuroimagen y neurocircuitos cerebrales que influirán en el tratamiento quirúrgico de las enfermedades psiquiátricas.....	59
1.7 Tractografía cerebral.....	65
<b>2. HIPÓTESIS.....</b>	<b>77</b>
<b>3. OBJETIVO.....</b>	<b>79</b>
<b>4. PACIENTES Y MÉTODO.....</b>	<b>81</b>
4.1 Pacientes.....	82
4.2 Criterios de inclusión y exclusión.....	89
4.3 Diseño del estudio.....	89
4.4 Protocolos utilizados.....	93
4.5 Análisis estadístico.....	97

<b>5. RESULTADOS</b> .....	105
5.1 Resultados evolutivos en pacientes.....	106
5.2 Significación estadística por diagnóstico.....	114
5.3 Significación estadística por tractografía.....	115
5.4 Conclusiones estadísticas.....	116
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	123
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	138
<b>8. SIGLAS Y ABREVIATURAS</b> .....	140
<b>9. BIBLIOGRAFIA</b> .....	143

# **1. INTRODUCCIÓN**

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1 Psicocirugía: una perspectiva histórica.**

Al principio de este apartado surge inevitablemente una cuestión previa: ¿por qué interviene la cirugía en el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas? Ante tal pregunta, es de advertir que han sido múltiples los esfuerzos que nuestros precursores han dedicado al intento de respuesta mediante el desarrollo de unas técnicas, dificultosas, ignorando, no obstante, la existencia de distintas estructuras anatómicas y con resultados que podríamos calificar de ambiguos. En la actualidad resurge de nuevo con ímpetu la necesidad de responder a aquella cuestión. Dentro de estos recientes planteamientos, las nuevas tecnologías servirán para ayudarnos a desenmascarar el misterioso enigma: los circuitos cerebrales en la determinación de la conducta humana.

#### **El legado de Moniz, Fulton y Freeman**

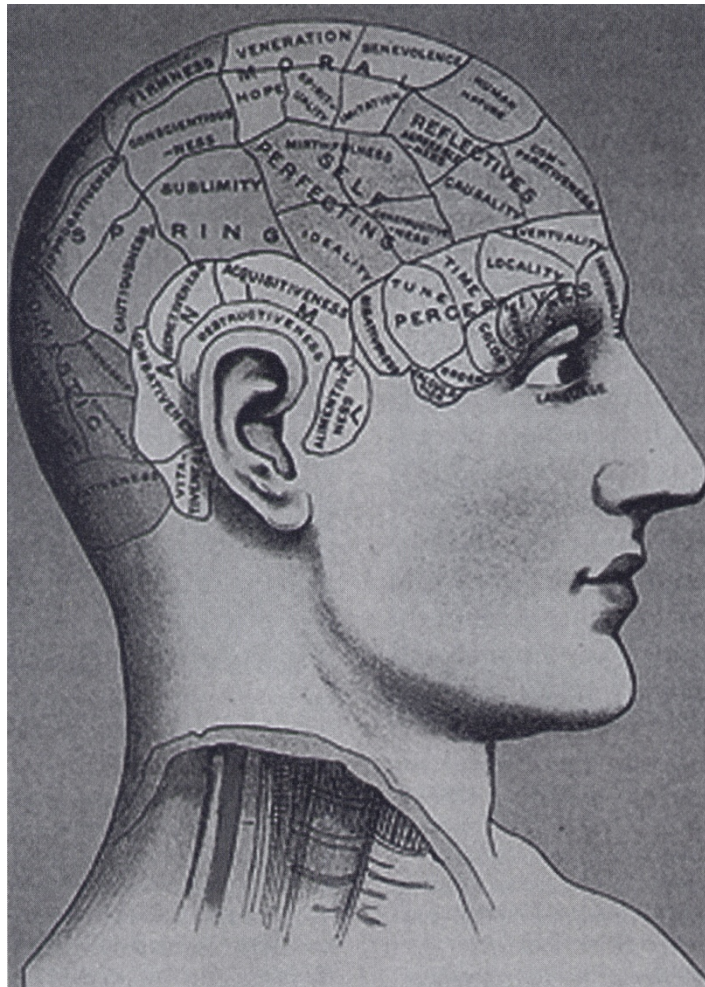
El nacimiento y florecimiento de la psicocirugía en el siglo XXI tiene sus grandes precursores en físicos y premios Nobel que intentaron potenciar las técnicas quirúrgicas frente al anatema médico.





*Fig.1: Paul Broca.*

Cuando Paul Broca [Fig.1] presentó el caso del paciente M. Leborgne (“Tan”) ante la Sociedad Parisina de Antropología en 1861, pretendía establecer una correlación entre un sustrato anatómico concreto del cerebro y los diferentes comportamientos y funciones del paciente. Antes de esto, la frenología de Franz Joseph Gall [Fig.2] había tratado de localizar funciones neurales sobre puntos craneales. No obstante, el hito que supuso Broca constituyó un claro avance, al transformar estos puntos anatómicos en áreas funcionales, instituyendo así el primer paso de la denominada “caja negra”.



*Fig.2: Localización esquemática de la ciencia Frenológica.*

Pronto el mundo de la medicina retomó la idea de tratar las enfermedades mentales mediante manipulación de las áreas cerebrales localizadas. A finales de 1800, Friedrich Goltz llevó a cabo experimentos en perros salvajes, a los que sometía a ablación del lóbulo temporal, consiguiendo que éstos se volvieran más calmados y de mayor grado de domesticidad que antes de ser operados [1].



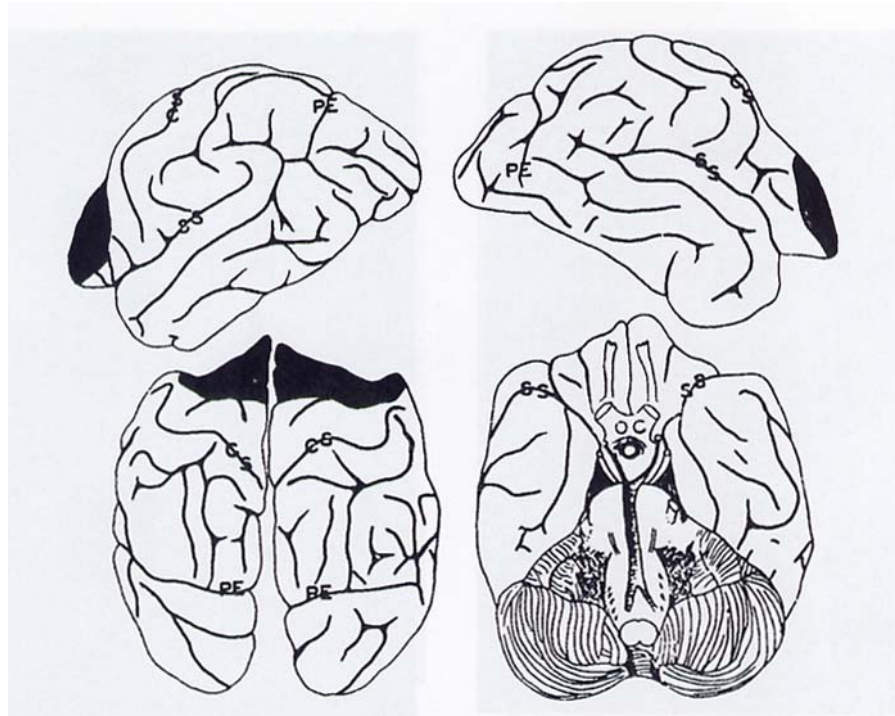
*Fig.3: Gottlieb Burckhardt.*

En 1891, el psiquiatra suizo Gottlieb Burckhardt [Fig.3] publicó un trabajo que contenía una serie de seis pacientes con trastornos severos de agitación a los que realizó unos trépanos, extrayendo parte de sus lóbulos frontales [2]. Aunque los resultados fueron catalogados de “exitosos” en cuatro de los pacientes y “parcialmente exitosos” en los dos restantes, la presión a la que se vio sometido Burckhardt por parte de sus colegas le obligó a abandonar su proyecto. Sin embargo, a pesar de la oposición a la que tuvo que enfrentarse, llegó a dejar como legado el lema que más tarde recogerían sus sucesores: “Doctors are different by nature. First, do no harm (*primum non nocere*) “ versus “Better an unknown cure than nothing at all (*melius anceps remedium quam nullum*)” [3].



*Fig.4: John F. Fulton.*

En 1929, a la edad de 30 años, John. F. Fulton, [Fig. 4] llegó a convertirse en el jefe del departamento de Fisiología de la Universidad de Yale. Su principal interés era continuar el legado de Sherrington, estableciendo una relación entre los sistemas neurales y el comportamiento. La desconexión de alguno de estos circuitos suponía una “desinhibición” que mejoraría la conducta de los pacientes. Fulton aplicó lobectomías frontales a chimpancés y observó modificaciones en relación a la percepción, memoria y facultades intelectuales. Fue entonces, en 1935, cuando en el Segundo Congreso Mundial de Neurología celebrado en Londres Fulton y su colaborador Jacobsen presentaron su trabajo realizado con chimpancés. Mostraron cómo la ablación del lóbulo frontal en estos animales lograba provocar un estado de hiperactividad en los mismos [4]. [Fig. 5].



*Fig.5: Áreas corticales de ablación en los experimentos de Fulton.*

Coetáneamente a estos experimentos el portugués Egas Moniz y el americano Walter Freeman publicaron los primeros casos descritos en humanos.

Moniz [Fig.6] puso su atención en la relación que existía entre el lóbulo frontal y las conexiones que éste establecía con el resto de las estructuras cerebrales y, por tanto, realizando una leucotomía, se lograría interrumpir la conexión en la sustancia blanca de estos circuitos, obteniendo así un cambio en la conducta de los pacientes. Para ello, convenció al neurocirujano Almeida Lima [Fig.7] para obtener una serie de 20 pacientes, a los que se aplicó la técnica. [Fig.8] Los resultados fueron favorables. Moniz se hizo eco de la

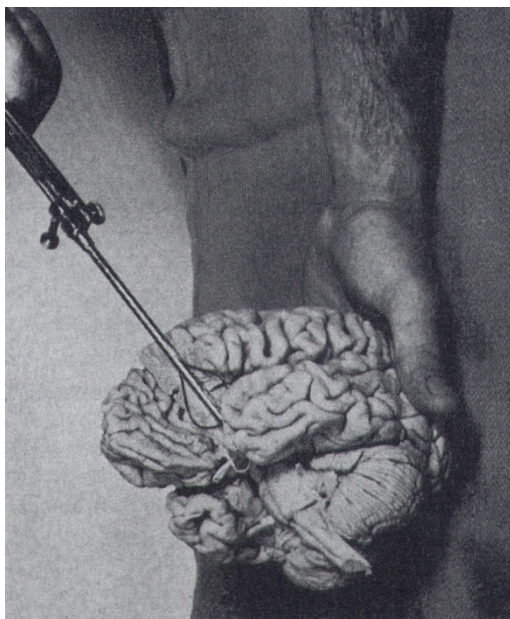
importancia de realizar estas técnicas en humanos, ya que los experimentos realizados como hiciera Fulton en animales, inspiraban confianza en tales procedimientos, aun si las diferencias de comportamiento intelectual eran diferentes [5].



*Fig. 6: Egas Moniz.*



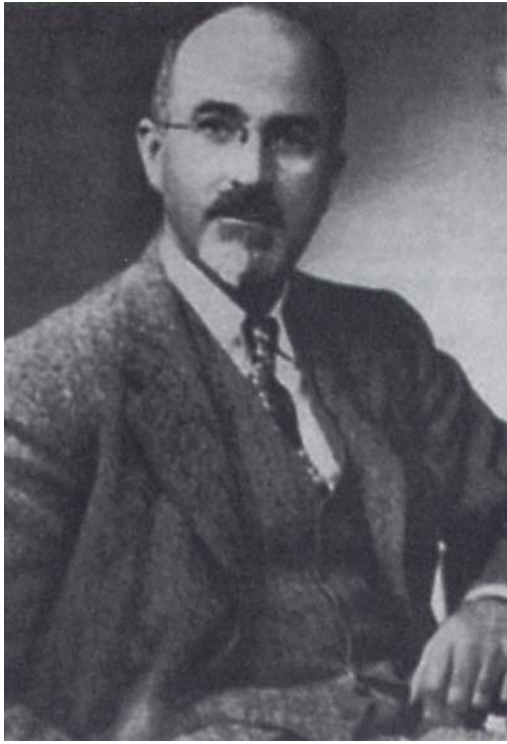
*Fig. 7: Almeida Lima.*



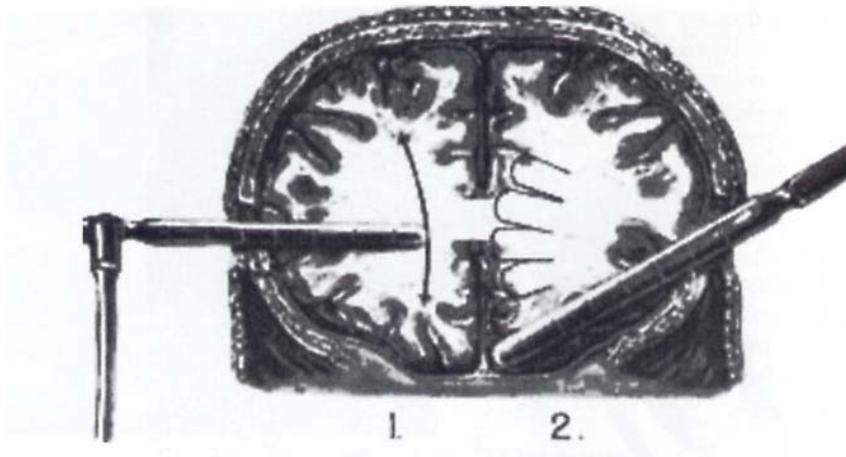
*Fig.8: Demostración del abordaje realizado por Moniz-Almeida. (Leucotomía Frontal)*

En 1936, Walter Freeman [Fig.9] estableció contactos con Moniz para aplicar su técnica en Estados Unidos. Freeman convenció al neurocirujano James Watts y comenzaron con una serie de pacientes en septiembre de 1936. Las crónicas médicas cuentan los resultados de algunos pacientes, relatados por sus propios familiares: “son capaces de vestirse solos, hablar en un tono natural, ser conscientes de los excelentes resultados tras una dura enfermedad como es la depresión con agitación”. Freeman, pues, modificó la técnica de Moniz, transformando la leucotomía en una lobectomía frontal, a la que inicialmente se denominó “bistoury”. [Fig.10] Posteriormente, y tras los dibujos publicados por el italiano Amaro Fiamberti, se describió la posibilidad de realizar la técnica a través de un “ice-pick” en la órbita, denominándose este procedimiento Leucotomía Transorbitaria. [Fig.11] La técnica, más agresiva, fue realizada durante la segunda guerra mundial con morbilidades más elevadas que las anteriores. Entre 1936 y 1948, Freeman y Watts realizaron 625

operaciones. En 1957 el número de lobectomías realizada había alcanzado las 2400 [6-7].

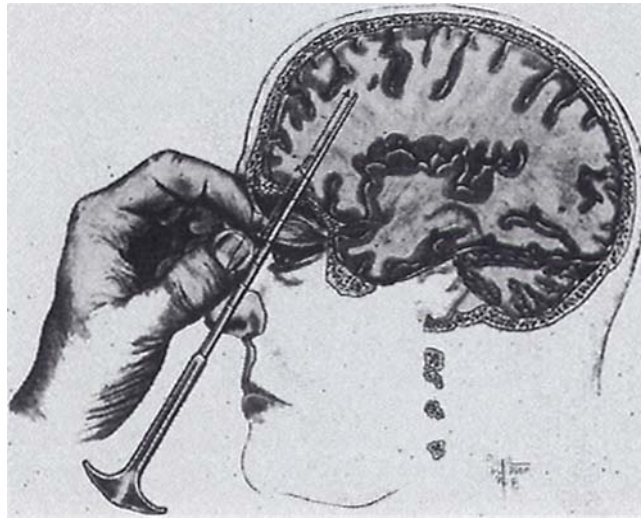


*Fig. 9: Walter Freeman.*



*Fig. 10: Abordaje de Freeman-Watts. (Lobotomía estándar ó prefrontal)*





*Fig. 11: Abordaje transorbitario de Freeman. ("Ice-pick")*

Así pues, el gran hito y legado de Moniz como precursor de la psicocirugía fue reconocido en 1949, al otorgársele el Premio Nobel de Medicina.

Desde entonces las técnicas de psicocirugía fueron utilizadas y retomadas por miembros de diferentes servicios de Neurocirugía: James Lysterly, cofundador de la sociedad Harvey Cushing, en Florida, Francis Grant en el hospital de la Universidad de Pennsylvania, Jason Mixter en el Hospital General de Massachussets ó J.G. Love en la Clínica Mayo. Así, entre 1937 y 1959 se realizaron más de 20.000 psicocirugías en los Estados Unidos de América.

En la década de los años 60, el auge de las empresas farmacéuticas y el apoyo de la *U.S. Food and Drug Administration* hace que la inyección de chlorpromazina y diferentes antihistamínicos -que fueran introducidos por Henri Laborit y Pierre Deniker- se transformaran en nuevas terapias para los pacientes psiquiátricos. Sin embargo, el auge de la Estereotaxia aportará una nueva ola de posibilidades al mundo de la psicocirugía.

### **La Era Estereotóxica**

Los pilares establecidos por Moniz con la leucotomía habían pretendido explicar la relación que existía entre la desconexión de las aferencias de la sustancia blanca del lóbulo frontal con el resto de estructuras cerebrales. Esa desconexión justificaba el cambio de comportamiento. El reto posterior fue, por consiguiente, conseguir ese resultado considerando un volumen cerebral más pequeño que el que se habría de denominar target. En 1947, Wycis and Spiegel introdujeron la Talamotomía Dorsomedial, la primera intervención subcortical estereotóxica realizada en humanos y que habría de servir como referencia para los modernos procedimientos en psicocirugía [8-9].

En la actualidad los cuatro procedimientos más usados son: la Cingulotomía, la Capsulotomía, la Tractotomía Subcaudada y la Leucotomía Límbica. Todas ellas se realizan mediante intervenciones estereotóxicas y en pacientes psiquiátricos con severos trastornos, refractarios además al tratamiento médico.



Fig. 12: Atlas para cirugía estereotáxica. De: Hitchcock E. *Modern concepts in psychiatric surgery*. 5º World Congress of Psychiatry. 1979.

Inicialmente un paciente debe ser diagnosticado a través de la *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM IV), dentro de un concreto trastorno psiquiátrico como en el TOC (trastorno obsesivo-compulsivo) o en un trastorno afectivo. A continuación, el paciente recibirá los tratamientos pertinentes con medicación psicótropa combinada, o no, con psicoterapia. Si el tratamiento no es efectivo, por mostrarse el paciente refractario, se recurrirá al tratamiento quirúrgico. La no eficacia del tratamiento médico será valorada, cuantitativamente, a través de los test psicológicos que existen al respecto; de este modo, se usará la escala

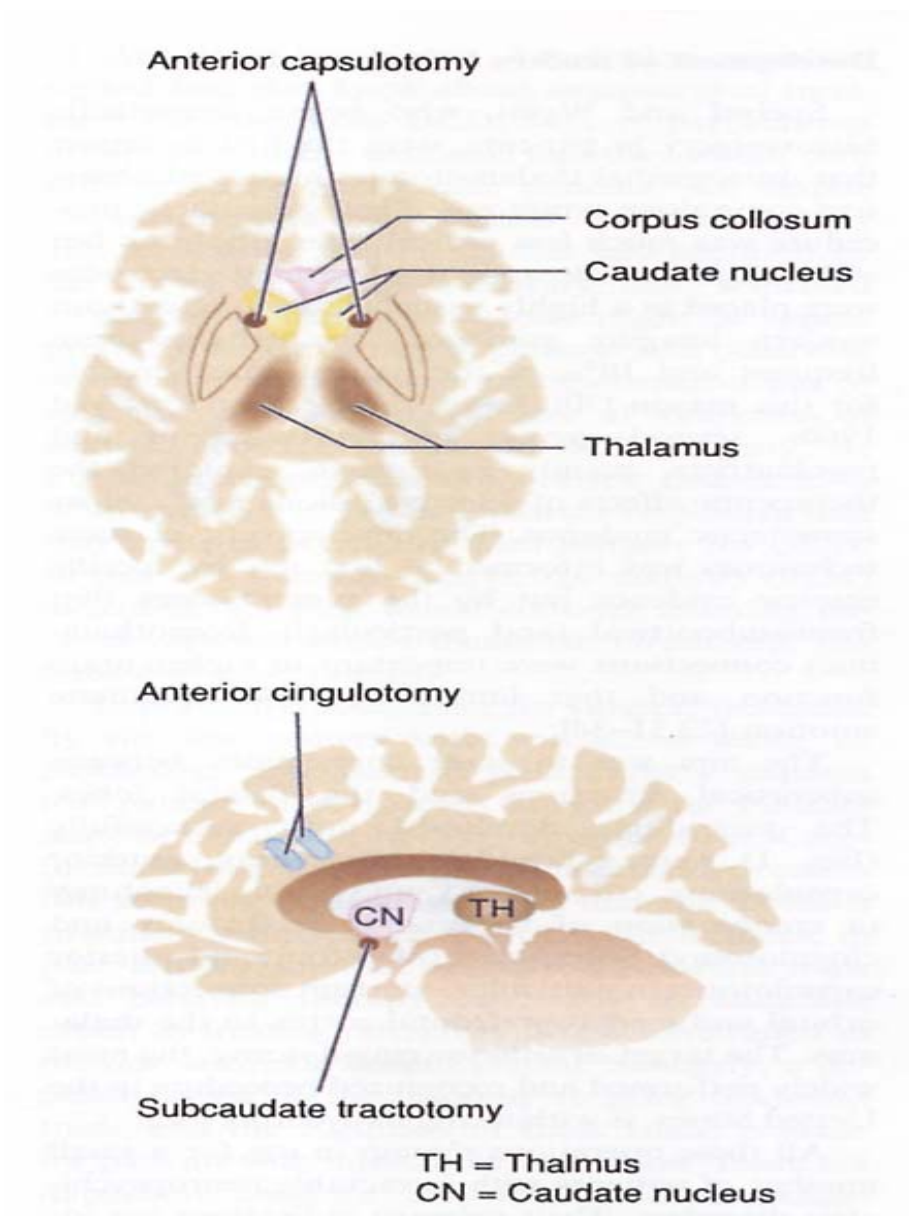
de Yale-Brown para el trastorno obsesivo-compulsivo (Y-BOCS) ó el Clinical Global Impresión (CGI) y la Hamilton Depresión Scale (HAM-D) para la depresión. Cuando se considera la cirugía como opción terapéutica, se requiere un equipo multidisciplinario apropiado, constituido por psiquiatras, neuropsicólogos, neurólogos, neurocirujanos e incluso, en ocasiones, juristas y comités de bioética.

### **Cingulotomía**

La cirugía del cíngulo fue ya descrita en 1940, al observarse que la interrupción de las fibras de esa parte cerebral suponía una disminución en los distintos tipos de ansiedad. En 1952 Whitty lleva a cabo una cingulotomía bilateral, consiguiendo una resección de 4cm x 1cm del giro cingular. Será en 1967 cuando Ballantine y sus colaboradores introduzcan los modernos procedimientos de estereotaxia, localizando la lesión mediante ventriculografía y consiguiendo una termo-coagulación bilateral del cíngulo anterior [10]. La lesión se realiza a 2-2.5 cm de la punta de las astas frontales, 7mm lateral a la línea media y un 1mm sobre el techo de los ventrículos. El procedimiento se continúa utilizando hoy en día, con distintos matices, no obstante, en cuanto a equipos estereotáxicos y técnicas de imagen [Fig. 13].

## **Capsulotomía**

Desarrollada en Suecia por Lars Leksell y en Francia por Talairach, la capsulotomía anterior ha sido usada desde 1949 para el tratamiento de trastornos psiquiátricos refractarios. Existen dos formas de realizarla, ambas como procedimientos estereotáxicos. La primera de ellas a través de radiofrecuencia y la segunda mediante radiación Gamma. En cualquier caso, el target se encuentra entre el 1/3 y los 2/3 de la porción anterior de la cápsula interna a la altura del agujero de Monro. El target ideal se encontraría a 17 mm de la línea media, a 10 mm rostral a la comisura anterior y 8 mm sobre la línea intercomisural. La lesión es de 15 a 18 mm en longitud y entre 4 y 5mm en anchura [11-12].

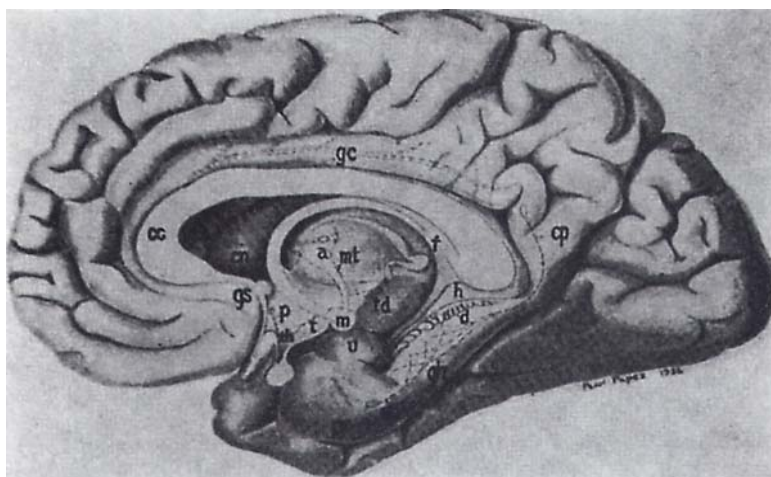
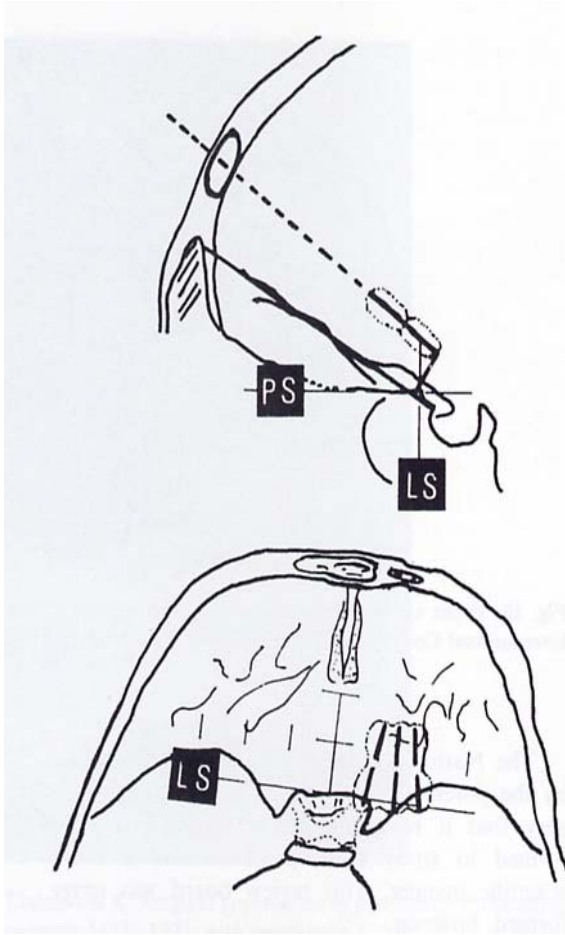


*Fig. 13: Targets utilizados en las lesiones quirúrgicas de las cápsulas y el cíngulo.*

## **Tractotomía subcaudada**

Calificada también como “Innominatomía”, es otra técnica estereotáxica designada a interrumpir las fibras que desde la corteza orbito-frontal se dirigen al tálamo. Desarrollada por Knight en 1965 en Londres, la técnica fue diseñada para mejorar la depresión, la ansiedad y la obsesión, así como para minimizar la posibilidad de epilepsia postoperatoria y déficits cognitivos y de personalidad [13]. La lesión se creó inicialmente mediante barras de Ytrium-90, un beta emisor que produce radiación en un margen de 2mm de tejido. La vida media de las barras era de 68 horas tras la implantación. El target se situaba, en la región de sustancia blanca localizada entre la cabeza del caudado y la sustancia innominada, lo que tradicionalmente, se conocía como ventrículo lograma. Tras la realización de trépanos bilaterales en relación al seno frontal y a 15 mm de la línea media. Se consiguió que se localizara a nivel antero-posterior en el plano esfenoidal, extendiéndose entre 6 y 18 mm de la línea media y a 20 mm en dirección anterior-posterior. Esta técnica, hoy en día, ya no se realiza con barras radiactivas sino mediante radiofrecuencia- termo-coagulación. [Fig. 14]

*Fig. 14: Lesiones de una tractotomía subcaudada.*



*Fig. 15: Circuito de Papez. Estructuras involucradas.*



## **Leucotomía límbica**

Consiste en interrumpir las conexiones entre el asa frontotálámica y las áreas del circuito de Papez del sistema límbico. [Fig. 15] Iniciada en Inglaterra por Desmond Kelly y Alan Richardson en los años 70. La operación consiste en tres lesiones bilaterales por termo-coagulación de 6mm de diámetro, la primera en el cuadrante medial inferior de lóbulo frontal (para interrumpir las conexiones frontotálámicas) y otras dos en cada uno de los cíngulos.

## **Psicocirugía en el mundo actual**

En el año 1977, se creó en Estados Unidos la Comisión Nacional destinada a la regulación en el tratamiento de los pacientes psiquiátricos [14]. La emergencia, hoy en día, de numerosos trastornos relacionados con la afectividad, la depresión o las obsesiones, ha hecho que los recursos administrativos por incidencias laborales y personales se destinen cada vez más a estos medios y que el número de casos de pacientes refractarios a la medicación habitual sea en número cada vez mayor y por tanto la psicocirugía se convierta en el recurso necesario para paliar estos problemas [15].

Por otro lado, los medios que hoy en día nos brinda la tecnología nos permiten utilizar tanto técnicas de imagen cada vez más sofisticadas, así la tractografía, como equipos de estereotaxia que disminuyen los riesgos y garantizan mayor seguridad por lo que se refiere a la morbilidad de los pacientes.

## **1.2 Psicocirugía en trastornos intratables: obsesión compulsión y depresión.**

La obsesión-compulsión y la depresión son enfermedades psiquiátricas crónicas que en la mayor parte de los pacientes producen una tolerancia a los psicofármacos, llegándose a transformar en entidades intratables. Por ese motivo, la psicocirugía juega un papel importante en estas dos patologías. Las antiguas lobotomías suponían un riesgo de morbi-mortalidad elevado. Hoy en día la planificación de targets cerebrales concretos, mediante equipos de imagen y técnicas estereotáxicas más modernas, permiten garantizar mejores resultados y otras perspectivas diferentes a las anteriores. La Psicocirugía sería por tanto, una esperanza para estos pacientes: la de poder ser tratados mediante una terapia basada en la Neuroanatomía.

Comenzamos, pues, con el primer trastorno a tratar en este apartado. El trastorno obsesivo-compulsivo es una afección común. Afecta al 2-3% de la población, suponiendo este porcentaje una tasa de 4 a 7 millones de personas afectadas sólo en los Estados Unidos. Su prevalencia es similar en otros países y culturas. La enfermedad se caracteriza por pensamientos recurrentes, imágenes, sentimientos o comportamientos que persisten a pesar de la oposición del paciente, creándole una situación de importante ansiedad.

Generalmente emerge en la infancia o adolescencia. Los síntomas se cronifican y se asocian generalmente a factores sociales y ocupacionales. En estudios recientemente publicados, el coste total estimado en USA sería de \$8 billones por año en 1990, incluyendo \$2.1 billones en costes directos y \$5.9 billones en costes indirectos derivados de la baja productividad. Según la World Health Organization, en 1998 el trastorno obsesivo-compulsivo era la décima causa mundial de incapacidad [16,17].

La patología obsesivo-compulsiva tiene tendencias familiares, con un riesgo entre 1.5 y 3 veces mayor en individuos con parentesco afectado en primer grado. Los tratamientos específicos que se han desarrollado en los últimos años han demostrado ser eficaces. Sin embargo, se ha estimado que un beneficio sustancial sólo se ha conseguido en 50-70% de los pacientes tratados. Los inhibidores selectivos de los receptores de serotonina (SSRIs) como la fluoxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram y paroxetina, son los fármacos más utilizados. La clomipramina y los antidepresivos tricíclicos se ha usado como fármacos de segunda línea.

Incluso en aquellos casos en los que el tratamiento farmacológico resulta efectivo, con la cronicidad del mismo, aparecen efectos adversos y tolerancia que hacen al paciente refractario. Así, se ha comprobado, que tras 2 años de uso de estos psicofármacos, es habitual que el paciente desestime la medicación, por la aparición de severas disfunciones sexuales, alteraciones en la marcha, sedación o incluso discinesias y distonías tardías.

Los tratamientos deben ser individualizados utilizando fármacos y técnicas de psicoterapia, ayudando al paciente a enfrentarse a las distintas situaciones que le provocan ansiedad. A pesar de ello, en torno a un 10-20% de los pacientes la enfermedad termina siendo intratable por lo que las terapias quirúrgicas serán el siguiente paso a seguir [18,19].

La depresión Mayor se caracteriza por ánimo bajo, apatía, anhedonia, disturbios alimenticios, alteraciones en el peso corporal, alteraciones del sueño, anomalías psicomotoras, fatiga, culpabilidad, falta de concentración, ideas suicidas, desilusión, alucinaciones o incluso catatonía [20]. Se trata de una enfermedad psiquiátrica bastante común con una prevalencia de 2.6 a 5.5 % en hombres y 6 a 12% en mujeres [21]. La patología tiende a ser familiar, con un riesgo incrementado en familiares afectos en primer grado. Suele aparecer a partir de los 20 años pero puede desarrollarse a cualquier edad. Aproximadamente entre un 50 y un 85% de los pacientes con depresión mayor experimentan recurrencias a lo largo de su vida. Produce una importante incapacidad social con alteraciones en las funciones maritales, parenterales, vocacionales y laborales. Está identificada como la cuarta causa de baja laboral e incapacidad. La muerte por suicidio es una de las consecuencias directas más peligrosas de la enfermedad. Así mismo, la depresión puede exacerbar otros procesos psíquicos y clínicos, aumentando su morbimortalidad [22].

Más de 20 fármacos han sido aprobados para el tratamiento de la depresión. Su eficacia está bien establecida. Pueden clasificarse en cuatro grandes grupos: tricíclicos y tetracíclicos, inhibidores de los receptores serotoninérgicos (SSRIs), inhibidores de la monoamino oxidasa (MAOIs) y otras drogas relacionadas con los sistemas amino biogénicos. Formas leves de la enfermedad pueden ser tratadas con psicoterapia y ansiolíticos. Los casos refractarios han sido tratados con terapia electroconvulsiva (TEC). Su uso desde los años 70, ha sido el Gold Standard en los casos refractarios, sin embargo sus efectos secundarios y adversos son importantes, sobre todo, en relación a importantes pérdida de memoria que llegan a ser incapacitantes. Por otro lado en determinados sectores es considerada como una técnica primitiva, punitiva y potencialmente neurotóxica [23].

Fava y Davidson estiman que entre un 29% y un 46% de los pacientes tratados por depresión mayor son refractarios a los tratamientos habituales, considerando concluido tiempo de duración y asociación de politerapias [24].

Por ello, hoy en día, la psicocirugía, constituye una posibilidad cada vez más empleada. Entre 1979 y 1993 en Gran Bretaña y hasta 1999 en USA, las intervenciones de psicocirugía se han incrementado de un 20 hasta un 50-60%. Las comisiones de psiquiatras cada vez cuentan con mayor número de series de pacientes tratados, sobre todo, en los trastornos obsesivos compulsivos. Es importante que estos tratamientos se lleven a cabo

en centros especializados que cuenten con equipos multidisciplinarios en los que la experiencia les avala y en los que puede realizarse un seguimiento de los mismos ya que los resultados generalmente son lentos y van apareciendo gradualmente tras la intervención [25].

Spiegel y Wycis comenzaron la estereotaxia en psicocirugía, siendo los pioneros en demostrar la mejoría de los síntomas del trastorno obsesivo compulsivo en paciente sometidos a una talamotomía dorsomedial. Esta técnica estereotáxica era mucho menos radical que la lobotomía pero continuaba siendo peligrosa. Los electrodos debían de ser introducidos a través de estructuras vascularizadas y sin contar con las técnicas de imagen actuales, el riesgo de hemorragia y mortalidad era elevado (10%), así como la aparición de una hemiplejia post-intervención [26].

Estas complicaciones han disminuido notablemente hoy en día, con la nueva tecnología que permite obtener una mayor precisión con las técnicas de imagen y mejores resultados en la planificación. Por motivos anatómicos si es frecuente que durante las primeras semanas tras la operación existan síntomas consistentes en dolor de cabeza, incontinencia o náuseas que se resuelven transcurridos unos días. Menos del 1% son los casos descritos de alteraciones conductuales graves por infarto y el riesgo de mortalidad es virtualmente cero. (0.03% en las series publicadas por el hospital general de Massachussets con muestras superiores a 1000 pacientes) [27].

Existen, por tanto, datos literarios que sugieren que la psicocirugía es un tratamiento seguro y eficaz para los casos intratables de enfermedades psiquiátricas. Las escasas series hacen que debamos ser cautos en cuanto a resultados estadísticos, sin embargo, el optimismo con los resultados debe ser un punto a tener en cuenta dado el sufrimiento, incapacidad y afectación que suponen estos trastornos en sus familias y entorno.

### **1.3 Cingulotomía Estereotáxica.**

Desde su introducción en 1936, la cirugía de las enfermedades psiquiátricas ha tenido una larga y controvertida historia, repleta de dogmas científicos, morales y éticos. Muchos procedimientos neuroquirúrgicos han sido llevados a cabo sobre diferentes targets corticales y subcorticales. Moniz llevó a cabo leucotomías inyectando alcohol absoluto dentro del lóbulo frontal a través de un trépano. Esta técnica la desarrolló en 14 de 20 pacientes. Posteriormente describió su experiencia con un amplio número de pacientes a los que realizaba una restringida lesión frontal utilizando el Leucotomo. Freeman y Watts describieron su lobotomía prefrontal, que llevaban a cabo con un instrumento especial calibrado, que introducían a ciegas desde la línea media, “barriando” la sustancia blanca que se encontraba a su paso e interrumpiendo así los circuitos de conexión de los lóbulos frontales. Para obtener mejores resultados, los autores hacen alusión a que tenían que

implicar la mayor porción de la parte medial de los lóbulos frontales y por definición el giro singular.

Estas intervenciones precoces de la literatura, asociaban una significativa morbilidad y mortalidad. Tooth y Newton recojen 10,365 lobotomías prefrontales standard llevadas a cabo entre 1943 y 1954 y confirman el éxito en un 70%; sin embargo, relatan una mortalidad del 6%, 1% de epilepsia post-procedimiento y 1.5 % de marcada desinhibición postquirúrgica. Estas complicaciones reclaman la necesidad de una técnica menos radical y más específica en el abordaje quirúrgico [28].

Fulton fue el primero en sugerir que la cingulotomía anterior podía ser un target apropiado para las intervenciones de psicocirugía, iniciándose la primera cingulotomía como procedimiento a “cielo abierto”.

Foltz y White recojen su experiencia con cingulotomía estereotáxica para el dolor intratable y notificaron que los resultados eran mejores cuando el paciente presentaba un estado ansioso-depresivo concurrente [29].

Ballantines y Giriunas demostraron la seguridad y eficacia de la cingulotomía en un amplio número de pacientes con enfermedades psiquiátricas, siendo el procedimiento de elección en Norte América hasta hace 30 años.



La mayor parte de los psiquiatras inician sus tratamientos con los diferentes arsenales terapéuticos de la farmacología y la psicoterapia, incluyendo aquí las técnicas de terapia electroconvulsiva. Un número significativo de pacientes resultará refractario a los mismos o incluso resultará severamente mutilado.

### **Anatomía y fisiología de la Cingulotomía.**

En 1937, el mismo año en que Moniz mostró su inicial experiencia con las lobotomías pre-frontales, Papez postuló que en el cerebro humano, existe un circuito reverberante responsable de las emociones, ansiedad y memoria. Los componentes de este rudimentario sistema límbico incluyen el hipotálamo, el núcleo septal, hipocampo, cuerpos mamilares, núcleo anterior talámico, giro cingular y sus interconexiones [30]. Posteriormente MacLean en 1952 incorpora otras estructuras paralímbicas, incluyendo la porción orbitaria pre-frontal, la ínsula, la corteza temporal anterior, la amígdala y el núcleo dorso medial del tálamo [31].

Aunque los mecanismos exactos resultan desconocidos, es evidente que el sistema límbico, incluido el giro cingular y sus interconexiones, juega un papel importante en la fisiopatología de la depresión mayor (MDD), el trastorno obsesivo compulsivo y otros trastornos anexos.

La estimulación eléctrica de la porción anterior del cíngulo y el núcleo subcaudado ha demostrado ser responsable de distintos

niveles de ansiedad en humanos [32]. La estimulación del hipotálamo en animales produce efectos endocrinos, autonómicos y motores que sugieren que el hipotálamo integra y coordina el comportamiento de los estados emocionales [33]. Así mismo el sistema límbico integrado por el cíngulo y el hipotálamo coordina estratégicamente las interconexiones con otras funciones corticales y los estímulos viscerales y somáticos. En definitiva las enfermedades psiquiátricas serían el resultado final de una desregulación del propio sistema límbico.

Estudios clínicos y de neuroimagen también implican al circuito cortico-estriado-talámico en la fisiopatología del trastorno obsesivo compulsivo [34,35]. El asa frontal-estriado-pálido-tálamo-frontal, conocida por su relación con el control de la función motora en la enfermedad de Parkinson, también explica algunos de los rasgos implicados en el trastorno obsesivo-compulsivo. Desde una perspectiva clínica, los raros trastornos del movimiento como la encefalitis de Von Economo o la corea de Sydenham que afectan a los ganglios de la base han sido asociados también con síntomas obsesivo-compulsivos [36]. Muchos pacientes con el síndrome de Tourette, otro trastorno relacionado con los ganglios basales y caracterizado por coprolalia y tics motores, desarrollan a lo largo de su vida síntomas obsesivo-compulsivos [37].

La corteza orbito-frontal y el cíngulo se han implicado también en el TOC (Trastorno Obsesivo Compulsivo), pues los rasgos cognitivos y de comportamiento asociados con la lesión de estas áreas, conlleva un descenso de la respuesta inhibitoria, inflexibilidad,

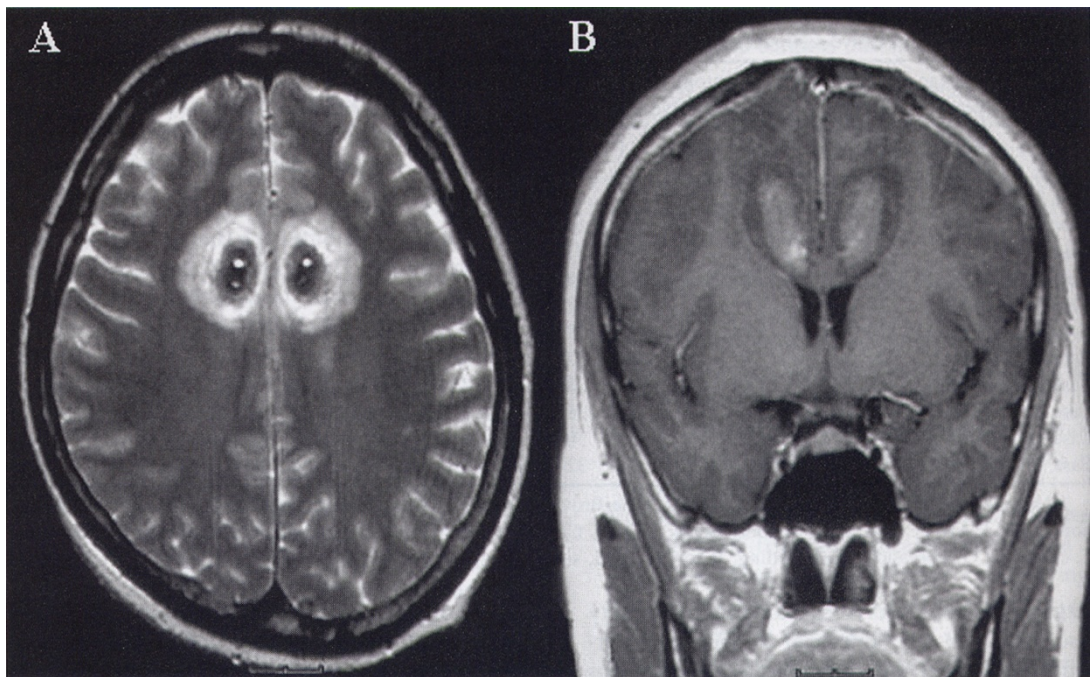
y sobre-atención a detalles irrelevantes, síntomas característicos de este trastorno (TOC) [38].

RMN cerebrales de pacientes afectados de TOC han mostrado también anormalidades focales en áreas del estriado y alteraciones volumétricas en el núcleo caudado [39].

Los estudios con la Tomografía por emisión de positrones (PET) muestran a su vez que en el TOC existen evidencias de disfunción la corteza orbitofrontal, el cíngulo y los ganglios basales. Estudios con PET- Fluorodeoxyglucose realizados en adultos y niños han reflejado evidente elevación de las tasa de glucosa absoluta metabólica en hemisferios cerebrales y giro orbitario y menos elevación en núcleo caudado, en pacientes afectados de TOC respecto a los controles [40]. Hay artículos publicados que evidencian una relación entre la disminución metabólica objetivada en el PET de pacientes afectados de TOC y la disminución de los síntomas cualificada mediante la escala de Yale-Brown tras recibir tratamiento. Por otro lado en pacientes con ansiedad y fobias, sometidos a estímulos que les provocaban el cuadro, se observaba en el PET un incremento del flujo sanguíneo cerebral regional en áreas correspondientes al cíngulo anterior, corteza orbitofrontal, tálamo izquierdo y núcleo caudado derecho [41].

Recientemente Rauch y colaboradores publicaron la atrofia del cuerpo del núcleo caudado evidente en RMN tras 6 meses de realización de una cingulotomía. Esto explica la relación que existe entre las distintas áreas anatómicas del sistema límbico y cómo la

integridad y función de un área influye en otras regiones cerebrales. Así mismo estos hallazgos explicarían los cambios clínicos que aparecen en los pacientes con depresión o TOC sometidos a psicocirugía y cómo se requieren semanas o meses para constatar los resultados plenos y positivos [42].



*Fig. 16: Imagen obtenida en MRI cerebral tras realización de cingulotomía bilateral.*

### **Selección de pacientes.**

Sólo los pacientes con enfermedad psiquiátrica severa, crónica e incapacitante deberían ser considerados como candidatos a una cingulotomía. La enfermedad debe ser así mismo refractaria al resto de terapias farmacológicas, médicas e incluso electro-convulsivas antes de la intervención. Como en la mayor parte de las decisiones médicas, el potencial beneficio de un procedimiento quirúrgico debe de ser balanceado con los potenciales riesgos que entraña una cirugía.

La existencia de ‘guidelines’ es un paso a seguir para protocolizar las indicaciones y seguimiento de estos pacientes. En cuanto a la cronicidad, debería requerirse al menos un año con permanencia de los síntomas sin remisión a pesar de los tratamientos. Generalmente se requieren al menos 5 años aplicando el arsenal terapéutico antes considerar la cirugía. La severidad viene expresada a través de las escalas clínicas específicas que cuantifican la trascendencia de los síntomas: un rango mayor de 20 en la escala de Yale-Brown (YBOCS) o un rango mayor de 30 en la *Beck Depression Inventory* (BDI). La incapacidad viene reflejada en las escalas GAF: *Global Assessment of Function* con una puntuación de al menos 50.

La enfermedad psiquiátrica con mayor respuesta a la psicocirugía, según el manual de *Diagnostic and Statistical Manual*

*of Mental Disorders* (DSM-III-R), incluiría el trastorno obsesivo compulsivo y un trastorno mayor afectivo como la depresión unipolar o el trastorno bipolar [43].

Los resultados son más precarios cuando se asocian distintos trastornos de forma concomitante o en los casos de esquizofrenia. El seguimiento del paciente debe ser siempre con el mismo psiquiatra y es fundamental también el papel de la familia e instituciones en la evaluación y evolución del paciente. El consentimiento quirúrgico debe ser entregado a los pacientes adultos que no estén discapacitados y deben también firmarlo sus familiares responsables, especialmente los padres o esposos.

### **Técnica quirúrgica**

La localización de estructuras anatómicas para realizar la cingulotomía fue inicialmente llevada a cabo mediante ventriculografía. Hoy en día la técnica de neuroimagen utilizada es la MRI. En nuestro proyecto de tesis queremos hacer hincapié en el beneficio de completar el estudio de MRI con secuencias de tractografía por su importancia en la determinación de los circuitos anatómicos implicados en el procedimiento.

El procedimiento puede realizarse con anestesia local y sedación. En algunos casos de pacientes poco colaboradores o muy ansiosos, el anestesiólogo opta por la realización de una sedación profunda o anestesia general.

Se realiza una RM en condiciones estereotáxicas, utilizando secuencias T1 con un TE (“Eco Time”) de 600 milisegundos, y usando el plan sagital medio como referencia. Los cortes oblicuos coronales con secciones de 4mm a intervalo de 1mm, se seleccionan en planos paralelos para planificar la trayectoria de la termocoagulación que visualice bien el cíngulo anterior, las astas frontales y los ventrículos laterales. El target se calcula mediante un punto localizado a 2-5 mm sobre el techo del ventrículo lateral, 7mm de la línea media y 20-25 mm posterior a la punta del asta frontal. Después del cálculo del target estereotáxico, una incisión cutánea se realiza en el plano bicoronal, localizando de forma bilateral los trépanos por delante de la sutura coronal y 1.5 a 2 cm de la línea media. Después de la apertura y coagulación dural, el termocoagulador Standard (Radionics, Burlington, MA, Electa) y el electrodo con un extremo de 10mm se introduce en el target a una  $T^a$  de 85°C durante 90 segundos. El electrodo puede introducirse entre 5 y 10 mm adicionalmente en el mismo plano y dirección, para así completar la destrucción del cíngulo. La lesión resultante tiene una anchura de 15-20 mm y un diámetro de 10 mm, incluyendo la porción de cíngulo existente entre el techo del ventrículo lateral y el surco cingular. El procedimiento se realiza de forma bilateral. Durante la cirugía, cuando el paciente permanece despierto, puede ser interrogado para poder testar y asegurar la integridad cognitiva, sensorial y motora, especialmente en las extremidades inferiores (alusión al homúnculo topográfico de Penfield) [44].

El mismo día o 24h tras la intervención puede realizarse una TAC o RMN, para confirmar las lesiones obtenidas y descartar complicaciones. [Fig. 16]

Aunque los pacientes experimentan inmediatamente reducción de la ansiedad, existe un retraso comprobado en la obtención de beneficios en la depresión y el TOC. La latencia varía entre 6 y 12 semanas tras la intervención. Si no ha habido respuesta a la cingulotomía tras 3-6 meses, puede ser considerada la reintervención, realizándose nuevas lesiones repetidas, alcanzando un volumen de hasta 4-6 mL, o bien considerando la posibilidad de una leucotomía límbica que asocie lesión de la región subcaudada (hasta un 40% de pacientes pueden precisar una nueva intervención).

## **Resultados**

Los efectos adversos más frecuentes son el dolor de cabeza, incontinencia urinaria y alteraciones de memoria transitorias que duran días o semanas. No es infrecuente la hipertermia central que remite generalmente a los 7 días. Más infrecuentes son las crisis comiciales (menos del 1%). La incidencia puede aumentar al 5% si existían crisis previamente. En la era postMRI el edema cerebral, la hidrocefalia, las hemorragias o hemiplejias son excepcionales. En la experiencia del hospital general de Massachussets, con más de 1000 cingulotomías anteriores realizadas, no existió mortalidad asociada al procedimiento quirúrgico.



Los resultados de la cingulotomía bilateral en 198 pacientes con enfermedades psiquiátricas fueron publicados retrospectivamente por Ballantines y sus colaboradores en 1987 [45]. Con un seguimiento de 8.6 años, consiguieron una evolución muy satisfactoria en 62%, satisfactoria en 56%, una evolución significativa y no significativa sólo en 8 pacientes. La crítica a estos resultados incluiría que los criterios de inclusión de los pacientes y la validación de los resultados se basarían en escalas subjetivas y no en los criterios que más tarde estableció la DSM-IV.

Así, en 1991 se publicó un nuevo estudio con una serie retrospectiva de 35 pacientes que cumplían los criterios de TOC según la DSM-IV. En más del 50% se consiguió un beneficio positivo, constatado con la escala de YBOCS. La crítica al estudio se basó en que la mayor parte de los pacientes no habían sido tratados previamente con los fármacos SSRIs y probablemente su respuesta a ellos podía haber sido buena y, por lo tanto, no se trataba en realidad del típico paciente refractario [46].

En 1995 y en 2002 se han publicado dos series prospectivas con más de 20 pacientes respectivamente, donde se incluyen pacientes que cumplen los criterios TOC, como verdaderos obsesivos compulsivos y en los que el tratamiento médico no ha sido efectivo. En más del 45%, con un seguimiento de al menos 2 años, la respuesta ha sido efectiva [47, 48].

En ningún caso realizado desde 1962 se ha evidenciado mortalidad asociada. En la serie más amplia, con más de 1000

procedimientos, del grupo de Boston, sólo se dieron, como morbilidad, dos casos de infección y un hematoma subdural por laceración de una arteria al introducir el electrodo. No se evidenciaron déficits neurológicos, cognitivos o intelectuales asociados [49].

Por tanto, la cingulotomía parece ser una intervención segura que proporciona un beneficio a los pacientes refractarios, del 60-70%, si verificamos los resultados con escalas específicas, y de más del 45%, si consideramos los rasgos subjetivos. Aunque los rangos puedan parecerse bajos, las cifras pueden ser consideradas muy alentadoras, teniendo en cuenta que son pacientes a los que el resto de tratamiento no ha ofrecido ningún beneficio [50].

#### **1.4 Capsulotomía Estereotáxica**

Este procedimiento se basa en la interrupción del conjunto de fibras situadas en el brazo anterior de la cápsula interna y que conectan los lóbulos frontales con el tálamo [51]. Las primeras lesiones descritas en estas áreas se atribuyeron a Talaraich y sus colaboradores. Aunque los efectos terapéuticos en relación con la esquizofrenia fueron pobres, sí se consiguieron buenos resultados en pacientes con ansiedad severa. El auge de la capsulotomía, con la realización de largas series y la potenciación de su desarrollo, se debe al neurocirujano sueco Lars Leksell [52]. Este y sus colaboradores comenzaron su labor a partir de 1950 en el Instituto Karolinska de Estocolmo. Tras los trépanos bilaterales se realizaban

lesiones mediante termocoagulación y electrodos bipolares en la porción anterior de la cápsula. A este procedimiento se le denominó capsulotomía o termocapsulotomía. El target ideal se localizaba a 17 mm de la línea media, 10 mm rostral a la comisura anterior y 8 mm sobre la línea intercomisural. La lesión resultante tendrá un diámetro de 4-5mm y una longitud de 15-18mm.

Este mismo target será también utilizado por Leksell para tratar casos refractarios mediante Gammaknife, a pesar de que con esta técnica los resultados aparecen con más demora [53].

Entre los efectos adversos de la capsulotomía anterior “abierta”, descritos inicialmente por Leksell y sus colaboradores, entre una serie de 116 pacientes, cabe destacar la cefalea, la incontinencia o la confusión. La confusión, que generalmente dura una semana, influye en la duración de la estancia hospitalaria. En otra serie prospectiva con 24 pacientes, que publicaron más tarde, como efectos adversos describieron una hemorragia intraoperatoria que no dejó secuelas neurológicas y un paciente que desarrolló crisis. Existieron episodios transitorios de confusión que duraron aproximadamente 7 días, asociados a incontinencia nocturna en 19 de los 22 pacientes a los que se realizó seguimiento. Apareció fatiga en 7 de ellos (29%), alteración transitoria de la memoria en 4 de ellos (17%) y 2 pacientes (8%) se mostraron apáticos. La alteración en la marcha suele ser frecuente en la fase inicial de la mayoría de los pacientes, desapareciendo tras 7-10 días [54].

En ninguna publicación se han descrito disfunciones cognitivas adversas ni cambios severos de personalidad. Aunque

inicialmente no quedaba muy claro, actualmente se acepta la relación que existe, para obtener mejores resultados, entre el volumen de las lesiones, el tamaño y la descarga deseados [55].

En cuanto a la capsulotomía realizada con Gammaknife -la serie más amplia recogida en la literatura- ha sido publicada por el grupo de Providence en Rhode Island, USA. Se utilizó como opción de rescate en pacientes con TOC intratable. Las lesiones resultantes fueron en general más pequeñas que las obtenidas mediante capsulotomía abierta. En cuanto a los efectos adversos se incluyeron edema cerebral y cefalea en 6 de 31 pacientes (20%), pequeños infartos asintomáticos en núcleo caudado en 3 de 31 pacientes (10%), y exacerbación de la fase maníaca en los pacientes bipolares en 2 de los 31 pacientes (6%). No se observaron alteraciones cognitivas graves en los test de personalidad. No obstante, se describió en un paciente de los 31 de la serie (3%) el desarrollo de un síndrome con desaferenciación frontal medial, consistente en apatía y desmotivación [56].

## **Eficacia**

La serie publicada inicialmente por Leksell incluye 116 pacientes, siendo la mayoría (más del 48%), neurosis obsesivas, incluyendo en el resto pacientes deprimidos, ansiosos y con rasgos esquizofrénicos. Los resultados obtenidos fueron satisfactorios. Aunque los resultados no fueron cuantificados con las escalas modernas, sí fueron utilizados criterios de juicio rigurosos. Sólo se consideraron positivos aquellos pacientes en los que había

desaparecido la clínica o el resultado había sido excelente. La crítica de Herner [57] confirma el resultado beneficioso de la capsulotomía en los pacientes obsesivos. En 1950, después de un seguimiento de 2 a 6 años, corrobora el buen resultado en 14 de 18 pacientes obsesivos (78%) sometidos a capsulotomía abierta. Otro estudio más tardío de 1977, sacado a la luz por Bingley y sus colaboradores, confirma la mejoría de 25 de un total de 35 pacientes tratados (71%). Estos pacientes estuvieron libres de síntomas durante un seguimiento superior a 35 meses tras el procedimiento. Antes de la intervención, 24 de ellos no eran capaces de llevar a cabo su trabajo, consiguiendo 20 e ellos una adaptación a su actividad laboral normal tras la intervención [58].

Mindus y Jenike realizaron una revisión retrospectiva de todos los casos de capsulotomía publicados a comienzos de los 1990. Juzgaron que el 64% de 213 pacientes fueron buenos respondedores [59].

Otro estudio prospectivo de capsulotomía para intratables TOC, encontró que 16 de 35 pacientes (46%) se encontraban libres de enfermedad tras el procedimiento, siendo éstos juzgados por psiquiatras independientes, y también que en 9 más de ellos el resultado había sido satisfactorio: éxito del 70% [60].

La eficacia de la capsulotomía inicial a largo plazo fue publicada en Ámsterdam por Juan Burzaco. El 85% de 17 pacientes, no respondía de forma satisfactoria a la primera capsulotomía, obteniéndose, sin embargo resultados excelentes tras una

reintervención. Estos hallazgos han sido constatados también en pacientes sometidos a reirradiación mediante gammakife [61].

Si establecemos a priori una comparación entre la cingulotomía y la capsulotomía, veremos al revisar las series, que la cingulotomía es el procedimiento de elección más utilizado en EEUU, mientras que la capsulotomía o leucotomía límbica se utiliza más en Europa. Los resultados de la cingulotomía son inicialmente satisfactorios con un riesgo muy bajo, sin embargo tiene una tasa de necesidad de reintervención a largo plazo mayor. Por eso, hoy en día se acepta la necesidad de realizar con el termocoagulador al menos tres lesiones en cada target del giro angular, con el fin de conseguir ablaciones de al menos 2.5 cm de giro.

Se insiste, al revisar las series, en la importancia de que estos tratamientos deben ser realizados en centros concretos, que cuenten con equipos multidisciplinarios, dotados de experiencia, en los que cada caso pueda ser individualizado. Estos centros deben contar con un seguimiento posterior para unificar resultados. La cirugía no tiene porqué ser la panacea pero sí debe tenerse en cuenta como una parte más e importante en el manejo de estos pacientes.

La estimulación eléctrica de la cápsula anterior con implantación de neuroestimulación utiliza el mismo target que la clásica capsulotomía. En Europa comenzó a utilizarse por el grupo belga de Leuven y el Karolinska de Estocolmo. Desde la declaración de Helsinki, se ha utilizado en algunos centros. Sin embargo su utilización continúa aún en investigación. La necesidad de recambiar

la batería cada 5 a 12 meses, así como la dificultad para establecer parámetros consensuados de estimulación que sean eficaces sin producir efectos adversos, hace que está aún en fase de optimización. Por otro lado no han sido infrecuentes los casos de infección asociados a la manipulación del estimulador, incluso se han descrito casos de pielonefritis e irritación peritoneoabdominal que han obligado a retirar el sistema [62].

### **1.5 Utilidad del PET-SPECT en las enfermedades psiquiátricas**

El trastorno obsesivo-compulsivo es una frecuente enfermedad psiquiátrica que produce pensamientos intrínsecos y repetitivos que implican la realización de una serie de ritos que crean ansiedad e irritabilidad en el paciente. Estudios recientes reflejan la importancia que tiene las bases neurobiológicas en el desarrollo de estos trastornos [63]. Esto ha podido ser verificado a través de las RMN funcionales, esto es, la *single photon emission tomography* (SPECT) y la *positron emission tomography* (PET) [64].

Los estudios de neuroimagen evidencian el papel que juegan en el TOC determinadas áreas del cerebro frontal subcortical, que contactan e interconexionan la corteza orbitofrontal, el giro cingular anterior y elementos de los ganglios basales y el tálamo [65]. La definición de las regiones patológicas, implicadas en el TOC se ha basado fundamentalmente en los hallazgos encontrados en estudios PET. Se han establecido también comparaciones entre los hallazgos

metabólicos encontrados en PET y las variaciones de flujo sanguíneo del SPECT. Análisis recientes utilizan mapas de parámetros estadísticos, que comparan los resultados de regiones activadas con áreas control, pudiéndose obtener cifras y validaciones estadísticas. Utilizado estos sofisticados métodos, numerosas neuroimágenes funcionales han sido llevadas a cabo con PET y en menor cuantía con SPECT. Así mismo, existen estudios realizados con SPECT, que comparan las imágenes del cerebro de pacientes tratados con psicofármacos en TOC, pacientes control y pacientes tratados con cirugía, realizándose cingulotomía anterior bilateral [66].

El primer estudio se realizó con 7 pacientes (6 varones y 1 mujer) diagnosticados de TOC según criterios de la DSM-IV. Los pacientes fueron evaluados por dos psiquiatras y un neurocirujano especializado en psicocirugía. La edad media de los pacientes fue de 25.4 +/- 4.7 años y la duración de la sintomatología de 6.3-5.5 años. A los pacientes no se les administraron psicótopos en las 4 semanas anteriores a la realización del SPECT. Los principales síntomas fueron lavado compulsivo, comprobación y secretismo. Se excluyeron del estudio pacientes con antecedentes de otras enfermedades neurológicas, tics o adicción a sustancias. La severidad del TOC se cuantificó con la escala de Yale-Brown (Y-BOCS), obteniéndose una media de 28.9 +/- 3.23 puntos. La depresión y la ansiedad fueron también cuantificadas mediante la escala de Hamilton para la depresión (HAM-D) y para la ansiedad (HAM-A), obteniéndose respectivamente 13.6 +/- 4.1 y 12.8 +/- 2.6. El grupo control de pacientes sanos fue de 7 pacientes (4 hombres y 3 mujeres



con una edad media de 30 años y el grupo de esquizofrénicos, 6 de ellos paranoides tenían una edad media de 28 años [67, 68].

Quince pacientes fueron sometidos a cingulotomía anterior estereotáxica guiada por MRI. Trece de estos pacientes tuvieron un seguimiento superior a los 22 meses. Los criterios para incluir a los pacientes dentro del plan quirúrgico fueron [69]:

- El paciente cumple criterios de TOC según la DMS-IV.
- La duración de los síntomas es superior a los 3 años.
- El trastorno causa gran sufrimiento cuantificado por escalas.
- El trastorno ha sido tratado al menos durante 3 años, siendo el paciente refractario o apareciendo efectos adversos invalidantes.
- El pronóstico sin tratamiento quirúrgico es pobre.
- El paciente firma consentimiento.
- El paciente está de acuerdo en participar en programa de participación y de rehabilitación.

Se excluyeron del estudio pacientes menores de 18 años y mayores de 60 años, pacientes con patología asociada (abuso de alcohol o sedantes, personalidades antisociales, paranoides o histriónicas, atrofia o tumores).

Los pacientes fueron sometidos a anestesia local y realización de trépanos bilaterales sobre sutura coronal a 20 mm de la línea media. La localización del target se efectuó a través de MRI compatible con guía estereotáxica Leksell (Electa). Los electrodos

(‘Radionics’) utilizados fueron de 1.8 mm con extremo libre de 10mm. Los parámetros utilizados para la termocoagulación fueron de 85° C y 90 seg. Cuatro lesiones se realizaron sobre dos target en cada cíngulo. La primera lesión se efectuó a 15 mm posterior al asta frontal, 2mm sobre el techo del ventrículo y 7 mm lateral a la línea media. El electrodo se introdujo 8 mm para proceder a la segunda lesión. La tercera lesión se realizó a 22mm posterior al asta frontal, 2mm sobre el techo ventricular y 7 mm lateral a la línea media. El electrodo se introdujo 8 mm para proceder a la cuarta lesión. El resultado final fue la obtención de una lesión con forma elipsoidea de 18 mm de altura, 1 mm antero-posterior y 6 mm de diámetro lateral. Inmediatamente después de la cingulotomía se evidenció un halo de edema alrededor de la lesiones en la MRI que se resolvió definitivamente tras 3 meses después del procedimiento. Las lesiones quedaron confinadas al giro cingular anterior.

El SPECT se realizó a los pacientes y controles tras la administración intravenosa de 740 MBq de Tc 99m ethyl cysteinate (ECD). Las imágenes se obtuvieron usando una ‘gammacamara’ de cristal angular (RAS-PECT). Se asoció incorporación de escintigrafía digital de baja energía alta resolución con colimadores paralelos. El SPECT adquirido fue de matriz 128-128 con 3° de incremento angular cada 20 min. El filtro utilizado fue de Butterwort y la atenuación se llevó a cabo con el método Chang, calculándose imágenes coronal y sagital potenciadas en color.

El análisis de datos se realizó a través de mapas de parámetros estadísticos. Después de la atenuación y de la corrección scan, la

reconstrucción SPECT fue de 1.67 mm de x y tamaño píxel, de 3.34 mm de grosor y 2 bytes de señal integrada. Las imágenes del grupo de pacientes y el control fueron separadas, para obtener variantes resultantes diferentes según el tamaño y forma de los distintos cerebros. Los parámetros de co-registro fueron: intramodalidad, valor de 5000 pixel, 12 modelos de parámetros controlando el error de registro y la interpolación trilineal. El análisis estadístico se llevó a cabo comparando las imágenes de SPECT en el grupo de pacientes con TOC, el grupo de esquizoides y el control, comparando las imágenes pre y postoperatorias de los intervenidos.

Los hallazgos clínicos, complicaciones y progresos de los pacientes fueron registrados. Todos los pacientes fueron evaluados durante intervalos de al menos 6 meses tras la intervención. Los estudios SPECT se efectuaron entre 6 y 12 meses tras la cirugía. Todos los pacientes fueron seguidos por su psiquiatra. La severidad del TOC se cuantificó con la Y-BOCS. Los resultados quirúrgicos se cuantificaron mediante la 'Clinical Global Improvement Scale' (CGI), así como con la escala de Hamilton para la depresión y la ansiedad. Las diferencias entre las escalas pre y postcingulotomía se confirmaron con el test de Wilcoxon. Fue considerada significativa una probabilidad menor del 0.01.

Los pacientes fueron evaluados usando una batería de métodos neurocognitivos y neuropsicológicos, basados en la medida de la función del lenguaje, la integración visual, aprendizaje, memoria, atención, control motor, coordinación y funciones intelectuales: 'Korean Wechsler Adult Intelligence Scale' (K-

WAIS), 'Hopkins Verbal Learning Test' (HVLT), 'Rey-Osterrieth Complex Figure Test' (RCFT), 'Wisconsin Card Sorting Test' (WCST) y Control de la Asociación de Palabras (COWA).

La principal imagen del grupo de pacientes con TOC mostró un incremento de la perfusión dentro del giro anterior, ganglio basal izquierdo, y lóbulo frontal. Hiperperfusión dentro del córtex orbitofrontal y núcleo caudado no fueron muy evidentes. Sin embargo, se vio una disminución de la perfusión dentro de la corteza cerebral y cerebral bilateral, incluyendo el giro frontal inferior. Cuando se comparaban las imágenes SPECT de los TOC con el grupo control sano, se observaba un aumento de la perfusión dentro del giro cingular anterior en cinco pacientes y en el lóbulo frontal en dos. Incremento de la perfusión en los ganglios basales, tálamo, y corteza orbitofrontal se vio en sólo un paciente. Cuando se introdujo el método más selectivo, SPM, se observó hiperperfusión dentro del giro anterior del cíngulo en todos los pacientes, dentro del tálamo en cinco, dentro de los ganglios basales en cuatro, dentro del núcleo caudado en tres y dentro de la corteza orbito-frontal otros tres.

El grupo TOC mostraba un incremento de la perfusión dentro del giro cingular anterior, frontal bilateral y áreas temporo-occipitales si se comparaba con el grupo esquizofrenia.

En cuanto a los resultados obtenidos, en los pacientes sometidos a cingulotomía, en todos ellos se observó una mejoría en la escala Y-BOCS después del procedimiento. De 35 puntos de media inicial prequirugía a 21 puntos de media postquirugía. ( $P < 0.001$ ).

La escala CGI también se redujo de 5 a 2.1. Estos resultados fueron validados ente 6 y 12 meses tras la cingulotomía. La mayoría de los pacientes experimentaron una reducción inmediata en cuanto a la depresión y la ansiedad. La escala Hamilton para la depresión y la ansiedad disminuyó respectivamente de 27.5+/- 11.8 a 16.2+/-10.6 y de 16.1 +/- 7.8 a 6.3+/- 5.4.

Los pacientes toleraron bien el procedimiento no experimentaron complicaciones serias ni permanentes. Tres pacientes mostraron desorientación transitoria, un caso de dehiscencia de herida por exceso de manipulación durante ritos que posteriormente evolucionó bien. Tres de ellos presentaron mínimas alteraciones de comportamiento y lenguaje que recuperaron en el primer mes.

Los test neuropsicológicos no demostraron que la cingulotomía produjera alteraciones en la inteligencia, lenguaje, visión y funciones ejecutoras. Por el contrario se observó en algunos pacientes una mejoría en la función intelectual. (Estadísticamente no significativo: IQ= 99 preop. y IQ =105 postop.).

Se efectuaron SPECT postoperatorios a ocho pacientes tras la cingulotomía. Los otros cinco pacientes rechazaron hacérselo por distintos motivos. Tras la cirugía, los pacientes afectos de TOC, mostraron una reducción de la perfusión cerebral en el giro cingular anterior, y en la corteza orbitofrontal derecha, al compararlo con los SPECT preoperatorios.

Se observó una significativa mejoría en los test Y-BOCS y HAM-D sin un cambio significativo en los test neuropsicológicos, después de la cingulotomía estereotáxica bilateral [70].

En general, podemos decir, que la cingulotomía anterior bilateral es una importante opción terapéutica para los TOC intratables. Los efectos estudiados de la cingulotomía en TOC durante las últimas décadas, demuestran que más de 1/3 de los pacientes consiguen buenos resultados tras cingulotomía. Generalmente existe una demora en los resultados. En la serie que mostramos se obtuvo una mejoría gradual de los síntomas tras la cirugía. El que exista un proceso retardado, se asocia no sólo a la interrupción sino a la reorganización de las vías neurales que se produce tras una intervención [71].

La aparición de síntomas transitorios se debe al edema perilesional que se evidencia precozmente y que posteriormente desaparece. Los ratio de respuesta fueron superiores al 35% en la escala Y-BOCS y de 1 a 2 en el 'store' de la CGI. En los test neuropsicológicos no se encontraron problemas en el intelecto asociados.

Es importante que el target de la cingulotomía anterior bilateral se sitúe en el giro cingular anterior. Esto no implica que sea el único target posible en obtener resultados dentro de las enfermedades psiquiátricas. El hecho de que este target entrañe bajos riesgos con alta eficacia, hace que la cingulotomía sea una buena

opción a tener en cuenta en los pacientes intratables afectos de TOC, pudiendo beneficiarse de una mejoría en su calidad de vida.

Un número significativo de estudios de neuroimagen realizados con PET, han determinado actividad anormal en la corteza orbitofrontal, giro cingular anterior y cabeza del núcleo caudado. Estas áreas están interconectadas anatómicamente y con las regiones implicadas en la fisiopatología del TOC.

Nuestros estudios de perfusión cerebral, usando SPECT de alta resolución, en los pacientes afectados de TOC, se evidencia un consistente incremento de la perfusión dentro del giro cingular anterior, comparado con el grupo control ó los pacientes afectos de esquizofrenia. La hiperperfusión observada en la corteza orbitofrontal y el núcleo caudado es menos frecuente. Tras la recogida de resultados y estableciendo una correlación clínica con las pruebas de imagen, el SPECT demuestra una reducción de la perfusión dentro del cíngulo anterior y la corteza orbitofrontal derecha después de la cirugía. Las imágenes funcionales, obtenidas con PET <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucosa (<sup>18</sup>F-FDG), en los pacientes afectos de TOC, muestra hiperactividad en varias estructuras anatómicas, incluidos los ganglios de la base, el tálamo y la corteza orbitofrontal. Tras la realización del tratamiento se observa una disminución del metabolismo de la glucosa dentro del núcleo caudado, córtex orbitofrontal y cíngulo anterior. Esta disminución del metabolismo, se asoció a una significativa mejoría en los pacientes obsesivo-compulsivos [72].

Sin embargo, a pesar de que en todos los estudios se demuestra una disminución de la actividad tras tratamiento, y una correlación positiva con la mejoría de los síntomas, existe una discrepancia en cuanto a las zonas estimuladas mostradas en los diferentes estudios. Así, Swedo [73] muestra esa alteración de la actividad metabólica en córtex orbitofrontal y cíngulo anterior, mientras que Baxter [74] encuentra cambios en todo el cerebro, especialmente en córtex orbitofrontal y caudado pero no, en cíngulo anterior. Perani, [75] describe hipermetabolismo dentro del giro anterior cingular, tálamo, y ganglios basales y no en corteza orbitofrontal. Nordahl [76] no encontró diferencias en la actividad dentro del núcleo caudado. Mindus y Jenike, [77] encontraron que la actividad metabólica disminuía significativamente en el caudado y corteza orbitofrontal, transcurrido un año tras la cirugía.

El que se interpreten los resultados con PET o SPECT, añade diferencias que influyen en varios factores. En primer lugar, los estudios con PET se realizan utilizando  $^{18}\text{F}$ -FDG, el cual requiere de 40 a 60 minutos desde que se inyecta hasta que se adquiere la imagen. El  $^{99}\text{Tc}$  EDC, que se usa en los estudios SPECT, es más rápido, requiriendo tan sólo escasos minutos y además es proporcional al flujo sanguíneo cerebral. Por otro lado, el estado emocional y los síntomas presentes en el momento de la inyección son factores determinantes en la perfusión del SPECT y menos críticos en los estudios de PET. [78]

La resolución espacial de las actuales cámaras utilizadas, es probablemente otro de los factores importantes ya que el córtex



orbitofrontal y el núcleo caudado son relativamente más pequeños y delgados que el cíngulo anterior, sobre todo, en imágenes transaxiales. Por tanto pequeñas zonas de activación dentro de pequeñas áreas tendrán una lectura más pobre como resultado de la resolución espacial de las cámaras de SPECT.

Por tanto y a pesar de estas pequeñas discrepancias, la revisión de la literatura de los estudios de imagen cerebral funcional en pacientes con TOC, sugieren la presencia de alteraciones y anomalías en la corteza orbitofrontal, cíngulo anterior, tálamo y núcleo caudado, estructuras reconocidas por su implicación en los circuitos neuroanatómicos.

En el estudio al que nos estamos refiriendo en este apartado los pacientes del grupo TOC exhiben un incremento de la perfusión en el giro cingular anterior comparado con el grupo control de sanos y el grupo de pacientes esquizofrénicos. El hallazgo más interesante fue observar tras el tratamiento, la hipoperfusión y disminución de la actividad en el cíngulo anterior y corteza orbitofrontal derecha en los pacientes con TOC.

Se asume que la hipoperfusión en el cíngulo se debe a la propia cingulotomía, sin embargo la reducción de la actividad en la corteza orbitofrontal derecha es un hecho sorprendente. Ya habíamos relatado, las referencias que existen en la literatura, concernientes, al papel que juega la corteza orbitofrontal en la génesis del TOC y los numerosos estudios PET que muestran un descenso de la actividad metabólica de la glucosa en esta área tras la cirugía. Las mismas

publicaciones al respecto, relatan un incremento de la actividad en el núcleo caudado y dicha corteza antes del tratamiento. Sin embargo, el estudio presente al que estamos haciendo referencia, no observaba hiperperfusión en la corteza orbitofrontal antes del tratamiento, y sí en el cíngulo anterior [79].

Se han sugerido dos posibles razonamientos para explicar esta divergencia en los resultados. En primer lugar, como previamente se ha discutido, el SPECT es menos sensible y eficaz en cuanto a la resolución espacial de áreas pequeñas. El núcleo caudado y la corteza orbitofrontal son relativamente más pequeños y delgados que el giro cingular anterior, especialmente en los cortes axiales, haciendo que la actividad en estas áreas pueda pasar desapercibida. El cíngulo anterior es por tanto el centro clave en la génesis del TOC. Lippitz [80] también sugiere que el papel de la corteza orbitofrontal derecha es importante. En estudios que comparan tratamiento y regiones cerebrales activadas en pacientes con TOC, se ha demostrado un hipermetabolismo en el lado derecho antes del tratamiento. Una reducción post-terapia en el lado derecho de la corteza orbitofrontal, también ha sido evidente.

Es un hecho que el comportamiento de los pacientes afectados de TOC puede controlarse a través de varios targets, incluyendo el córtex orbitofrontal, cápsula interna y cíngulo anterior. Estas estructuras están involucradas en los circuitos neuronales del TOC.

Estudios neuroanatómicos, también muestran una implicación en la génesis, a través de complejo sistemas incluidos en el estriatum (neurotransmisores llamados estriosomas dispersados dentro de matrices). Los estriosomas de núcleo caudado reciben aferencias de la corteza orbitofrontal, cíngulo anterior y núcleo caudado, procesan la información y se preparan para iniciar una respuesta. La desregulación de este circuito neuronal estaría implicada en la génesis del TOC. El hallazgo de la reducción de la actividad tras el tratamiento en la corteza orbitofrontal derecha, explicaría la mejoría de los síntomas de los pacientes [81]. [Fig. 17].

Concluyendo, pues, este apartado, existe evidencia de que los estudios PET-SPECT pueden ser útiles para el diagnóstico y la predicción de resultados en pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo tratados con cingulotomía. El giro cingular anterior es una estructura clave en la génesis de los circuitos cerebrales. La técnica quirúrgica parece ser efectiva con la obtención de resultados positivos, sin causar serias complicaciones.

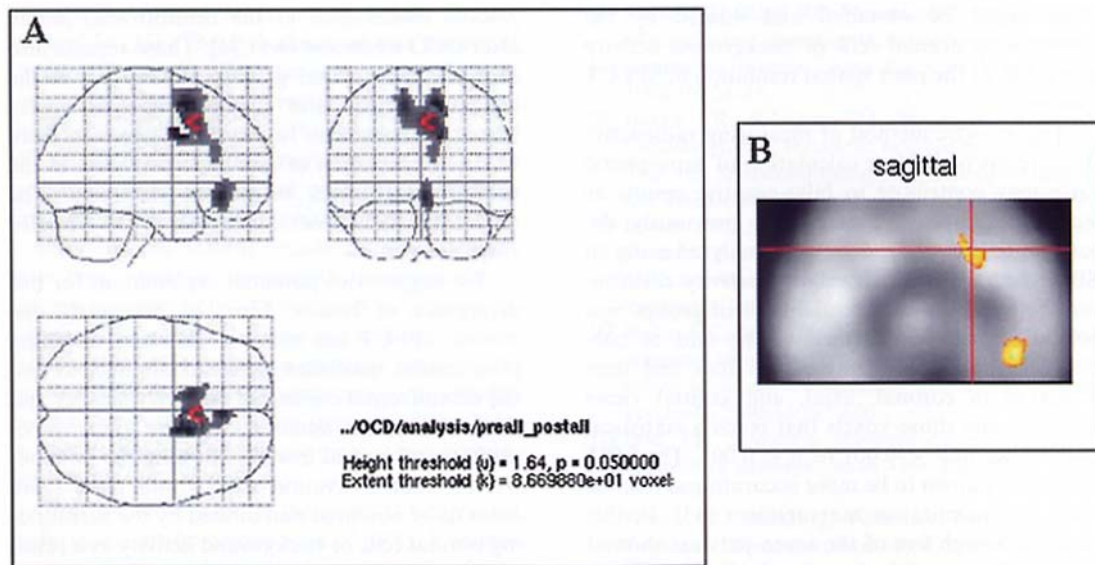


Fig. 17: Imágenes SPECT que muestran descenso de la perfusión en el giro del cíngulo anterior y la corteza orbitofrontal derecha.

## **1.6 Neuroimagen y neurocircuitos cerebrales que influirán en el tratamiento quirúrgico de las enfermedades psiquiátricas**

Los modernos sistemas de neuroimagen han influido notablemente en los avances neurobiológicos de las enfermedades psiquiátricas. A través de ellos se han podido conocer nuevos aspectos de la fisiopatología, así como predecir respuestas al tratamiento [82].

Al revisar la variedad de procedimientos utilizados en el tratamiento quirúrgico de las enfermedades psiquiátricas, vemos la eficacia de los resultados, sin embargo conocemos que pueden no estar exentos de efectos adversos. Los sistemas de neuroimagen son importantes para precisar con mayor exactitud la planificación de las intervenciones y consiguiendo así que estos tratamientos sean más eficaces y seguros. Además la neuroimagen nos ayudará también a seleccionar criterios y a conseguir factores predictivos en la respuesta.

Con las nuevas técnicas de neuroimagen podemos conocer los distintos modelos de neurocircuitos cerebrales que existen. Surge, por tanto, el reto de establecer una sinergia entre estos neurocircuitos visibles por neuroimagen y la propia intervención quirúrgica.

Revisar la neuroanatomía en las enfermedades psiquiátricas a través de la neuroimagen es el punto de partida de este apartado. Las técnicas de neuroimagen integradas en la planificación de la intervención quirúrgica, tanto en la fase pre-intra y post-procedimiento, son fundamentales como futuro de la psicocirugía.

### **Neurocircuitos en la enfermedad obsesivo-compulsiva.**

Los modelos neurobiológicos de trastornos obsesivo-compulsivos, se han centrado en el estudio del circuito cortico-estriado-tálamo-cortical (CSTC). Los estudios realizados por Alexander [83] y colaboradores y posteriormente confirmados por

Haber [84], postulan la implicación que tiene este circuito en la aparición del trastorno.

El circuito CSTC, involucra a la corteza orbitofrontal (OFC), a la corteza del cíngulo anterior (ACC) y al núcleo caudado (CN). En los casos de TOC y en aquellos síndromes afines como la Tourette, tricotilomanía o dimorfismos corporales como la anorexia nerviosa, se ha observado una disfunción en el núcleo caudado que supondría una amplificación o sobreactividad del resto de las estructuras del circuito. Esta disfunción originaría el potencial trastorno.

Hoy en día existen diferentes técnicas de neuroimagen que permiten establecer y visualizar los modelos neurobiológicos y circuitos existentes en las enfermedades psiquiátricas fundamentalmente en el TOC.

Los estudios morfológicos de MRI, permiten visualizar los volúmenes cerebrales en el TOC. En este trastorno se han reconocido volúmenes anómalos del núcleo estriado y el caudado. En los casos de tricotilomanía, Tourette y dismorfismos, considerados como “síndromes TOC-like ó pseudoTOC”, existía también una alteración en el putamen y lenticulado.

La MRI espectroscópica (MRS) permite cuantificar los niveles de N-acetyl aspartato (NAA) como marcador que refleja la densidad neuronal sana. En los pacientes afectados de TOC se ha observado una disminución de los niveles de NAA en el estriado. Estos hallazgos han llegado a que un grupo de inmunólogos investigara la relación

que podría existir entre el TOC y alguna enfermedad autoinmune que produjera degeneración estriatal.

En diferentes estudios con MRI [85] se han observado diferentes anormalidades en el volumen regional asociado al TOC. Así, se han encontrado alteraciones en el estriado (la más frecuente), así como aumento del volumen de sustancia blanca y reducción de volumen en la amígdala y el OFC. En niños se han observado anormalidades en el volumen del tálamo y putamen así como disminución de la tasa de NAA en la ACC.

Por otro lado en las MRI funcionales se ha encontrado que en el TOC respecto a la población sana, existe una hiperactividad del OFC, ACC y del núcleo caudado. Estos hallazgos se verían exacerbados si durante la realización de la prueba el paciente se ve sometido a estímulos que desencadenan el trastorno. En aquellos pacientes afectos de síndrome ansioso o fobias, sin rasgos obsesivo-compulsivos, se visualizaba una hiperactividad en otras estructuras paralímbicas, pero no en la OFC ni caudado.

Los estudios de neuroimagen pre y post-tratamiento, permiten visualizar perfiles que constatan el éxito en la reducción de la sintomatología. Varias series publicadas han constatado una reducción de la actividad e OFC, ACC núcleo caudado en los casos tratados con éxito. Incluso en uno de los estudios, se confirma que en la fase pre-tratamiento existía una correlación positiva anormal entre el caudado derecho y la OFC derecha. Este hecho se neutralizaba tras la terapia.

Las Neuroimágenes pre-tratamiento también han servido como predictor de la respuesta al tratamiento. Así en aquellos casos en los que la hiperactividad de la OFC era elevada, la respuesta al tratamiento farmacológico con SSRIs era escasa, sin embargo la respuesta a otras terapias era excelente. Esto conduciría a pensar en la hipótesis de que los mecanismos de acción de los fármacos antiobsesivos pueden tener circuitos prevalentes en la OFC o en las interacciones frontoamígdala.

Como particularidad, se ha observado también que en pacientes con TOC asociado a depresión mayor, los niveles metabólicos y actividad registrada en caudado, tálamo e hipocampo son bajos respecto a la hiperactividad que existía, sobre todo, en el caudado en los pacientes con solo TOC [86].

Los tratamientos quirúrgicos ablativos en las enfermedades psiquiátricas incluyen la cingulotomía anterior, la tractotomía subcaudada, la leucotomía límbica y la capsulotomía anterior. En el caso de la cingulotomía anterior las lesiones se localizan dentro del ACC dorsal, involucrando todo el manajo singular. Esta disrupción provoca cortocircuitos entre el cíngulo y el estriado, incluyendo también otras estructuras como la OFC, la amígdala, el hipocampo o la corteza del cíngulo posterior. Así, a comparar las MRI pre y postquirúrgicas, se puede constatar una reducción de volumen en el núcleo caudado corteza singular posterior transcurridos entre 6 y 12 meses tras el procedimiento [87].



En el caso de la tractotomía subcaudada, así como en la leucotomía orbitomedial bilateral, las lesiones se destinan a interrumpir el circuito de las fibras que conectan la OFC con el tálamo. Esta desconexión contribuiría a mejorar los síntomas en el TOC [88].

En la leucotomía límbica, sería una combinación de la cingulotomía y la tractotomía subcaudada. Esta técnica multiplicaría los beneficios de ambos procedimientos, pudiendo potenciar los efectos adversos. En casos aislados publicados se ha observado mejoría de actividad y metabolismo cerebral en el núcleo caudado en pacientes afectos de TOC tras la terapia [89].

En los casos de capsulotomía anterior, las lesiones de la porción ventral de la rodilla anterior de la cápsula, interrumpen las conexiones con las fibras OFC, subACC y talámicas. Sin embargo puede comprometer también conexiones con el estriado. La localización adecuada del target en la cápsula ha evidenciado resultados favorables en la reducción de la actividad dentro de los haces frontales orbitomediales, constatados en las MRI post-terapia respecto a las pre-terapia [90].

Los estudios de neuroimagen son, por tanto, importantes para reconstruir los neurocircuitos implicados en las enfermedades psiquiátricas. Este hecho constituye el reto actual en el futuro de la psicocirugía. La posibilidad de integrar las neuroimágenes y el diseño visualizado de los circuitos cerebrales en forma de

tractografía, permitirá establecer factores pronóstico, necesidad de nuevas terapias y mejor planificación de las terapias quirúrgicas.

### **1.7 Tractografía cerebral [ 91]**

Hasta hace pocos años, no era posible identificar “in vivo”, la anatomía tridimensional de las fibras de sustancia blanca cerebral, que contenían las proyecciones neuronales que conectan las distintas áreas funcionales del cerebro.

Estas vías determinan la relación que existe entre comportamiento humano y arquitectura cerebral, y son fundamentales para entender la amplia gama de escalas neurocognitivas.

El vasto número de neuronas existente en cada cerebro (más de 100 billones) y la complejidad de sus conexiones (una única neurona contiene cuerpo neuronal y axón, que a través de sus proyecciones y dendritas establece múltiples contactos con otras neuronas), puede hoy en día ser plasmado a través de técnicas químicas que detectan cambios metabólicos y neurotransmisores. Por otro lado en los últimos años, la adquisición de una nueva modalidad de MRI, llamada tensor de difusión de imágenes (DTI), a permitido configurar tridimensionalmente los tractos cerebrales y permitir la

visualización de largas fibras de sustancia blanca con una resolución macroscópica (escala milimétrica).

Mori y sus colaboradores en la Universidad John Hopkins de Baltimore, han conseguido reconstruir un atlas con 15 prominentes tractos en los hemisferios cerebrales y 5 tractos en el tronco encefálico. Esto ha sido posible gracias a la buena identificación neuroanatómica conseguida hoy en día con la MRI y a que los tractos profundos de sustancia blanca tienen una consistencia más robusta que la corteza, permitiendo su definición. La tarea no es fácil, ya que las trayectorias de las fibras de sustancia blanca son complejas, pues establecen múltiples relaciones entre sí y con diferentes áreas del cerebro.

La MRI convencional, es capaz de distinguir maravillosamente las distintas estructuras cerebrales, diferenciando con gran resolución la corteza, la sustancia blanca y la sustancia gris profunda. Sin embargo, salvo para el cuerpo calloso y las comisuras anterior y posterior, no es capaz de establecer contrastes que permitan visualizar bien los distintos haces que constituyen la sustancia blanca. Surge así el tensor de difusión como esperanza en el mundo de los circuitos cerebrales. Surge la tractografía cerebral.

## **Tensor de difusión [92-94]**

La MRI es una técnica de imagen que detecta señales protónicas dentro de moléculas de agua. Las imágenes reflejan la densidad del agua y sus propiedades como una función de la posición en el espacio.

El proceso de difusión es un reflejo del movimiento termal Browniano. Este proceso puede entenderse de forma sencilla comparando la evolución de la figura de una mancha de tinta cuando cae expandiéndose sobre una pieza de papel. Inicialmente, la mancha de tinta al caer crea un círculo (distribución Gaussiana) que crece con el tiempo. La rapidez de la difusión determina el diámetro del círculo. Sin embargo, si la consistencia del papel fabricado, es distinta con fibras densas verticales, la mancha tenderá a crecer ovalmente, alongándose en el eje vertical. Esto es lo que se conoce como Difusión Anisotrópica. Un proceso similar ocurre en el cerebro cuando el agua tiende a difundir preferentemente a través de las fibras axónicas. Si la tinta fuera inyectada dentro de la sustancia blanca cerebral, la forma de su distribución debería de ser alongada sobre los tractos axonales. Sin embargo si la difusión ocurriera en la sustancia gris, se produciría el proceso al azar, al faltar la elongación de las fibras, y por tanto la morfología sería esférica.

La Difusión puede combinarse con imágenes. Las características de la difusión anisotrópica dentro de un píxel (típicamente 3-3-3), se transforma en un elipsoide tridimensional.

El **Tensor de Difusión** es una técnica en la que la difusión se mide en una serie de diferentes direcciones espaciales, en la que cada elipsoide es determinado en cada píxel, describiendo sucesivamente en cada arranque su citoarquitectura. Durante cada arranque medido, se usa un 3-3 tensor de aquí el nombre de tensor de difusión.

El proceso que determina la elipse es una fórmula matemática llamada Diagonalización del tensor. Los 3-3 tensores de difusión tienen 9 elementos, de los que 6 son independientes y determinan el target del DTI.

El DTI puede expresarse de forma bidimensional, visualizándose la sustancia blanca en forma de árbol con diferentes colores (el cambio de color determina cambio en la orientación), ó tridimensional al asociarse sucesivos píxel y sucesivos tractos axonales.

La adquisición de la imagen tridimensional se logra, gracias a un algoritmo matemático que integra los 6 parámetros del tensor para cada píxel, gracias también a la integración del método FACT (*fiber assignment by continuous tracking*) y a través de una región anatómica ROI.

La limitación más importante de la tractografía tridimensional, es que no distingue aferencias de eferencias y que la dominancia esquemática vendrá determinada por el haz más robusto que forme parte de esa trayectoria.

Durante la adquisición, la matriz de las imágenes será de 112-112 con un campo de visión de 246-246 mm (resolución nominal 2.2). La orientación de la imagen es axial con 2.2 mm de espesor en cada corte, alineados éstos, paralelamente a la línea comisural anterior-posterior. Un total de 55 cortes se obtienen de los hemisferios cerebrales y el tronco encefálico. El tiempo aproximado de cada secuencia es de 6 min. Para obtener guías anatómicas es importante corregistrar las imágenes con MPRAGE (visualización con mapas anatómicos).

Una vez realizada la adquisición y reconstrucción obtenemos la tractografía. Los tractos obtenidos, quedan plasmados en el atlas anatómico de Mori:

**CORONA RADIATA:** esta estructura contiene fibras corticopetales que son corticoaferencias tálamocorticales, fibras corticofugales que son corticoeferencias corticotalámicas, del estriatum, protuberancia, bulbo, reticulares y corticoespinales. También incluye fibras comisurales. En el atlas aparece dividida en Corona Radiada anterior, superior y posterior.

**CÁPSULA INTERNA:** la corona radiata converge dentro de la cápsula interna, la cual, contiene tractos tálamocorticales y

corticofugales. Se divide en brazo anterior, rodilla, brazo posterior y porción retro-lenticular.

**PEDÚNCULO CEREBRAL:** en la porción media del cerebro, la cápsula interna converge dentro del pedúnculo cerebral que contiene los tractos largos corticofugales.

**ESTRATO SAGITAL** (*sagital stratum*): esta estructura permanece contigua a la región posterior de la corona radiada. Contiene principalmente las radiaciones ópticas (parte del tracto tálamocortical). Contiene también fibras comisurales del esplenio del cuerpo calloso, fibras corticofugales y fibras de asociación, sobre todo, los fascículos fronto-occipital inferior y longitudinal inferior.

**CÁPSULA EXTERNA:** es un tracto muy grácil que en ocasiones puede no discriminarse. Contiene sustancia blanca lateral al núcleo lentiforme. Contiene fibras de asociación del fascículo longitudinal superior, uncus y fronto-occipital inferior.

En el tronco encefálico, han sido reconstruidos cinco grandes tractos de sustancia blanca: los pedúnculos cerebelosos superior, medio e inferior, el tracto corticoespinal y el lemnisco medial.

**PEDÚNCULO CEREBELOSO SUPERIOR:** es la principal eferencia desde el núcleo dentado del cerebelo hacia el tálamo. Sus fibras se decusan.

**PEDÚNCULO CEREBELOSO INFERIOR:** contiene aferencias y eferencias al cerebelo. Se origina en la médula caudal, atraviesa la protuberancia y se ramifica en el córtex cerebeloso.

**PEDÚNCULO CEREBELOSO MEDIO:** también contiene fibras eferentes de la protuberancia al cerebelo. Forma un grueso tracto que rodea a la protuberancia. Su decuxación se identifica fácilmente en los planos coronales.

**LEMNISCO MEDIAL:** es el tracto ascendente principal que contiene fibras sensitivas. Se decuxa a nivel de la médula ventral. Ascende por la protuberancia y el tronco encefálico.

**TRACTO CORTICOESPINAL:** es una vía descendente del córtex, penetra en el pedúnculocerebral y se identifica también en la protuberancia y la médula.

Las fibras incluidas dentro de los tractos, pueden ser fibras de proyección (conectan sustancia gris cortical y subcortical), de asociación (conectan dos áreas corticales) y comisurales (conectan hemisferio derecho e izquierdo).

**FIBRAS DE PROYECCIÓN:** existen dos grandes clases de este tipo de fibras en la reconstrucción del atlas: las corticotálámicas/tálamocorticales, también llamadas radiaciones talámicas y las largas fibras corticofugales (corticoeferentes). Las corticofugales incluye fibras corticopontinas, corticoreticulares, corticobulbares y corticoespinales. Todas ellas penetran en la cápsula



interna entre el tálamo y el putamen o entre el caudado y el putamen. Cuando se aproximan al córtex constituyen la corona radiada. El tálamo establece múltiples conexiones con el córtex, las radiaciones talámicas posteriores incluyen radiaciones ópticas que conectan el núcleo geniculado y el lóbulo occipital.

La cápsula interna también incluye las fibras largas corticofugales que desde la corteza se dirigen al tronco encefálico y médula. Un grupo importante de ellas constituyen el tracto corticopontino que finaliza en los núcleos pontinos y que se subdivide en frontal, parietal, temporal y occipital. En el pedúnculo cerebral nos encontramos con fibras del tracto corticoespinal que desde el troncoencefálico se dirigen a la médula espinal. Este tracto es fundamentalmente motor, aunque existen incluidas ramas somatosensoriales procedentes de la corteza parietal.

**FIBRAS DE ASOCIACIÓN:** conectan diferentes áreas del córtex dentro de un mismo lóbulo. Suelen ser más cortas, disponiéndose formando giros, fibras en U ó fascículos. Éstas incluyen: fascículo longitudinal superior (FLS), fascículo longitudinal inferior (FLI), fascículo fronto-occipital superior (FFOS) e inferior (FFOI), fascículo del uncus (FU) y dentro del sistema límbico: el cíngulo (CG), el fornix (FX) y ‘stria terminalis’ (ST).

**El FASCICULO LONGITUDINAL SUPERIOR: (FLS):** se localiza en el lado supero-lateral del putamen y forma un aro, también llamado ‘fascículo arcuato’. Envía ramas que conectan los

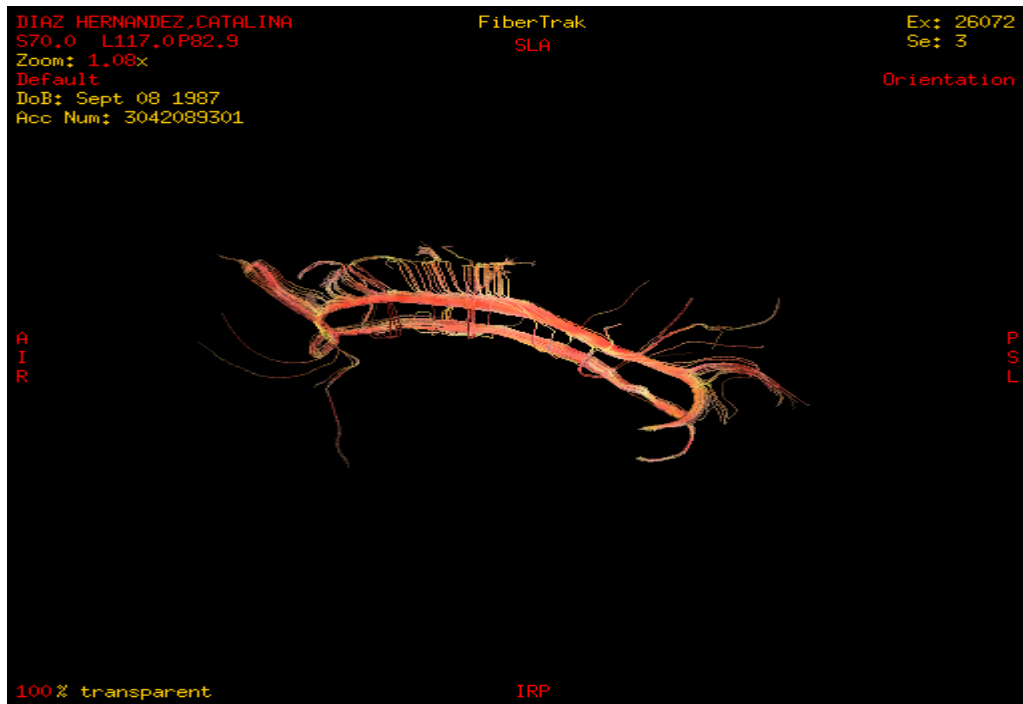
lóbulos frontal, parietal, temporal y occipital. Se localiza fácilmente en planos coronales por su gran anisotropía. Sus fibras corren a través del borde superior de la ínsula.

El FASCICULO LONGITUDINAL INFERIOR (FLI), FASCICULO FRONTO-OCCIPITAL INFERIOR (FFOI) y FASCICULO DEL UNCUS (FU): Si escogemos un corte coronal, visualizaremos la porción retro-lenticular de la cápsula interna y estratum sagital. En ellos localizamos el FLI que conecta lóbulo temporal y occipital y el FFOI que conecta lóbulo frontal y occipital. El fascículo del uncus conecta la porción anterior del lóbulo temporal incluyendo el hipocampo con el córtex orbitario.

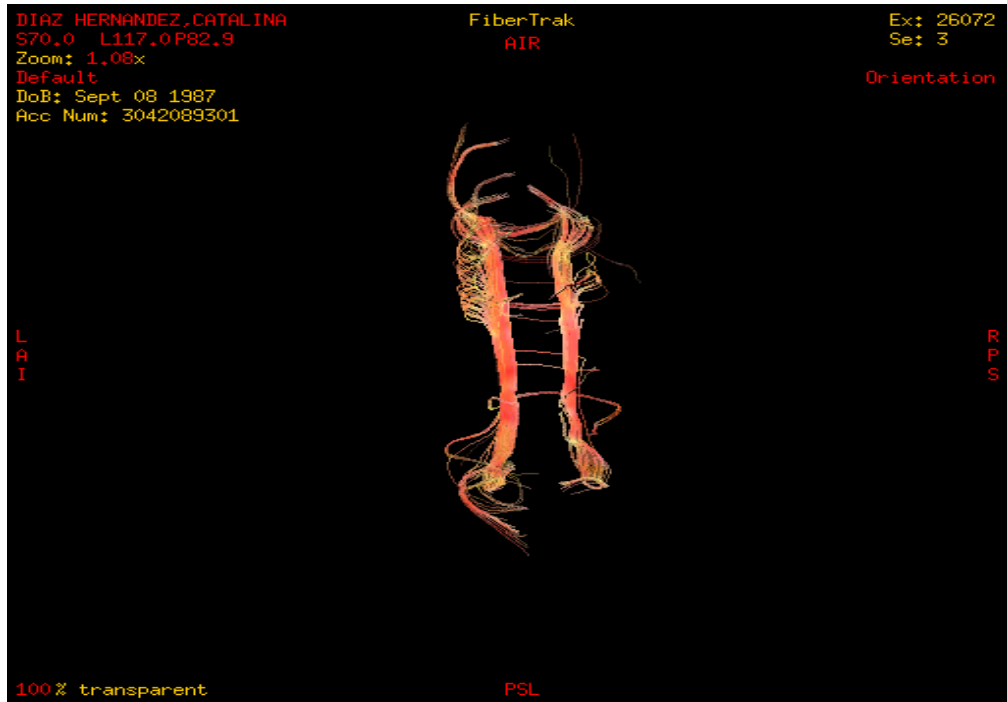
El FASCICULO FRONTO-ORBITARIO SUPERIOR: (FFOS): ocupa la porción superior del brazo anterior de la cápsula interna. Difícil de distinguir de las radiaciones talámicas anteriores. Camina adyacente al núcleo caudado y corona radiada.

SISTEMA LIMBICO: El CINGULO (CG): tiene forma de C. Discurre dorsal al cuerpo calloso y a lo largo de la porción ventral del hipocampo. Establece conexiones con el córtex entorinal. El FORNIX (FX) establece conexiones entre el área septal y el hipocampo e hipotálamo. Tiene también forma de C. Adyacente a la comisura anterior y techo ventricular. La ESTRIA TERMINALIS (ST): con morfología también en C, conecta el área septal con la amígdala. Accesoriamente puede mandar asociaciones al hipocampo e hipotálamo.

FIBRAS COMISURALES: conectan los dos hemisferios cerebrales, derecho e izquierdo. La fibra comisural por excelencia es el CUERPO CALLOSO, el cual contiene más de 300 millones de axones. Experimentos realizados en monos, observan la existencia de múltiples fibras comisurales en todo el córtex, sin embargo la tractografía se encuentra aún limitada para visualizar esas conexiones más laterales. Sí son localizables con facilidad la comisura anterior y posterior, que tan importantes resultan en la planificación estereotáxica.



*Figs. 18: Visión sagital de tractos cingulares.*



*Fig.19: Visión anteroposterior de tractos singulares.*

## **2. HIPÓTESIS**

## **2. HIPÓTESIS**

La hipótesis del presente trabajo es que mediante la tractografía cerebral se pueden determinar parámetros prequirúrgicos y postquirúrgicos que serán importantes en la repercusión del tratamiento en los pacientes sometidos a psicocirugía. La posibilidad de visualizar los circuitos cerebrales - responsables del comportamiento humano- supone un reto para cuantificar resultados.

### **3. OBJETIVO**



### **3. OBJETIVO**

El objetivo de este trabajo es verificar la hipótesis planteada, para lo cual se realiza y estudia la correlación de resultados sobre una muestra de pacientes con patología psiquiátrica, los cuales fueron intervenidos quirúrgicamente.

## **4. PACIENTES Y MÉTODO**

#### **4. PACIENTES Y MÉTODO**

##### **4.1 Pacientes**

Se incluye una muestra de 152 intervenciones de psicocirugía, realizadas en el hospital “Ruber Internacional de Madrid” entre el año 2000 y el 2010. De todos los pacientes que han sido valorados en consultas externas se ha conseguido archivar historia clínica en 58 pacientes. Ha sido posible realizar seguimiento superior a 6 meses sólo en 38 pacientes intervenidos. Algunos de los pacientes tratados fueron sometidos a reintervención. En seis pacientes la primera intervención fue anterior al año 2000. En total se han realizado tractografías a 18 pacientes.

<b>PACIENTES</b>	<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>FECHA CIRUGÍA</b>
A.L.M	TOC	07-01-2000
F.S.A	Neurosis obsesiva	14-01-2000
S.M.M	Neurosis obsesiva	21-01-2000
D.L.M	Neurosis obsesiva	28-01-2000
D.R.H	Depresión. Ansiedad	11-02-2000
MC.P.P	TOC	18-02-2000
M.M.A	TOC	10-03-2000
I.S.M	Trastorno límite	31-03-2000
D.E.F	Autismo. Agresividad	07-04-2000
A.A.M	Esquizo. Agresividad	14-04-2000
E.A.A	Autismo. Agresividad	19-05-2000
O.B.S	Esquizo paranoide	02-06-2000

FJ.C.L	Agresividad	09-06-2000
F.P.M	TOC	16-06-2000
L.G.B	Trastorno orgánico	23-06-2000
LA.M.A	TOC	30-06-2000
A.A.P	Trastorno mixto	07-07-2000
H.M.LL	Trastorno depresivo	21-07-2000
JA.F.P	Epilepsia	01-09-2000
A.S.M	Neurosis obsesiva	08-09-2000
A.T.S	Esquizofrenia	18-09-2000
D.R.H	Depresión. Ansiedad	22-09-2000
H.M.LL	Trastorno depresivo	29-09-2000
JC.M.L	TOC	06-10-2000
LA.M.A	TOC	13-10-2000
FJ.A.C	TOC	20-10-2000
L.S.L	Autismo. Agresividad	10-11-2000
L.C.A	TOC	24-11-2000
JC.M.L	TOC	01-12-2000
P.C.M	TOC	12-01-2001
I.S.M	Trastorno límite	12-01-2001
D.E.F	Autismo. Agresividad	19-01-2001
A.P.D	Trastorno orgánico	26-01-2001
I.G.B	TOC	02-02-2001
Y.A.L	Depresión	09-02-2001
MA.LL.S	Agresividad	23-02-2001
L.S.L	Autismo. Agresividad	02-03-2001
V.R.D	TOC	09-03-2001
B.N.M	Retaso. Agresividad	13-03-2001

JM.Q.A	Autismo. Agresividad	16-03-2001
D.L.M	Neurosis obsesiva	23-03-2001
L.V.G	Psicosis. Agresividad	20-04-2001
A.S.M	Neurosis obsesiva	27-04-2001
L.C.A	TOC	25-05-2001
L.C.A	TOC	01-06-2001
Y.A.L	Depresión	08-06-2001
L.S.L	Autismo. Agresividad	15-06-2001
I.S.M	Trastorno Límite	29-06-2001
L.S.L	Autismo. Agresividad	31-08-2001
L.S.L	Autismo. Agresividad	05-09-2001
I.G.B	TOC	21-09-2001
N.M.E	TOC	28-09-2001
R.R.B	TOC	05-10-2001
MA.L.S	Agresividad	09-10-2001
M.F.B	Agresividad	16-10-2001
M.F.S	Agresividad	23-10-2001
M.F.B	Agresividad	26-10-2001
LJ.J.B	Autismo. Agresividad	30-10-2001
F.P.M	TOC	30-10-2001
Jl.A.G	Esquizo-paranoide	04-12-2001
G.A.M	TOC.Ansiedad.Esquizo	15-01-2002
E.L.G	TOC. Epilepsia	19-02-2002
C.M.P	TOC	12-03-2002
G.A.M	TOC.Ansiedad.Esquizo	22-03-2002
L.J.B	Autismo. Agresividad	05-04-2002
JM.G.Z	TOC	12-04-2002

M.C.M	TOC	19-04-2002
O.A.V	TOC	26-04-2002
A.P.D	Trastorno orgánico	07-05-2002
J.M.A	Guille de la Tourette	01-06-2002
A.A.L	Esquizofrenia	07-06-2002
N.M.C	Trastorno Limite	11-06-2002
JL.C.C	TOC	28-06-2002
J.G.G	TOC	18-10-2002
MA.L.S	Agresividad	25-10-2002
M.C.M	TOC	08-11-2002
D.M.G	Esquizofrenia	15-11-2002
R.R.B	TOC	03-12-2002
N.M.C	Trastorno Limite	10-12-2002
S.M.F	Autismo. Agresividad	17-12-2002
T.R.S	TOC	10-01-2003
T.F.B	TOC	17-01-2003
JL.D.D	Esquizofrenia	28-01-2003
C.F.M	Esquizofrenia	04-02-2003
ME.S.C	TOC	11-02-2003
JL.C.C	TOC	18-02-2003
G.G	Agresividad	18-03-2003
G.H.A	TOC	01-04-2003
E.S.R	Ansiedad	11-04-2003
T.S.S	TOC	22-04-2003
MJ.M.T	TOC	29-04-2003
D.M.G	Esquizofrenia	06-04-2003
A.M.F	TOC	09-05-2003

J.G.G	TOC	24-06-2003
L.S.L	Autismo. Agresividad	15-07-2003
T.S.S	TOC	21-10-2003
R.P.L	Retraso. Agresividad	28-10-2003
G.G	Agresividad	11-11-2003
C.B.M	TOC	03-02-2004
J.G.G	TOC	17-02-2004
ME.S.C	TOC	09-03-2004
ME.S.C	TOC	20-04-2004
R.G.S	Retraso. Agresividad	27-04-2004
L.L.B	TOC	04-05-2004
R.P.L	Retraso. Agresividad	25-05-2004
S.M.F	Autismo. Agresividad	01-06-2004
PJ.C.P	Retraso. Agresividad	08-06-2004
R.M.O	Trastorno desarrollo	20-07-2004
JM.Q.A	Autismo. Agresividad	05-10-2004
R.M.O	Trastorno desarrollo	19-10-2004
CJ.P.R	TOC	11-01-2005
L.H.M	Agresividad	21-06-2005
D.M.M	TOC. Esquizofrenia	12-07-2005
L.L.B	TOC	11-10-2005
L.R.G	Autismo. Agresividad	18-10-2005
JC.C.R	Retraso. Agresividad	22-11-2005
N.M.C	Trastorno Limite	29-11-2005
J.M.A	Guille de la Tourette	20-12-2005
R.F.G	Retraso. Agresividad	18-04-2006
A.G.R	TOC	22-06-2006

R.S.B	TOC. Agresividad	27-06-2006
M.J.S	Agresividad	12-09-2006
D.M.F	TOC	26-09-2006
B.P.F	TOC	27-02-2007
R.C.G	TOC	13-03-2007
F.G.F	TOC	14-03-2007
M.G.V	TOC	20-03-2007
JF.C.L	Retraso. Agresividad	27-03-2007
M.R.M	TOC	02-04-2007
LM.A.R	Autismo. Agresividad	10-04-2007
A.P.R	TOC	18-04-2007
JL.V.A	Psicosis. Agresividad	23-05-2007
B.P.F	TOC	08-05-2007
J.O.M	Guilles Tourette. Agresiv.	05-07-2007
NA.P.C	Bipolar. Agresividad	31-07-2007
LM.A.R	Autismo. Agresividad	13-08-2007
F.G.F	TOC	20-09-2007
D.J.B	TOC	11-10-2007
R.V.L	Esquizo. Agresividad	31-10-2007
J.P.S	TOC	20-11-2007
A.F.M	TOC	22-01-2008
R.V.L	Esquizo. Agresividad	31-01-2008
A.B.C	TOC	06-03-2008
C.G.A	TOC	20-05-2008
J.M.D	TOC	06-06-2008
C.V.L	TOC	10-06-2008
MJ.S.C	TOC	23-09-2008



T.P.N	Ansiedad. Anorexia	26-09-2008
C.G.A	TOC	12-09-2008
MJ.S.C	TOC	17-02-2009
G.M.D	TOC	08-05-2009
CM.D.H	Esquizo. Agresividad	29-05-2009
V.N.R	TOC	09-09-2009

## **4.2 Criterios de inclusión y exclusión**

### **Criterios de inclusión en el estudio estadístico:**

Se han incluido en el estudio, independientemente de su edad y sexo, sólo aquellos pacientes a los que ha sido posible realizar un seguimiento o 'follow-up' superior a los 6 meses, con historia archivada en el hospital.

### **Criterios de exclusión en el estudio estadístico:**

Se excluyeron aquellos pacientes que no cumplieran el requisito anterior y aquellos pacientes que, siendo valorados en consultas externas, no cumplieron los requisitos psiquiátricos necesarios para ser intervenidos. Sin embargo incluimos tablas de contingencia entre pacientes con seguimiento, independientemente de que hayan sido intervenidos o no.

## **4.3 Diseño del estudio**

Se realizó un estudio de cohorte con análisis retrospectivo de las historias clínicas, incluyendo, edad, sexo, diagnóstico psiquiátrico, fecha de intervención (incluyendo si fue necesaria reintervención), tipo de cirugía, seguimiento postoperatorio, realización o no de tractografía y PET, potenciales complicaciones y patologías asociadas. Así como las escalas fundamentales de diagnóstico que cuantifican resultados: EAE (escala de agresividad específica) para la agresividad, escala Beck para la depresión y escala de Yale-Brown para los TOC.

Paciente	Sexo	Edad	Patología	Intervención Quirúrgica	Fechas Cirugías	Evolución	TRACTOS	PET	Observaciones	Escalas pre y postoperatorias
A.G.R	Mujer	60	TOC	Capsula bilateral	Jun.06	Buena	NO	NO	RC en 2005	Yale: 38/23
LM.A.R	Varón	17	Autismo-Agresivo	Capsulas+ cíngulos+ STI	Sep. 07	Más integrado	SI	NO	-	EAE <
M. J. S	Varón	20	Ansioso-Agresivo	Cíngulo bilateral	Sep. 07	Menos ansioso	NO	NO	TCE asociado	EAE <
R. F. G	Varón	25	Autismo-Agresivo	Cápsulas +STI	Abr. 06	Menos agresivo	NO	NO	Retraso mental	EAE <
LF. P.G	Varón	28	Autismo-Agresivo	Cápsulas + STI	May. 06	Menos agresivo	NO	NO	Retraso mental	EAE <
R. S. B	Varón	21	TOC	Cápsulas+ CD+ STI	Jun. 0	Excelente	NO	NO	Hebefrenia	-
E. D. F	Varón	29	Psicosis mixta	No intervenido						
J. H. J	Varón	21	Retraso mixto	No intervenido						
JA.G.G	Varón	29	Retraso mixto	No intervenido						
J. J. L	Mujer	44	TOC	No intervenido					Retraso mental	
S. G. C	Varón	30	Retraso mixto	No intervenido						
JC.C.H	Varón	21	Agresivo	Cápsulas + CI+STI	Nov. 05	Menos agresivo	NO	NO	Leve retraso	EAE <
R. C. G	Varón	25	TOC- Ansiedad	Cápsulas + Cíngulos	Mar. 07	Buena	SI	NO		Yale: 30/5
D. M. M	Varón	24	TOC	Cápsula bilateral	Jul. 07	Buena	NO	NO		Yale: 29/7
F. O. T	Mujer	45	TOC severo	Cápsulas+ Cíngulos+ST	Mar.-Jul 98	Buena	NO	NO	Esquizo paranoide	-
G. P. F	Varón	38	Agresivo	Cápsulas +STI	94-96	Menos agresivo	NO	SI		EAE <
D. M. F	Varón	32	TOC- Agresivo	Cápsulas + CD + STI	Sep.06	Menos agresivo	NO	SI	Esquizo paranoide	EAE <
J. L. D	Varón	17	Retraso mental	No intervenido						
M. F. B	Varón	21	Agresivo	Cápsulas+ Cíngulos+ STI+ Amígdala D.	Oct. 01	Menos agresivo	NO	SI	Hiperactividad	EAE <

J. M. A	Varón	36	Agresivo	Cápsulas + STI	02 y 05	Menos agresivo	NO	SI	Tourette asociado	
CA.V.L	Varón	33	Psicosis mixta	No intervenido						
JC.V.S	Varón	31	Psicosis mixta	No intervenido						
E. G. R	Mujer	28	Retraso mixto	No intervenido						
JC.G.M	Varón	39	Retraso mixto	No intervenido						
J. B. G	Varón	37	Retraso mixto	No intervenido						
M. S. V	Varón	31	Psicosis mixta	No intervenido						
CC.C.S	Mujer	36	TOC-Agresivo	Cápsulas + STI	Feb. 04	Menos agresivo	NO	SI	Esquizo-Epilepsia-Meningioma	EAE <
EM.A.A	Mujer	33	Autismo-Agresivo	Cápsulas + STI	94 y 00	Buena	NO	SI		EAE <
JF.C.L	Varón	28	Agresivo	Cápsulas + Cíngulos + STI	00 y 07	Buena	SI	NO	Leve retraso	EAE <
J. O. M	Varón	39	Retraso mixto	No intervenido						
L. H. M	Varón	32	Agresivo	Cápsulas + STI	Jun. 05	Buena	NO	SI	Paranoide	EAE <
D. V. B	Varón	34	Agresivo	Cápsulas + Cíngulos + STI	94 y 96	Menos agresivo	NO	SI	Retraso mental	EAE <
JL.V.A	Varón	36	Retraso mixto	No intervenido						
B. P. F	Varón	65	TOC	Cápsulas + Cíngulos	Feb y May 07	Mejoría parcial	SI	NO	Depresión. Componente mixto.	Yale: 34/28
A. P. R	Varón	27	Retraso mixto	No intervenido						
G. C. M	Varón	29	Retraso mixto	No intervenido						
J. M. M	Varón	34	Psicosis mixta	No intervenido						
F. G. F	Varón	21	TOC-Agresivo	Cápsulas + Cíngulos + STI	Mar y Sep 07	Buena	SI	SI	Consumo Psicotropos. Adicción.	Yale: 31/5 EAE <
M. G. V	Mujer	45	TOC-Agresivo	Cápsulas + Cíngulos + STI	Mar. 07	Buena	SI	NO	Leve esquizo	Yale: 32/8 EAE <
NA.P.S	Varón	12	Agresivo	Cápsulas + STI	Jul. 07	Menos agresivo	SI	NO	Encefalitis herpética infancia. Retraso	EAE <

J. P. S	Varón	26	Psicosis mixta	No intervenido						
R. G. V	Varón	21	Agresivo	Cápsulas + STI	Abr. 04	Menos agresivo	NO	SI	Retraso lenguaje.	EAE <
JL.G.F	Varón	34	TOC-Depresión-Ansiedad	Cápsula bilateral	May. 03	Mejor	NO	SI	Brote 05. Intento suicidio.	Beck <
JF.G.P	Varón	31	Retraso mixto	No intervenido						
D. J. B	Mujer	33	TOC-Agresivo	Cápsulas + Cíngulos + STI	96 y 07	Buena	SI	SI		Yale: 33/3 EAE <
I. G. F	Mujer	44	Psicosis mixta	No intervenido						
A. F. M	Mujer	22	TOC severo	Cápsulas + Cíngulos	En. 08	Buena	SI	NO	Intento suicidio	Yale: 37/7
Y. A. L	Mujer	42	Depresión-Agresivo	Cápsulas + Cíngulos + STI	Feb y Jun 01	Buena	NO	SI		Beck < EAE <
JM.P.R	Varón	32	Retraso mixto	No intervenido					Quiste III Ventr	
A. B. C	Mujer	36	TOC	Cápsulas + Cíngulos	Mar 08	Buena	SI	SI		Yale: 33/8
C. G. A	Varón	55	TOC-Depresión-Agresivo	Cápsulas + Cíngulos + STI	May y Sep 08	Buena	SI	NO	Depresión	Yale: 35/26 Beck < EAE <
J. M. D	Varón	20	TOC	Cápsulas + Cíngulos	Jun 08	Buena	SI	NO		Yale: 33/5
MJ.S.C	Mujer	44	TOC-Depresión	Cápsulas + Cíngulos	08 y 09	Parcial	SI	NO	Infección. Depre. mayor	Yale: 34/28 Beck <
T. P. N	Mujer	45	Ansiedad Anorexia	Cíngulos	Sep. 08	Excelente	SI	NO		
G. M. D	Mujer	41	TOC severo	Cápsulas + Cíngulos	May 09	Parcial	SI	NO	Depresión peor	Yale: 37/33
CM.D.H	Mujer	21	Agresivo-Esquizo	Cápsulas + Cíngulos +STI	May 09	Buena	SI	NO	Mejoría social	EAE <
V. N. R	Varón	23	TOC	Cápsulas + Cíngulos	Sep. 09	Buena	SI	NO	Mejoría social	Yale: 35/5

## **4.4 Protocolos utilizados**

### **4.4.1.- Tractografía cerebral**

Las tractografías fueron realizadas en un equipo de resonancia magnética funcional de 3 Teslas ('Signa Horizon', 'General Electric Medical Systems', 'Milwaukee', 'W1', USA), equipado con gradientes de campo versión y utilizando una antena de cabeza convencional.

### **4.4.2.- Cirugía estereotáctica**

Los pacientes fueron intervenidos, realizándose lesiones termoablativas en los target descritos, a través del sistema-guía Leksell [Fig.20] y planificación mediante Neuroplan®. [ Fig.21]



*Fig.20: Guía Estereotáctica Leksell.*

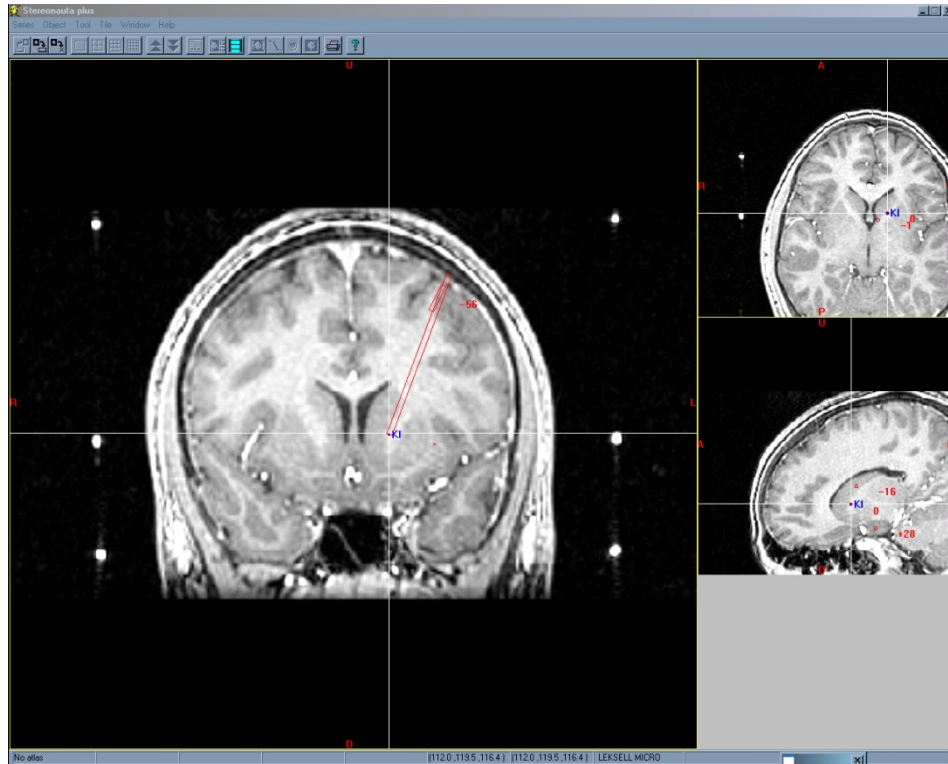


Fig.21: Planificación sistema Neuroplan Esteronauta®

#### 4.4.3.- Variables analizadas y criterios utilizados:

Analizamos pacientes distribuidos por edad, sexo, tipo de intervención (Capsulotomía ó cingulotomía (1), asociando ó no estría *terminalis* (2), tipo de trastorno psiquiátrico: Agresividad (1), TOC (2), psicosis mixta (3), otros: anorexia, depresión, hebefrenia (4), número de cirugías (1-2), evolución (2: buena-excelente; 3: parcial), tiempo de seguimiento en meses y en los casos de TOC, cuantificación preoperatorio y postoperatoria mediante la escala de Yale-Brown.

SEXO	EDAD	DGNO	TIPO CIRUGÍA	Nº CIRUGÍA	FECHA 2º QX	EVOLUCIÓN	TRACTO	MESES	YALE PRE	YALE POST
Varón	23	4	1	1	9-9-09	2	SI TRACTO	5.54	35	5
Mujer	21	1	2	1	29-5-09	2	SI TRACTO	8.92	29	7
Mujer	41	4	1	1	8-5-09	3	SI TRACTO	9.61	37	33
Mujer	45	5	1	1	26-9-08	2	SI TRACTO	16.95		
Mujer	44	4	1	2	17-7-08	3	SI TRACTO	19.28	34	28
Varón	20	4	1	1	6-6-08	2	SI TRACTO	20.62	33	5
Varón	55	3	2	2	10-5-08	2	SI TRACTO	21.51	35	29
Mujer	36	4	1	1	6-3-08	2	SI TRACTO	23.64	33	8
Mujer	22	4	1	1	1-1-08	2	SI TRACTO	25.77	37	7
Varón	17	1	2	1	13-9-07	3	SI TRACTO	29.38	38	33
Varón	20	1	1	1	12-9-07	3	NO TRACTO	29.41		
Varón	12	1	2	1	1-7-07	3	SI TRACTO	31.80		
Mujer	45	3	2	1	20-3-07	2	SI TRACTO	35.18	32	8
Varón	21	3	2	2	15-3-07	3	SI TRACTO	35.34	31	5
Varón	25	4	1	1	13-3-07	2	SI TRACTO	35.41	30	5
Varón	65	4	1	2	10-2-07	3	SI TRACTO	36.43	34	28
Mujer	33	3	2	2	10-1-07	2	SI TRACTO	37.44	30	5
Varón	32	3	2	1	26-9-06	3	NO TRACTO	40.92		
Varón	21	4	2	1	27-6-06	2	NO TRACTO	43.90		



Mujer	60	4	1	1	21-6-06	2	NO TRACTO	44.10		
Varón	28	1	2	1	20-5-06	3	NO TRACTO	45.15		
Varón	25	1	2	1	18-4-06	3	NO TRACTO	46.20		
Varón	21	1	2	1	7-11-05	3	NO TRACTO	51.51		
Varón	24	4	1	1	12-7-05	2	NO TRACTO	55.38		
Varón	32	1	2	1	21-6-05	2	NO TRACTO	56.07		
Varón	21	1	2	1	1-4-04	3	NO TRACTO	70.69		
Varón	34	4	1	1	1-5-03	2	NO TRACTO	81.70		
Varón	36	1	2	2	5-12-02	3	NO TRACTO	86.20		
Varón	21	1	2	1	6-10-01	3	NO TRACTO	100.13		
Mujer	42	5	2	2	10-6-01	2	NO TRACT	104.33		
Varón	28	1	2	2	15-4-00	2	SI TRAC	118.13		
Mujer	45	4	2	2	15-7-98	2	NO TRACTO	139.11		
Varón	33	3	2	2	15-5-96	2	SI TRACTO	165.05	33	3
Mujer	33	1	2	2	15-9-94	2	NO TRACTO	184.98		
Varón	34	1	2	2	15-7-94	3	NO TRACTO	187.02		
Varón	38	1	2	2	15-6-94	3	NO TRACTO	188.0		
Mujer	36	3	2	1	15-2-94	3	NO TRACTO	191.93		
Varón	29	2								
Varón	33	2								
Varón	31	2								
Varón	31	2								

Varón	34	2								
Varón	26	2								
Mujer	44	2								
Varón	21	2								
Varón	29	2								
Varón	30	2								
Varón	17	2								
Mujer	28	2								
Varón	39	2								
Varón	37	2								
Varón	39	2								
Varón	36	2								
Varón	27	2								
Varón	29	2								
Varón	31	2								
Varón	32	2								
Mujer	44	4								

#### **4.5.- Análisis estadístico**

De los 58 pacientes incluidos en la muestra, realizamos una distribución de los mismos, según los diagnósticos iniciales estudiados: Agresivos (15 pacientes), Psicóticos ó Psicopatología mixta (20 pacientes),

Trastorno Obsesivo Compulsivo (14 pacientes), Trastorno Obsesivo Compulsivo con componente mixto (7 pacientes) y otros casos incluyendo anorexia/ trastorno de la ansiedad. (2 pacientes)

- TABLA de DIAGNÓSTICOS:

**DX**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	AG	15	25,9	25,9	25,9
	PS	20	34,5	34,5	60,3
	TOCM	7	12,1	12,1	72,4
	TOC	14	24,1	24,1	96,6
	Otros	2	3,4	3,4	100,0
	Total	58	100,0	100,0	

AG: Agresivos

PS: Psicosis

TOCM: Trastorno obsesivo compulsivo con componente mixto

TOC: Trastorno obsesivo compulsivo

Otros: incluye anorexia, ansiedad, depresión...

Así mismo distribuimos a los pacientes según el tipo de cirugía realizada: Capsulotomía bilateral en 13 pacientes, y asociación de estría terminal (*stria terminalis*) con Capsulotomía bilateral en 24 pacientes.

- TABLA de FRECUENCIA según tipo de cirugía:

**tipo\_cap**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	CAP	13	22,4	35,1	35,1
	ST	24	41,4	64,9	100,0
	Total	37	63,8	100,0	
Perdidos	Sistema	21	36,2		
Total		58	100,0		

CAP: Capsulotomía

ST: Stria terminalis

En los pacientes intervenidos, realizamos un seguimiento distribuyendo, los resultados en Excelentes-Buenos-Parciales según la evolución obtenida. En 2 pacientes la evolución fue Excelente con recuperación *ad integrum* a su vida normal. En 18 pacientes la evolución fue catalogada de Buena, siendo capaces de poder llevar una vida cotidiana con adaptación social y familiar. En 17 pacientes la evolución fue Parcial con escasa mejoría precisando de medicación y terapias psiquiátricas agresivas.

- TABLA de distribución según EVOLUCIÓN del paciente:

**EVOLU**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	EXC	2	3,4	5,4	5,4
	BUENA	18	31,0	48,6	54,1
	PARCIAL	17	29,3	45,9	100,0
	Total	37	63,8	100,0	
Perdidos	Sistema	21	36,2		
Total		58	100,0		

Del total de pacientes valorados en consulta se realizó una distribución de sexos: 16 eran mujeres y 42 varones.

- TABLA de distribución por SEXO:

**SEXO**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	mujer	16	27,6	27,6	27,6
	varón	42	72,4	72,4	100,0
Total		58	100,0	100,0	

La edad media de los pacientes valorados fue de 32 años. Con un mínimo de edad de 12 años y un máximo de 65 años.

- DATOS ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS por edad:

#### Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (Mediana)	75
EDAD	58	32,00	10,456	12	65	23,75	31,50	37,25
MESES	37	65,4790	56,28915	5,54	191,93	27,5738	43,9016	93,1639

#### Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

		EDAD	MESES
N		58	37
Parámetros normales <sup>a,b</sup>	Media	32,00	65,4790
	Desviación típica	10,456	56,28915
Diferencias más extremas	Absoluta	,097	,242
	Positiva	,097	,242
	Negativa	-,074	-,143
Z de Kolmogorov-Smirnov		,735	1,473
Sig. asintót. (bilateral)		,652	,026

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

- DATOS ESTADISTICOS por edad de pacientes OPERADOS:

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Percentiles		
						25	50 (Mediana)	75
EDAD	37	32,14	12,182	12	65	21,00	32,00	39,50
MESES	37	65,4790	56,28915	5,54	191,93	27,5738	43,9016	93,1639

De los pacientes sometidos a cirugía, la edad media fue de 32 años con una distribución de sexos mayoritaria para varones (24 pacientes) frente a las 13 mujeres intervenidas.

- TABLA de frecuencia por SEXO de pacientes OPERADOS:

SEXO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos mujer	13	35,1	35,1	35,1
varón	24	64,9	64,9	100,0
Total	37	100,0	100,0	

La Patología más frecuente que precisó cirugía fueron los trastornos agresivos (15 pacientes) seguidos del Trastorno Obsesivo compulsivo (13 pacientes), los Trastornos Mixtos (7 pacientes) y anorexia-alteraciones de la ansiedad (2 pacientes).

- TABLA de frecuencia por DIAGNÓSTICO de pacientes OPERADOS:

DX

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	AG	15	40,5	40,5	40,5
	TOCM	7	18,9	18,9	59,5
	TOC	13	35,1	35,1	94,6
	Otros	2	5,4	5,4	100,0
	Total	37	100,0	100,0	

En 13 pacientes se realizó Capsulotomía bilateral y en 24pacientes se efectuó capsulotomía bilateral y lesión de la *Stria Terminalis*.

- TABLA de distribución según TIPO CIRUGÍA realizada:

tipo\_CIRU

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	CAP	13	35,1	35,1	35,1
	ST	24	64,9	64,9	100,0
	Total	37	100,0	100,0	

En 24 casos el paciente fue sometido a una única intervención, en 13 casos se precisó de al menos dos cirugías.



- TABLA de frecuencia según NÚMERO DE CIRUGÍAS:

**NºCIRUG**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1,00	24	64,9	64,9	64,9
	2,00	13	35,1	35,1	100,0
	Total	37	100,0	100,0	

## **5. RESULTADOS**

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Resultados evolutivos en pacientes

En cuanto a la evolución de los pacientes en 2 casos el resultado fue Excelente con recuperación *ad integrum*, en 18 casos el resultado fue bueno con incorporación social y familiar dentro de la normalidad, en 17 casos la mejoría fue parcial, precisando de tratamientos psiquiátricos agresivos.

- TABLA de distribución operados según EVOLUCIÓN:

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	EXC	2	5,4	5,4	5,4
	BUENA	18	48,6	48,6	54,1
	PARCIAL	17	45,9	45,9	100,0
	Total	37	100,0	100,0	

Las TRACTOGRAFÍAS se realizaron en 18 pacientes frente a 19 pacientes en los que no se llevó a cabo el estudio.

- TABLA de frecuencia TRACTOGRAFIAS en operados:

**NO TRACTO**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO TRACTO	19	51,4	51,4	51,4
	SI TRACTO	18	48,6	48,6	100,0
	Total	37	100,0	100,0	

Si tenemos en cuenta la evolución de los pacientes según diagnóstico, vemos que en los agresivos el resultado evolutivo es más limitado frente a los Obsesivo-Compulsivos y Ansiosos, en los que el resultado excelente-bueno es más frecuente.

- TABLA relacionando DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN de paciente operados:

**Tabla de contingencia**

			EVOLU		Total
			BUENA	PARCIAL	
DX	AG	Recuento	4	11	15
		% de DX	26,7%	73,3%	100,0%
	TOCM	Recuento	4	3	7
		% de DX	57,1%	42,9%	100,0%
	TOC	Recuento	10	3	13
		% de DX	76,9%	23,1%	100,0%
	Otros	Recuento	2	0	2
		% de DX	100,0%	,0%	100,0%
Total		Recuento	20	17	37
		% de DX	54,1%	45,9%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,995 <sup>a</sup>	3	,029
Razón de verosimilitudes	10,046	3	,018
Asociación lineal por lineal	8,698	1	,003
N de casos válidos	37		

a. 4 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.  
La frecuencia mínima esperada es ,92.

En cuanto a la evolución según el tipo de cirugía, vemos que los resultados más óptimos se obtienen con la Capsulotomía bilateral, ya que ésta, es la técnica más frecuente utilizada en los TOC, frente a la lesión de las Estrías utilizada en los Agresivos, en los que los circuitos cerebrales son más difíciles de paliar.

- TABLA relacionando TIPO DE CIRUGÍA Y EVOLUCIÓN de pacientes operados:

**Tabla de contingencia**

			EVOLU		Total
			BUENA	PARCIAL	
tipo_ CIRU	CAP	Recuento	9	4	13
		% de tipo_CIRU	69,2%	30,8%	100,0%
	ST	Recuento	11	13	24
		% de tipo_CIRU	45,8%	54,2%	100,0%
Total		Recuento	20	17	37
		% de tipo_CIRU	54,1%	45,9%	100,0%

## Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,859 <sup>b</sup>	1	,173		
Corrección por continuidad	1,036	1	,309		
Razón de verosimilitudes	1,897	1	,168		
Estadístico exacto de Fisher				,300	,155
Asociación lineal por lineal	1,808	1	,179		
N de casos válidos	37				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5,97.

La evolución según la distribución de sexos es más favorable en las mujeres frente a los varones debido a que la Agresividad es más frecuente en estos últimos y como ya sabemos más difícil de tratar.

- TABLA relacionando SEXO y EVOLUCIÓN de pacientes operados:

Tabla de contingencia

			EVOLU		Total
			BUENA	PARCIAL	
SEXO	mujer	Recuento	10	3	13
		% de SEXO	76,9%	23,1%	100,0%
	varón	Recuento	10	14	24
		% de SEXO	41,7%	58,3%	100,0%
Total		Recuento	20	17	37
		% de SEXO	54,1%	45,9%	100,0%

## Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,220 <sup>b</sup>	,040		
Corrección por continuidad <sup>a</sup>	2,920	,087		
Razón de verosimilitudes	4,403	,036		
Estadístico exacto de Fisher			,082	,042
N de casos válidos	37			

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5,97.

La Agresividad y los trastornos mixtos son más frecuentes en los varones con evolución parcial, mientras que los trastornos de ansiedad son más frecuentes en mujeres con evolución más satisfactoria. El trastorno Obsesivo Compulsivo afecta por igual a ambos sexos.

- TABLA relacionando DIAGNÓSTICO y SEXO de pacientes operados:

Tabla de contingencia DX \* SEXO

			SEXO		Total
			mujer	varón	
DX	AG	Recuento	2	13	15
		% de DX	13,3%	86,7%	100,0%
	PS	Recuento	2	18	20
		% de DX	10,0%	90,0%	100,0%
	TOCM	Recuento	3	4	7
		% de DX	42,9%	57,1%	100,0%
	TOC	Recuento	7	7	14
		% de DX	50,0%	50,0%	100,0%
	Otros	Recuento	2	0	2
		% de DX	100,0%	,0%	100,0%
Total		Recuento	16	42	58
		% de DX	27,6%	72,4%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	14,210 <sup>a</sup>	4	,007
Razón de verosimilitudes	14,572	4	,006
N de casos válidos	58		

a. 5 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.  
La frecuencia mínima esperada es ,55.

La evolución ha sido satisfactoria en los pacientes intervenidos, tanto en los casos en los que se ha necesitado una sólo cirugía como en los que se han precisado varias cirugías.

- TABLA relacionando N° CIRUGÍAS con EVOLUCIÓN de pacientes operados:

**Tabla de contingencia**

			EVOLU		Total
			BUENA	PARCIAL	
N°CIRUG	1,00	Recuento	13	11	24
		% de N°CIRUG	54,2%	45,8%	100,0%
	2,00	Recuento	7	6	13
		% de N°CIRUG	53,8%	46,2%	100,0%
Total		Recuento	20	17	37
		% de N°CIRUG	54,1%	45,9%	100,0%



## Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,000 <sup>a</sup>	1	,985		
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,000	1	,985		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,627
Asociación lineal por lineal	,000	1	,985		
N de casos válidos	37				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5,97.

LA UTILIZACION DE TRACTOGRAFIAS ha sido clave en la evolución de los pacientes, cuando han sido utilizadas en la planificación preoperatoria, los resultados obtenidos son claramente más satisfactorios que cuando no han sido utilizadas.

- TABLA relacionando TRACTOGRAFIAS con EVOLUCIÓN de pacientes operados:

Tabla de contingencia NO TRACTO \* EVOLU

			EVOLU		Total
			BUENA	PARCIAL	
NO TRACTO	NO TRACTO	Recuento	8	11	19
		% de NO TRACTO	42,1%	57,9%	100,0%
SI TRACTO		Recuento	12	6	18
		% de NO TRACTO	66,7%	33,3%	100,0%
Total		Recuento	20	17	37
		% de NO TRACTO	54,1%	45,9%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,245 <sup>b</sup>	,134		
Corrección por continuidad <sup>a</sup>	1,365	,243		
Razón de verosimilitudes	2,271	,132		
Estadístico exacto de Fisher			,191	,121
N de casos válidos	37			

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 8,27.

- **APLICACIÓN** de la T de Student para Escalas de TOC pre y postquirúrgicas:

**Estadísticos de muestras relacionadas**

	Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1 YALE_PRE	33,4000	15	2,72029	,70238
YALE_POS	13,9333	15	12,05622	3,11290

**Prueba de muestras relacionadas**

		Diferencias relacionadas				Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	95% Intervalo de confianza para la diferencia		
				Inferior	Superior	
Par 1	YALE_PRE - YALE_POS	19,46667	10,55507	13,62146	25,31187	,000

## Estadísticos de grupo

	EVOLU	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
EDAD	BUENA	20	33,85	11,632	2,601
	PARCIAL	17	30,12	12,854	3,118

## Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias			
		F	Sig.	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
						Inferior	Superior
EDAD	Se han asumido varianzas iguales	,137	,714	,360	3,732	-4,442	11,907

5. 2 Significación estadística por diagnóstico

(27%)

AG.....4.....11.....15      p=0.011      (77%-42%)

TOC ...14....6.....20

(70%)

AG.....4.....11

TOCm..4.....3

TOC....10.....3       $\chi^2=5.1$       p=0.023

**5. 3 Significación estadística por tractografía**

	BUENA	PARCIAL	TOTAL
NO TRACTO	8 (42%)	11	19
SI TRACTO	12(67%)	6	18

#### **5.4 Conclusiones estadísticas en los resultados que apoyan la hipótesis**

- Es estadísticamente significativo el resultado positivo (+) en los pacientes afectados de TOC (Trastorno Obsesivo Compulsivo) respecto a los Agresivos.
- Es estadísticamente significativo el resultado positivo por sexos: más positivo en mujeres que en varones, ya que el porcentaje de Agresividad es mayor en éstos últimos.
- Hay una diferencia significativa en porcentaje, de mejores resultados si la tractografía es utilizada en el manejo de los pacientes.
- La tractografía por tanto permite conocer los circuitos cerebrales para la planificación prequirúrgica y permite cuantificar en el postoperatorio la lesión realizada, permitiendo indirectamente conocer los factores previamente estudiados e implicados en el trabajo.



Fig.22:

*Tractografía de cápsulas de paciente afecto de TOC antes de la cirugía.*

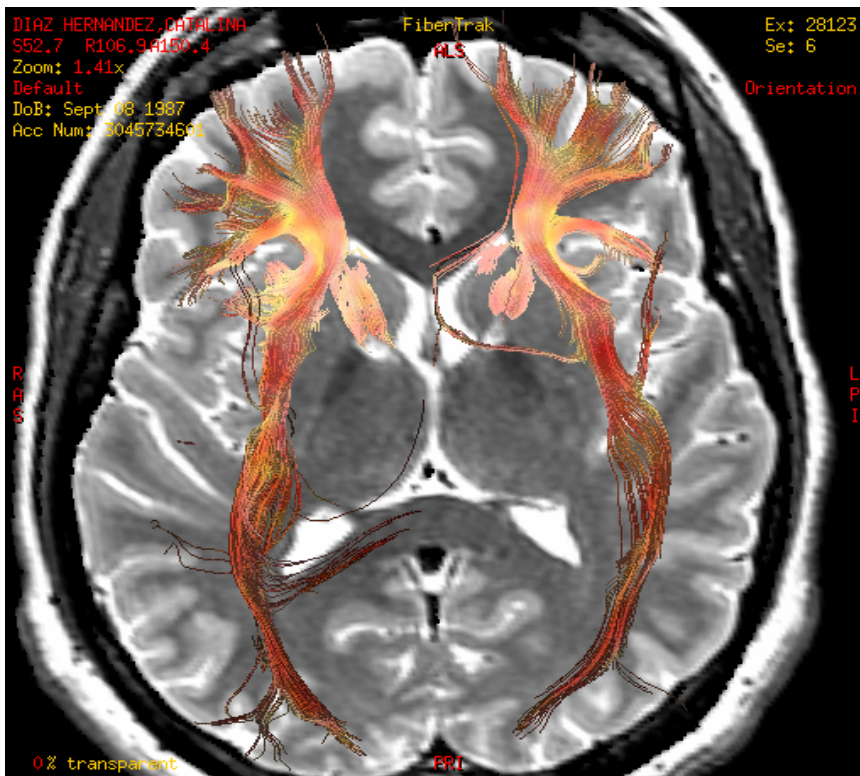
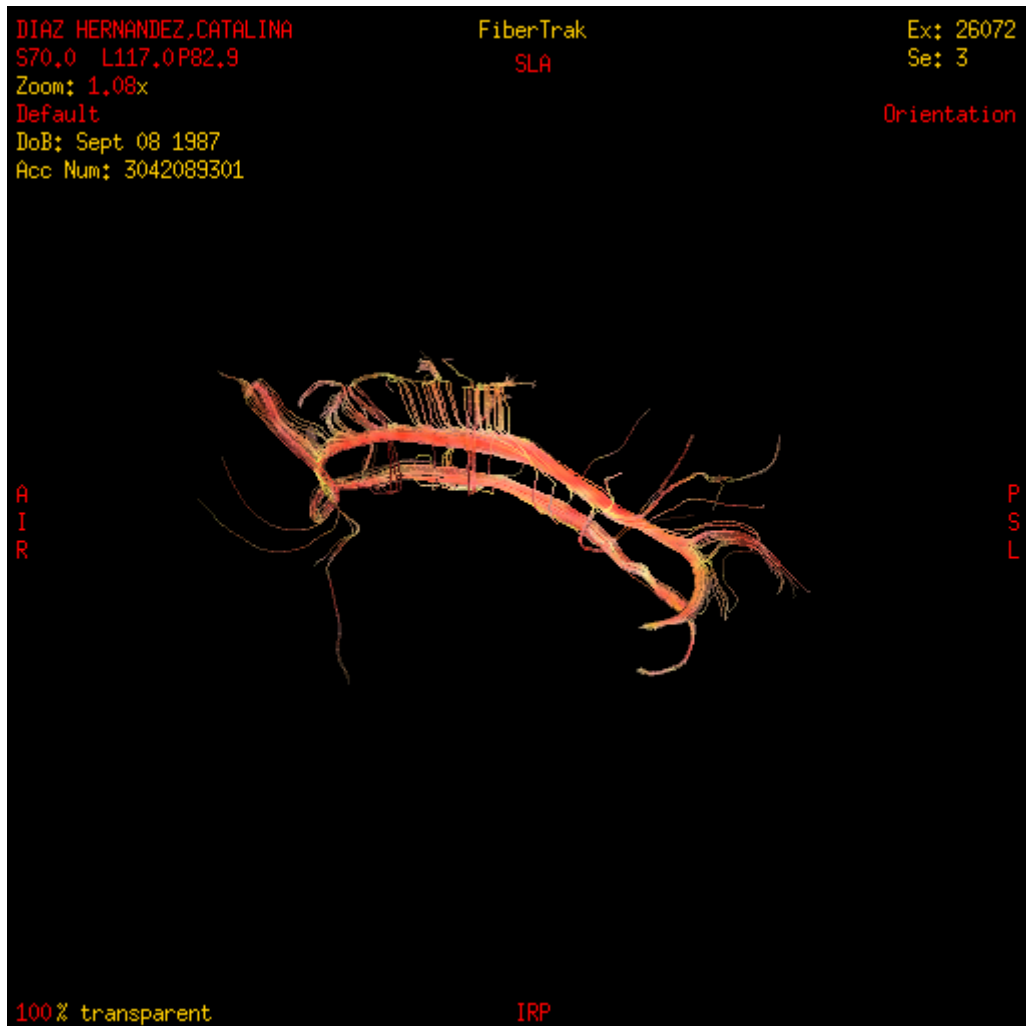


Fig.23:

*Tractografía de cápsulas de paciente tras capsulotomía.*



*Fig. 24: Tractografía de cíngulos de paciente afecto de TOC, en corte sagital antes de cirugía.*

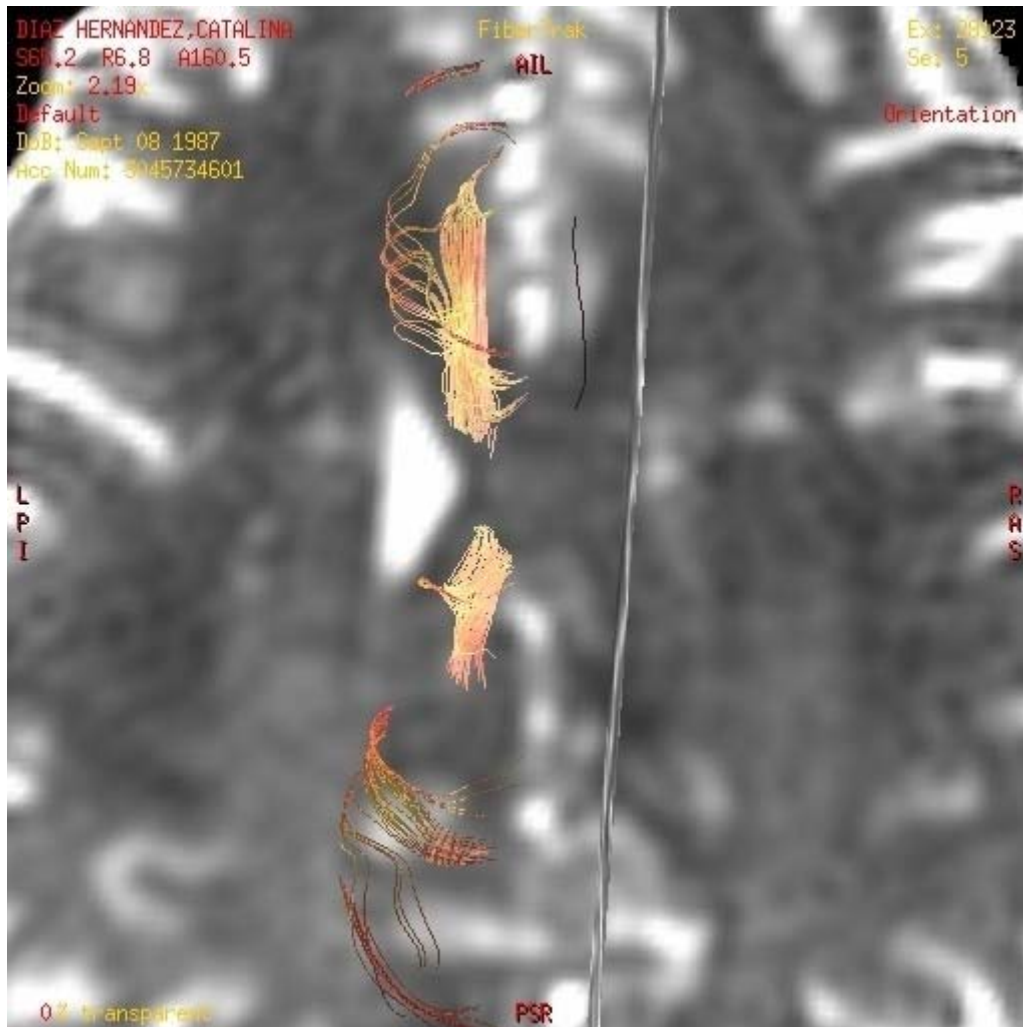




*Fig.25: Tractografía en corte sagital tras cingulotomía, en donde se evidencia interrupción de fibras.*



*Fig.26: Tractografía de tractos cingulares íntegros en visión anteroposterior antes de la cirugía.*



*Fig. 27: Tractografía en visión axial, en donde se advierte interrupción de cíngulo izquierdo tras cingulotomía.*

## **6. DISCUSIÓN**

## **6. DISCUSIÓN**

La Psicocirugía es, por tanto, la doctrina que lleva a cabo una cirugía selectiva cerebral que produce la lesión de determinadas circuitos nerviosos con el fin de producir un beneficio en el comportamiento y conducta del paciente psiquiátrico [95- 96]. Interfiere directamente en el circuito cerebral patológico, produciendo lesiones irreversibles que se mantengan en el tiempo y eviten recidivas, manteniendo la normalidad del tejido sano adyacente y considerando que el fin del procedimiento es aliviar la enfermedad del paciente psiquiátrico [97].

A través de este trabajo conocemos la revisión histórica del desarrollo de la Psicocirugía, teniendo en cuenta determinados hitos que han sido claves para la constitución de la Psicocirugía actual. La aportación de Moniz y Almeida con el término “substitution” y “fixed connection”, refiriéndose a la adaptación que sufre el cerebro desde el punto de vista funcional, añadiendo nuevos circuitos favorables tras la lesión de un área relacionada con la patología psiquiátrica. Las aportaciones del neuropsiquiatra Freeman y el neurocirujano Watts en el diseño del llamado circuito límbico de Papez, la introducción de la clorpromazina en el tratamiento de la manía y la depresión que produjo un parón en la actividad quirúrgica en estos pacientes, retomándose más tarde con la llegada de la Psicocirugía Estereotáxica a través de los inicios de Spiegel y Wycis. El avance en la precisión y disminución de complicaciones quirúrgicas con estas técnicas, permitió

que en algunos países como E.E.U.U, en los años 70, se legalizaran los métodos para llevar a cabo cirugía en paciente psiquiátricos refractarios a otros tratamientos [98, 99].

Desde los años 30, se han desarrollado técnicas ablativas para el alivio de los trastornos psiquiátricos consistentes en lesiones localizadas en los lóbulos frontales. Los primeros trabajos de los doctores Egas Moniz y Almeida Lima merecieron incluso el premio Nobel por el desarrollo de la “leucotomía frontal”. Entre los años 40 y 50, diversos grupos multidisciplinarios diseñaron técnicas más refinadas para efectuar lesiones a distintos niveles del lóbulo frontal. Se debe destacar la ejecutoria de Freeman y Watts que derivó en una “cruzada” a favor de la leucotomía, llevada a cabo por el Dr. Freeman, con funestas consecuencias que aún perdurarán en el recuerdo de algunos psiquiatras [100].

Los Dres. Tailarach y Leksell [101] fueron los iniciadores de las técnicas estereotáxicas, produciendo lesiones situadas en las vías de conexión cerebral entre el lóbulo frontal y las regiones talámicas y temporal. En concreto, las lesiones se localizan en la rama anterior de la cápsula interna a fin de interrumpir las fibras que conectan la corteza pre-frontal con los núcleos del tálamo dorso-medial. Este procedimiento se ha revelado muy útil para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y de la agresividad [102-105].

Desde los años 60, se han realizado lesiones en el cíngulo anterior junto a las áreas corticales de Brodman 24 y 35: Cingulotomía. Inicialmente se realizaron para el alivio de los síntomas acompañantes

al dolor crónico y posteriormente se ha indicado este procedimiento para tratar problemas de ansiedad y obsesiones [106-108].

La Tractotomía subcaudada, producía lesión en la llamada “substancia innominada” inmediatamente bajo la cabeza del núcleo caudado- El objetivo consiste en interrumpir las fibras que conectan la corteza orbitofrontal con los centros subcorticales. Se aplica también para el tratamiento del TOC [109, 110].

La Leucotomía límbica, es la combinación de la tractotomía subcaudada y la cingulotomía anterior. Los fines son similares, tratando de aliviar los síntomas del TOC y de la depresión [111-113].

La Amigdalotomía es la lesión de la amígdala temporal. Muy útil para el tratamiento de la agresividad asociada a la oligofrenia herética. También se ha llevado a cabo en otros casos de agresividad asociada a diversos trastornos mentales. Se ha realizado unilateral o bilateralemente [114,115].

La Hipotalamotomía se ha utilizado también para tratar la agresividad, produciendo lesiones en el hipotálamo de forma unilateral o bilateral. Útil en casos de agresividad y oligofrenia. Un 75% de casos evolucionó favorablemente y los trastornos asociados más frecuentes fueron la alteración en la regulación de la temperatura corporal, movimientos involuntarios transitorios y desorientación también transitoria. Se trata de un procedimiento a tener en cuenta actualmente en la estimulación cerebral, pues se pueden conseguir

buenos resultados en los casos de agresividad no controlada con menos efectos secundarios si se implanta un electrodo [116, 117].

Los resultados obtenidos con estos procedimientos, en las distintas series, son muy dispares: [118]

La cingulotomía producirá mediante termocoagulación, una lesión en el cíngulo, produciendo beneficio en el comportamiento de los pacientes afectos de ansiedad, obsesión-compulsión y depresión refractaria. Los trabajos de *Ballantine, Kim y Dougherty con su grupo de Harvard*, demuestran resultados positivos en más del 45-65% de estos pacientes [119-122].

La capsulotomía, fomentada por Tailarach en Francia y Leksell en Suecia, establece desconexiones entre las fibras del córtex frontal y el tálamo mediante la lesión de la porción anterior de la rodilla de la cápsula interna, ofreciendo beneficio a los pacientes con obsesiones que se acentúan con fobias y desadaptación social [123, 124].

La tractotomía subcaudada propuesta por Knight, produce lesiones en la porción anterior del núcleo caudado, afectando al circuito límbico de Papez, modulando así, las emociones y la conducta de los pacientes. Reduce el riesgo de suicidio del 15 al 1%. Hoy en día, esta técnica se lleva cabo por el grupo inglés del *Geoffrey Knight Unit* en Londres [125].

En los últimos años, la neurociencia ha experimentado un creciente interés por aplicar sus métodos al conocimiento de los



trastornos psiquiátricos y una de las herramientas fundamentales para ello son los estudios de aplicación de resonancia magnética y tractografía.

Por otra parte, los estudios de conectividad a través de Tractografías (DTI) han hecho más explícita la visualización de las alteraciones en la sustancia blanca orbitofrontal, cíngulo, cápsula interna y cuerpo calloso en los paciente afectos de TOC. Además a través de estas técnicas observamos tras la cirugía, las interrupciones de lo circuitos implicados en la patología, observándose en los mismos una reducción en las puntuaciones de la escala Y-BOCS [126].

Las aportaciones de RM funcional y de la DTI en particular son y serán sin duda, una herramienta de especial interés en el manejo tanto prequirúrgico como postquirúrgicos de los pacientes tratados mediante Psicocirugía. Como ocurre con otras técnicas quirúrgicas, los efectos secundarios y las complicaciones han venido siendo progresivamente menores y esta tecnología se acepta cada vez más por el mundo [127].

De otro lado, hemos visto también como el desarrollo de las pruebas de imagen actuales ha contribuido a llevar a cabo técnicas cada vez más mínimamente invasivas así como a planificar y establecer criterios diagnóstico-pronóstico en estos pacientes. El uso de Tractografías permite planificar a los pacientes, consiguiendo lesiones quirúrgicas que permiten mejores resultados evolutivos.

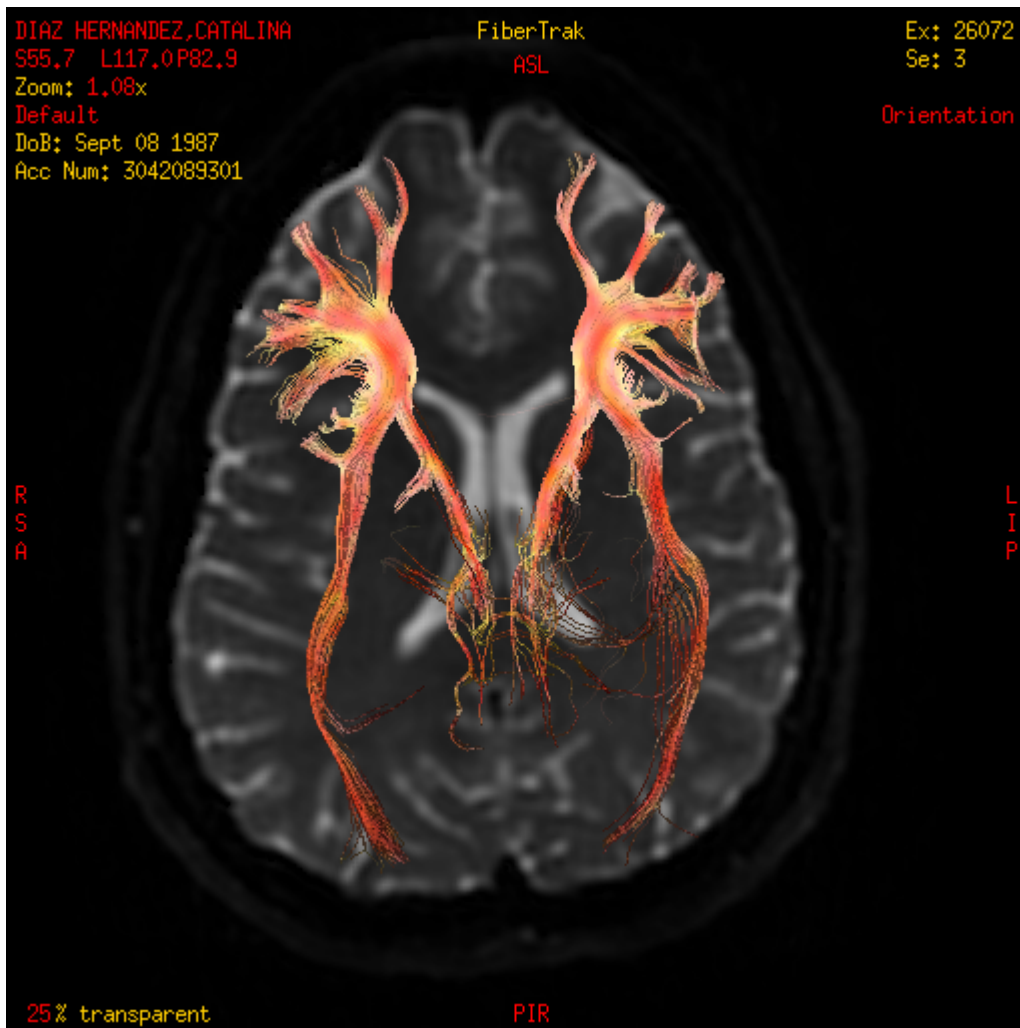


Fig.28: Tractografía con haces capsulares frontotalámicos íntegros en paciente con TOC antes de cirugía.

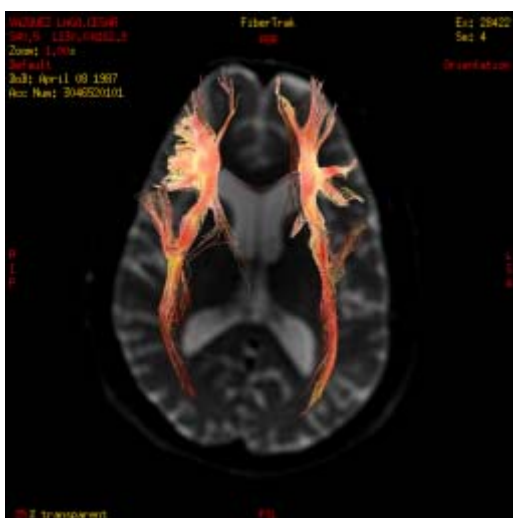
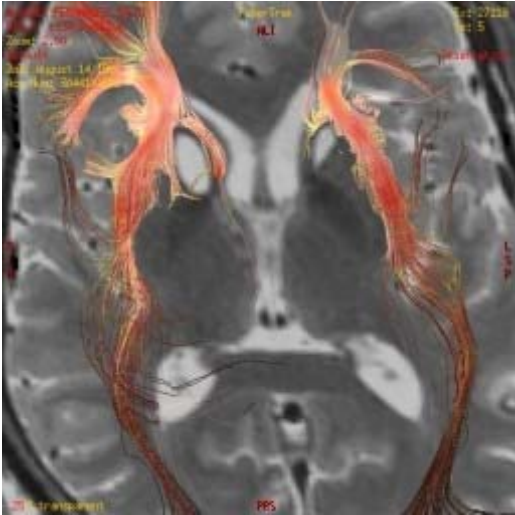
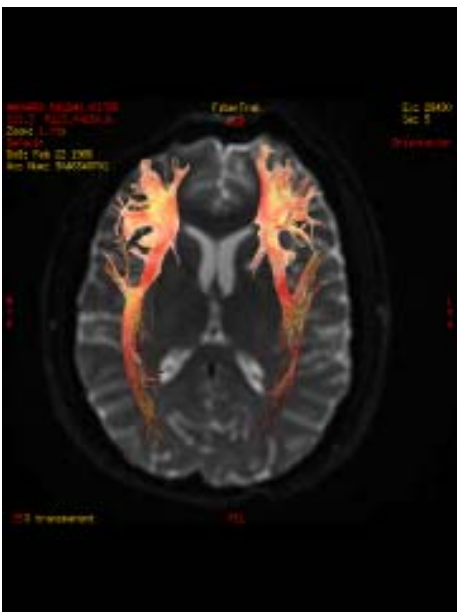


Fig.29: Tractografía con Interrupción de haces tras capsulotomía bilateral.



*Fig.30: Capsulotomía con interrupción de fibras mediales preservando haz piramidal.*



*Fig. 31: Tractografía tras capsulotomía bilateral preservando intactos haces motrices de vía piramidal.*

En nuestra serie hemos incluido un grupo de pacientes con enfermedades constituidas por patologías psiquiátricas que incluyen a su vez: ansiedad, depresión mayor, agresividad y fundamentalmente el trastorno obsesivo-compulsivo [128, 129].

Hemos establecido así, unos criterios para la indicación quirúrgica de estos pacientes: [130,131]

- Diagnóstico de la enfermedad fundamental.
- Cronicidad superior a cinco años.
- Fracaso de tratamientos psiquiátricos específicos.
- Incapacidad para llevar a cabo una vida normal de acuerdo con sus facultades cognitivas e intelectuales.
- Consentimiento del paciente o representante legal.
- Dos especialistas certifiquen que cumple criterios.
- Estudios neurológicos, neuropsicológicos y médicos.

Los modernos procedimientos, que permiten realizar ablaciones por vía estereotáctica guiada por RM y con empleo de programas informáticos específicos de orientación y planificación, han permitido la realización cada vez más precisa y segura de estas lesiones. En los últimos años, la introducción de estudios funcionales por RM, específicamente las tractografías y los sistemas de activación cortical, han incrementado en gran medida la efectividad y seguridad de las lesiones. Las lesiones que se llevan a cabo actualmente -y sobre todo las

que nuestro grupo ha desarrollado con la experiencia en los últimos 20 años- comprenden [132-134]:

La Capsulotomía anterior: La lesión comprende el brazo anterior de la cápsula interna a partir del inicio del asta frontal ventricular, bordeando la cabeza del caudado hasta el nivel de la comisura anterior. En las representaciones sagitales, la rodilla de la cápsula es muy evidente y la lesión se efectúa en esta zona.

La Cingulotomía anterior: Actualmente empleamos la tractografía para localizar específicamente el cíngulo y para comprobar el grado de desconexión logrado. Las lesiones son menores en volumen y más eficaces.

La lesión de la Estría terminal: Este procedimiento fue descrito en la década de los años 70 y ha sido desarrollada por el Dr. Juan Burzaco con buenos resultados. Se localiza la estría en la parte externa y posterior del asta frontal, 2mm lateral, 1mm anterior y 1mm superior a la comisura anterior. Este procedimiento es útil para el alivio de la agresividad y casos importantes de depresión también mejoran. Habitualmente se lesiona el tracto del lado izquierdo y la realización de lesiones bilaterales en un mismo tiempo se puede acompañar de efectos secundarios, tales como hipertermia, obnubilación y náuseas y vómitos persistentes hasta una semana, al contrario de lo que ocurre con los dos procedimientos anteriores.

Amigdalotomía: Aún se efectúa este procedimiento, con una lesión mucho más circunscrita a la amígdala. En los casos de agresividad no controlada mediante otros procedimientos ablativos estereotácticos.

Combinación de lesiones: A diferencia de la neuroestimulación, en una cirugía estereotáctica ablativa combinamos varias lesiones en un mismo procedimiento. En los casos de TOC, realizamos capsulotomía anterior bilateral, si existe un importante componente de compulsiones se asocia la lesión de la estría terminal izquierda. En pacientes con agresividad, la lesión de la estría terminal junto a la capsulotomía anterior bilateral son los procedimientos combinados de elección. La cingulotomía es útil asociarla cuando existe un componente significativo de ansiedad en el paciente. En los casos de depresión, la realización de una cingulotomía anterior bilateral junto a la lesión de la estría terminal sería la primera opción, en casos refractarios se realiza posteriormente una capsulotomía anterior bilateral.

Los resultados se deben evaluar al menos a los seis meses de la cirugía y los cambios en la situación de los pacientes ocurren pasados dos años del procedimiento. La valoración de los resultados se ha descrito inicialmente como “grados de mejoría”, “situación estable” ó “empeoramiento” tras la cirugía. A partir de los años 90, las series publicadas emplean escalas de valoración para los diferentes trastornos psiquiátricos, la más frecuente para valorar los síntomas del TOC es la escala de *Yale-Brown* (Y-BOCS) [135-137].

En la Capsulotomía anterior, los resultados iniciales del Dr. Leksell revelaron una respuesta favorable en un 50% de casos de TOC, los

pacientes con esquizofrenia y ansiedad mejoraron en mucha menor medida. En posteriores series de pacientes tratados entre los años 70 y 90 se evidenció una notable mejoría en un 70% de los pacientes con TOC operados. Estos resultados se han mantenido en las últimas series con menos efectos secundarios. Los efectos secundarios inmediatos asociados a este procedimiento incluyen cefaleas, incontinencia urinaria transitoria, disminución de las facultades cognitivas, en especial de la memoria y desorientación. En un 3% de casos se ha observado déficit neurológico focal, asociado a hemorragias y crisis epilépticas tardías.

En la Tractotomía subcaudada, entre los años 70 y 90, las series publicadas indican un porcentaje de mejoría significativa en un 50% en los casos de TOC, con un 40% de buenos resultados en pacientes con ansiedad. Un 2% de casos sufrieron crisis epilépticas, siendo éste el efecto adverso más frecuente aparte de los síntomas iniciales transitorios ya descritos en la capsulotomía.

En la Cingulotomía anterior, al tratarse del procedimiento más aplicado en Estados Unidos durante las últimas cuatro décadas, existen series más extensas. La mejoría de los pacientes afectados de TOC oscila entre 56% y un 36% de casos según las series. La ansiedad mejora en mayor medida, en concreto en un 43% de casos en las series más recientes. Los síntomas inmediatos y transitorios incluyen cefaleas, desorientación e incontinencia urinaria. En algunas series las crisis epilépticas tardías han afectado a un 9% de casos. Este problema ocurre en mucha menor medida con los modernos procedimientos de localización.

En la Leucotomía límbica, los resultados iniciales fueron muy prometedores, con una mejoría del 89% de los pacientes con TOC y de un 66% de pacientes con ansiedad. Trabajos más recientes revelan un 69% de casos con depresión y ansiedad que han mejorado significativamente. Además se han descrito efectos beneficiosos tras esta intervención en los pacientes que mostraba auto-agresividad. En trabajos más recientes, la mejoría en los pacientes con TOC alcanza el 80% de casos. Los efectos secundarios comprenden letargia durante un tiempo variable desorientación, incontinencia de esfínteres alteraciones cognitivas durante un periodo más prolongado de tiempo que en otros procedimientos.

En la Amigdalotomía, la respuesta obtenida es de un 50% de casos con mejoría mantenida. Los efectos secundarios incluyen crisis epilépticas en un 5% de casos y la posibilidad de hemorragias intraparenquimatosas es más frecuente que en otros procedimientos, hasta un 5% de casos.

En Material y Métodos incluimos la serie de nuestros pacientes. Como se demuestra en los resultados obtenidos, conseguimos controlar de forma significativa las obsesiones y compulsiones en el 71% de casos afectos de TOC. Esto se evidenció por una disminución mantenida mayor del 50% en la escala de Y-BOCS. En los casos de Neurosis obsesivas, el 57% mejoró de forma similar al aplicar la escala referida. En la depresión, hemos observado una mejoría en el 60% de casos, evidenciada por una disminución en la puntuación obtenida en el test de Beck. El 73% de los casos con agresividad mejoraron al disminuir entre un 60-80% la puntuación en la escala de “agresividad



explícita” (EAE). En conjunto, la calidad de vida de estos pacientes era mejor en el 75% de casos, al aplicar durante el último seguimiento la “Escala de calidad de vida de Lehman” (QOL), con un incremento de un 50% ó mayor en la puntuación obtenida de la misma.

Los síntomas transitorios observados, incluyeron desorientación, cierto déficit cognitivo, incontinencia de esfínteres, fiebre de origen central, náuseas-vómitos, alucinaciones, incremento de respuesta a los psicofármacos y depresión tardía. En un 6% de casos observamos lesiones hemorrágicas que requirieron intervención en tres casos, en un 5% de pacientes aparecieron infecciones y sufrieron crisis epilépticas un 4% de los casos sin crisis previas.

Los resultados han ido apareciendo progresivamente, a lo largo de los dos años tras la cirugía, a medida que mejoraba la desorientación y el déficit cognitivo de los pacientes. En un 30% de casos ha sido necesaria una segunda intervención tras presentar los pacientes un empeoramiento en su situación. La mejoría observada en los casos re-intervenidos es similar a la que aparecía tras la primera intervención.

La situación ideal para realizar estos procedimientos es el poder realizar lesiones específicas que desconecten los circuitos del sistema límbico relacionados con los diferentes trastornos psiquiátricos [138, 139]. Hemos avanzado en esta dirección, consiguiendo con la técnicas actuales que se desarrollan en esta tesis, lograr la desconexión de las vías que relacionan las enfermedades psiquiátricas que no responden a terapias farmacológicas [140].

Así pues, la finalidad de este trabajo es crear una inquietud cada vez mayor en el mundo neuroquirúrgico, psiquiátrico, neurofisiológico y radiológico, para crear grupos multifuncionales que colaboren para que esta cirugía sea progresivamente más eficaz, segura, conocida y empleada por todos los ámbitos. En el futuro los avances tractográficos serán una herramienta indispensable para establecer un diagnóstico y pronóstico adecuados en la Cirugía de nuestros pacientes.

## **7. CONCLUSIONES**

## **7. CONCLUSIONES**

1. La Psicocirugía constituye un tratamiento eficaz y seguro en los pacientes psiquiátricos con una tasa de éxito superior al 50%.
2. En nuestra serie los mejores resultados se obtienen en los pacientes afectados de TOC con una tasa de éxito superior al 70%.
3. La Tractografía cerebral es un arma fundamental para la planificación de estos pacientes, permitiendo obtener mejores resultados y una evolución más satisfactoria en su seguimiento.

## **8. SIGLAS Y ABREVIATURAS**

## **8. SIGLAS Y ABREVIATURAS**

TOC: Trastorno obsesivo compulsivo.

DSM: Diagnostic and Statistical of Mental Disorders.

MDD: Depresión mayor endógena.

TAC: Tomografía axial computarizada.

MRI: Resonancia magnética.

MRS: Resonancia magnética espectroscópica.

CSTC: Corticoestriadotálamocortical.

OFC: Haz corticorbitofrontal.

ACC: Corteza cíngulo anterior.

CN: Núcleo caudado.

DTI: Adquisición de imágenes con tensor de difusión.

CG: Cíngulo.

FX: Fórnix.

ST: Estría *terminalis*.

FLS: Fascículo longitudinal superior.

CR: Corona radiada.

FLI: Fascículo longitudinal inferior.

SPECT: Single photon emisión tomography.

PET: Positron emission tomography.

AG: Agresivos.

## **9. BIBLIOGRAFIA**



## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Goltz F. Ueber die Verrichtungen des Grosshirns. Arch f d ges Physiol 1991; 26: 1-49.
2. Burckhardt G. Uber Rindenexcisionem, als Beitrag zur operativen Therapie der Psychosen. Allegemeine Z Psychiatr 1891; 47: 463-548.
3. Pressman J. Last resort. Psychosurgery and the liits of medicine. Cambridge: Cambridge University Press; 1998, 61-73.
4. Fulton JF, Jacobsen CF. The functions of the frontal lobes: a comparative study in monkeys, chimpanzees, and man. In: Abstracts of the Second International Neurological Congress; 1935, 70-1.
5. Moniz E. How I came to perform leucotomy. Psychosurgery. Lisbon; 1948, 11-4.
6. Freeman W and Watts J. Psychosurgery. Springfield: Charles C. Thomas; 1942.
7. Freeman W, Watts J. Psychosurgery: intelligence, emotion and social behavior following prefrontal lobotomy for mental disorders. Springfield: Charles C. Thomas; 1942.
8. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, et al. Stereotactic apparatus for operations on the human brain. Science 1947; 106: 349.
9. Spiegel EA, Wycis HT. Physiological and psychological results of thalamotomy. Proc R Soc Med 1949; 42: 89-93.

10. Ballantine HT. Stereotactic anterior cingulotomy for neuropsychiatric illness and intractable pain. *J Neurosurg* 1967; 26: 488-95.
11. Mindus P, Meyerson BA, N Schmideck HH, Sweet WH editors. *Operative neurosurgical techniques. Indications, methods and results.* 3<sup>rd</sup> edition. Philadelphia. WB Saunders. 1995, 1443-54.
12. Khilstrom L, Hindmarsh T, Lax I, et al Radiosurgical lesions in the normal human brain 17 years after gamma knife capsulotomy. *Neurosurgery* 1997; 4: 396-402.
13. Knight K. Stereotactic tractotomy in the surgical treatment of mental illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1965; 28: 304-10.
14. National Commission for the Protection of Human Subjects of biomedical and Behavioral Research Report and recommendations. Washington, DC: DHEW Publications (05) 77-0001, 1977.
15. Rasmussen SA. Treatment strategies for chronic and refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 59: 9-13.
16. Rasmussen SA. The epidemiology and clinical features of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin North Am* 1992; 15: 743-58.
17. Narrow WE. Revised prevalence estimates of mental disorders in the United States: using a clinical significance criterion to reconcile surveys estimates. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 115-23.
18. Eisen JL, Goodman WK, Keller MB, et al. Patterns of remission and relapse in obsessive-compulsive disorder: a 2 year prospective study. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:346-52.

19. Hollander E, Bienstock CA, Koran LM, et al. Refractory obsessive-compulsive disorder: state of the art treatment. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 20-9.
20. American Psychiatric Association Committee on Nomenclature And Statistics. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4<sup>th</sup> edition. American Psychiatric Association: Washington DC; 1994.
21. Lehtinen V. Epidemiology of depression: prevalence, risk factors and treatment situation. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994; 377: 7-10.
22. Klerman GL, Weissman MM. The course, morbidity and costs of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 831-4.
23. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1-5.
24. Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment- resistance depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19: 179-200.
25. Sachdev P. Sixty years of psychosurgery its present status and its future. *Aust NZ Psychiatry* 1997; 31: 457-64.
26. Spiegel EA, Wycis HT. The central mechanism of the emotions. *Am J Psychiatry* 1951; 121: 426-432.
27. OCD-DBS Collaborative Group for psychiatric disorders. *Neurosurgery* 2002; 51: 519.
28. Tooth JC, Newton MP. Leucotomy in England and Wales 1942-1954. Reports on public health and medical subjects. London: Her Majesty Stationary Office; 1961.
29. Foltz EL, White LE. Pain relief by frontal cingulotomy. *J Neurosurg* 1962; 19: 89-94.

30. Papez JW. A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatr* 1937; 38: 25-43.
31. McLean PD. Some psychiatric implications of physiologic studies on the frontotemporal portion of limbic system. *Electroencephalogr Clin Neuro-physiol* 1952; 4: 407-18.
32. Laitinen LV. Emotional responses to subcortical electrical stimulation in psychiatric patients. *Clin Neurol Neurosurg* 1979; 81: 148-57.
33. Ranson SW. The hypothalamus: its significance for visceral innervation and emotional expression. *Trans Stud Coll Physicians Philadelphia* 1934; 2: 222-42.
34. Rauch SL, Jenike MA. Neurobiological models of obsessive-compulsive disorder. *Psychosomatics* 1993; 34: 20-32.
35. Weilburg JB, Mesulam MM. Focal striatal abnormalities in a patient with obsessive-compulsive disorder. *Arch Neurol* 1989; 46: 233-6.
36. LePlane E, Levasseur M. Obsessions-compulsions and behavioral changes with bilateral basal ganglia lesions: a neurophysiological magnetic resonance maging and positron tomography study. *Brain* 1989; 112: 699-725.
37. Baxter LR, Schwartz JM. *Neuroimaging in obsessive-compulsive disorder: seeking th mediating neuroanatomy*. Chicago: Year Book Medical Publisher 1990, 167-188.
38. Berthier ML, Kulisvesky J. Obsessive-compulsive disorder associated with brain lesions: clinical phenomenology, cognitive function and anatomic correlates. *Neurology* 1996; 47: 353-361.
39. Jenike MA. Cerebral structural abnormalities in patients with obsessive-compulsive disorder: a quantitative morphometric magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 625-632.

40. Baxter LR, Schwartz JM, Bergman KS. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 681-689.
41. Nordahl TE. Cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1989; 2: 23-28.
42. Rauch SL, Kim H. Volumetric reduction in caudate nucleus following stereotactic lesions of anterior cingulate cortex in humans: a morphometric magnetic resonance imaging study. *J Neurosurg* 2000; 93: 1019-25.
43. American Psychiatry Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 3th edition. Washington DC: American Psychiatric Association 1987.
44. Spangler W, Cosgrove GR, Ballantine HT. MR-guided stereotactic cingulotomy for intractable psychiatric disease. *Neurosurgery* 1996; 38: 1071-1078.
45. Ballantine HT. Treatment of psychiatric illness by stereotactic cingulotomy. *Biol Psychiatry* 1987; 22: 807-819.
46. Jenike MA, Baer L. Cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder. A long term follow-up of 33 patients *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 548-555.
47. Baer L, Rauch SL. Cingulotomy for treatment of refractory obsessive-compulsive disorder: prospective long-term follow up of 18 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 384-392.
48. Dougherty DD. Update on cingulotomy for intractable obsessive-compulsive disorder: prospective long term follow up of 44 patients. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 269-275.

49. Corkin S, Sullivan EV. Safety and efficacy of cingulotomy for pain and psychiatric surgery. Amsterdam: Elsevier; 1979.p. 253-272.
50. Corkin S. A prospective study of cingulotomy. In: Valestein ES. Editor. The psychosurgery debate. San Francisco: WH Freeman and Company; 1980, 264.
51. Mindus P. Capsulotomy in anxiety disorders: a multidisciplinary study. Karolinska Institute. Stockholm; 1991.
52. Nyman H, Lundback E. Executive and cognitive functions in patients with extreme obsessive-compulsive disorder treated by capsulotomy. *Appl Neuropsychol* 2001; 8:91-98.
53. Lax I. Radiosurgical lesions in the normal human brain after gammaknife capsulotomy. *Neurosurgery* 1997; 4: 396-402.
54. Nyman H, Mindus P. Neuropsychological correlates of intractable anxiety disorder before and after capsulotomy. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91: 23-31.
55. Rauch SL, Greenberg BD. Neurosurgical treatments and deep brain stimulation. In: Kaplan and Sadock textbook of psychiatry. 8<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Williams and Wilkins Press.
56. Rasmussen Sa. Neuroanatomically based approaches to obsessive-compulsive disorder. Neurosurgery and transcranial magnetic stimulation. *Psychiatr Clin North Am* 2000; 23: 671-686.
57. Herner T. Treatment of mental disorders with frontal stereotactic thermo lesions: a follow up of 116 cases. *Acta Psychiatr Scand* 1961; 36: 941-967.
58. Bingley T, Leksell L. Long term results of stereotactic of capsulotomy in chronic obsessive-compulsive neurosis. In: Sweet editors. Neurosurgical treatment in psychiatry, pain and epilepsy: proceedings of the fourth world congress pf

- psychiatric surgery. Madrid 1977. Baltimore park press. P. 287.
59. Mindus P, Jenike MA. Neurosurgical treatment of malignant obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1992; 15: 921-938.
  60. Mindus P, Rasmussen SA, Lindquist C. Neurosurgical treatment for refractory obsessive-compulsive disorder: implications for understanding frontal lobe function. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6: 467-477.
  61. Burzaco J. Stereotactic surgery in the treatment of obsessive-compulsive neurosis. In: Perris, Jansson editors. *Biological Psychiatry*. Amsterdam. Elsevier/ North Holland Biomedical Press, 1103.
  62. Ballantine HT. Treatment of psychiatric illness by stereotactic cingulotomy. *Biol Psychiatry* 1987; 22: 807-819.
  63. Friston KJ, Frith CD. Spatial registration and normalization of images. *Hum Brain Mapp* 1995; 3: 165-189.
  64. Saxena S, Rauch SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin North Am* 2000; 23: 563-586.
  65. Schwartz JM. Neuroanatomical aspects of cognitive-behavioral therapy response in obsessive-compulsive disorder. An evolving perspective on brain and behaviour *Br J Psychiatry* 1998; 173: 38-44.
  66. Acton PD, Friston KJ. Statistical parametric mapping in functional neuroimaging beyond PET and fMRI activation studies. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 663-667.
  67. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA. The Yale-Brown obsessive-compulsive scale. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 1006-1011.

68. Hamilton M. A rating scale for depression and the assessment of anxiety states by rating. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 164-173.
69. Chang J. Single photon emission computed tomography imaging in obsessive-compulsive disorder and for stereotactic bilateral anterior cingulotomy. *Neurosurg Clin North Am* 2003; 14: 237-250.
70. Ballantine HT, Thomas EK. Treatment of psychiatric illness by stereotactic cingulotomy. *Biol Psychiatry* 1987; 22: 807-819.
71. Feldman RP, Goodrich JT. Contemporary psychosurgery and a look to the future. *J Neurosurg* 2001; 95: 944-956.
72. Swedo SE, Pietrini P. Cerebral glucose metabolism in obsessive-compulsive disorder: revisualization during pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 690-694.
73. Swedo SE, Schapiro MB. Cerebral glucose metabolism in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 518-523.
74. Baxter LR, Schwartz JM, Bergman KS. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 681-689.
75. Perani D, Colombo C. FDG –PET study in obsessive-compulsive disorder. A clinical metabolic correlation study after treatment. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 244-250.
76. Nordhal TE. Cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1989; 2: 23-28.
77. Mindus P, Jenike MA. Neurosurgical treatment of malignant obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1992; 15: 921-938.
78. Rauch SL. Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder



- using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 62-70.
79. Simpson S, Baldwin B. Neuropsychiatry and SPECT in a acute obsessive-compulsive syndrome patient. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 390-392.
80. Lippitz BE. Lesion topography and outcome after thermocapsulotomy or gammaknife capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: relevance of the right hemisphere. *Neurosurgery* 1999; 44: 452-460.
81. Heckers S. Neuropathology: cortex, thalamus, basal ganglia, and neurotransmitter specific projection system. *Schizophr Bull* 1997; 23: 403-421.
82. Dougherty DD, Rauch SL. Psychiatric neuroimaging research: contemporary strategies. Washington DC: American Psychiatric Publishing 2001.
83. Alexander GE. Basal ganglia thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, prefrontal and limbic functions. *Prog Brain Res* 1990; 85: 119-146.
84. Haber SN, Fudge JL. Striational pathways in primates from an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *J Neurosci* 2000; 20: 2369-2382.
85. Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 813-829.
86. Rauch SL. Predictors of fluvoxamine response in contamination related obsessive compulsive disorder: a PET symptom provocation study. *Neuropsychopharmacology* 2001; 27: 782-791.
87. Mufson EJ. Some observations on the course and composition of the cingulum bundle in the rhesus monkey *J Comp Neurol* 1984; 225: 31-43.

88. Zald DH, Kim SW. Anatomy and function of the orbital frontal cortex, neurocircuitry and obsessive compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; 8:125-138.
89. Schadev P, Walker A. Bilateral orbitomedial leucotomy for obsessive compulsive disorder: a single case study using positron emission tomography. *Aust NZ J Psychiatry* 2001; 35: 684-690.
90. Nuttin B. Electrical stimulation in anterior limb of internal capsules in patients with obsessive compulsive disorder. *Lancet* 1999; 354: 1526.
91. Mori S et al. *MRI Atlas of Human White Matter*. Ed. Edelvier. Baltimore 2005.
92. Rovaris M, Agosta F, Pagani E, Filippi M. Difusión tensor MR imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2009; 19: 37-43.
93. Ciccarelli O, Catani M. Difusión based tractography in neurological disorders: concepts, applications and future developments. *Lancet Neurol* 2008; 7: 715-727.
94. Mukheerjee P, Berman J, Chung S. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008; 29: 632-641.
95. Berrios GE. The origins of psychosurgery: Shaw, Burckhardt and Moniz. *Hist Psychiatr* 1997; 8:61-81.
96. Jasper HH. A historical perspective: the rise and fall of prefrontal lobotomy. *Adv Neurolog* 1995; 66: 97-154.
97. Herner T. Treatment of mental disorders with frontal stereotactic thermolesions: a follow-up of 116 cases. *Acta Psychiatr Scand* 1961; 58 (suppl. 36): 1-140.
98. Valenstein ES. The prefrontal area and psychosurgery. *Prog Brain Res*. 1990; 85: 539-553.
99. Greenberg BD, Rauch SL, Haber SN. Invasive Circuitry Based Neurotherapeutics: Stereotactic Ablation and Deep

Brain Stimulation for OCD. *Neuropsychopharmacology Reviews* 2010; 35: 317-336.

100. Tierney AJ. Moniz and the origins of psychosurgery: a review commemorating the 50<sup>th</sup> anniversary of Moniz's Nobel Prize. *J Hist Neuro-sci* 2000; 9: 22-36.
101. Leksell L, Meyerson BA, Rylander G. Long term results of stereotactic capsulotomy in chronic obsessive-compulsive neurosis. In: Sweet WH, Obrador Alcalde S, Martin Rodriguez JG eds. *Neurosurgical Treatment in Psychiatry, Pain, and Epilepsy Proceedings of the Fourth World Congress of Psychiatric Surgery; 7-10 September 1975, Madrid, Spain*. Baltimore: University Park Press; 1977. p. 287-299.
102. Rasmussen SA, Esen J. Treatment strategies for chronic and refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 13): 9-13.
103. Schadev P. Sixty years of psychosurgery: its present status and its future. *Aust N Z J Psychiatry* 1997; 31: 457-464.
104. Fava M. New approaches to the treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 6 (suppl. 1): 26-32.
105. Abosch A, Cosgrove GR. Biological basis for the surgical treatment of depression. *Neurosurg Focus* 2008; 25.
106. Laitinen LV. Psychosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001; 76: 239-242.
107. Cohen RA, Kaplan RF. Impairments of attention after cingulotomy. *Neurology* 1999; 53: 819-824.
108. Kullberg G. Differences in effects of capsulotomy and cingulotomy. In Sweet WH, Obrador S eds. *Neurosurgical Treatment in Psychiatry, Pain and Epilepsy. Proceedings of the Fourth World Congress of Psychiatric Surgery; 7-10*

September 1975, Madrid, Spain. Baltimore: University Park Press; 1977. p. 208-301.

109. Bridges PK, Barlett JR, Hale AS, Poyton AM, Malizia AL, Hodgkiss AD. Psychosurgery: stereotactic subcaudate tractotomy. An indispensable treatment. *Br J Psychiatry* 1994; 165: 599-611; discussion: 612-693.
110. Woerdeman PA, Willems P, Noordmans HJ, Berkelbach van der Sprenkel JW, van Rijen PC. Frameless stereotactic tractotomy for intractable obsessive-compulsive disorder. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148: 633-637.
111. Kelly D, Richardson A, Mitchell-Heggs N, Greenup J, Che C, Hafner RJ. Stereotactic limbic leucotomy: a preliminary report on forty patients. *Br J Psychiatry*. 1973; 123: 141-148.
112. Cho DY, Lee WY, Chen CC. Limbic leucotomy for intractable major affective disorders: a 7 year follow-up study using nine comprehensive psychiatric test evaluations. *J Clin Neurosci* 2008; 15: 138-142.
113. Montoya A, Weiss AP, Price BH et al. Magnetic resonance maging guided stereotactic limbic leucotomy for intractable psychiatric disorders. *Neurosurgery* 2002; 50: 1043-1052.
114. Kiloh LG, Gye RS, Rushworth RG, Bell DS, White RT. Stereotactic amygdalotomy for aggressive behavior. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 1974; 37: 437-444.
115. Mpakopoulou M, Gatos H, Brotis A. Stereotactic amygdalotomy in the management of severe aggressive behavioral disorders. *Neurosurg Focus* 2008; 25.
116. Schvarctz JR, Driollet R, Rios E, Beti O. Stereotactic hypothalamotomy for behaviour disorders. *J Neurol, Neurosurg Psychiatr* 1972; 35: 356-359.
117. Arjona VE. Stereotactic hypothalamotomy in erethic children. *Acta Neurochir (Wien)*. 1974; Suppl 21: 185-191.

118. Mindus P, Meyerson BA. In: Schmideck HH, Sweet WH editors. Operative neurosurgical techniques. Indications, methods and results. 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p. 1443-1454.
119. Ballantine JR, Bouckoms AJ, Thomas EK, Giriunas IE. Treatment of psychiatric illness by stereotactic cingulotomy. *Biol Psychiatry* 1987; 22: 807-819.
120. Kim MC, Lee TK, Choi CR. Review of long term results of stereotactic psychosurgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2002; 42: 365-371.
121. Kim CH, Chang JW, Koo MS, Kim JW, Suh HS, Park IH et al. Anterior cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 7: 283-290.
122. Dougherty DD, Baer L, Cosgrove GR, Cassem EH, Price BH, Nierenberg AA et al. Prospective long-term follow-up of 44 patients who received cingulotomy for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 269-275.
123. Cecconi JP, Lopes AC, Duran FL, Santos LC, Hoexter MQ, Gentil AF et al. Ventral Capsulotomy for treatment of resistant obsessive-compulsive disorder: a structural MRI pilot prospective study. *Neurosci Lett* 2008; 447: 138-142.
124. Ruck C, Karlsson A, Steele JD, Edman G, Meyerson BA, Ericsson K et al. Capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: long term follow-up of 25 patients. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 914-921.
125. Knight G. Further observations from an experience of 660 cases of stereotactic tractotomy. *Postgrad Med J* 1973; 49: 845-854.

126. Duffau H. The anatomo-functional connectivity and tractography. *Neuropsychol.* 2008; 46: 27-34.
127. Verma R. DTI and tractography. *Radiology* 2007; 245: 367.
128. Greenberg BD, Rezaei AR. Education and neuromodulation for psychiatric disorders: a perspective for practitioners. *Neurosurgery* 2000; 59 (4): 717-719.
129. Rezaei AR, Greenberg BD. Psychosurgery: avoiding an ethical redux while advancing a therapeutic future. *Neurosurgery* 2006; 59: 713-716.
130. Laitinen LV. Psychosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001; 76: 239-242.
131. Jenike MA. An update on obsessive-compulsive disorder. *Bull Mnninger Clin* 2001; 65: 4-25.
132. Mindus P, Rasmusen SA, Lindquist C. Neurosurgical treatment for refractory obsessive-compulsive disorder: implications for understanding frontal lobe function. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6: 467-477.
133. Hurley RA, Black DN, Stip E, Taber KH. Surgical treatment of mental illness: impact of imaging. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12: 421-424.
134. Binder DK, Iskandar BJ. Modern neurosurgery for psychiatric disorders. *Neurosurgery* 2000; 47: 9-21.
135. Waziri R. Psychosurgery for anxiety and obsessive-compulsive disorders. In Burrows, Noyes, Roth eds. *Handbook of Anxiety: The Treatment of Anxiety*. Amsterdam: Elsevier; 1990. p. 519-535.
136. Heller Ac, Amar AP, Liu CY, Apuzzo ML. Surgery of the mind and mood: a mosaic of issues in time and evolution. *Neurosurgery* 2006; 59: 720-739.

137. Marino R, Cosgrove GR. Neurosurgical treatment of neuropsychiatric illness. *Psychiatr Clin North Am.* 1997; 20: 933-943.
138. Binder DK, Iskandar BJ. Modern neurosurgery for psychiatric disorders. *Neurosurgery* 2000; 47: 9-21.
139. Harat M, Rudas M, Rybakowski J. Psychosurgery: the past and present of ablation procedures. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29 (suppl. 1): 105-122.
140. Gaviria M, Ade B. What functional neurosurgery can offer to psychiatric patients: a neuropsychiatric perspective. *Editorial / Surgical Neurology* 2009; 71: 337-343.
141. Mendelshon D; Bernstein M. Neurosurgeon's perspective on psychosurgery: a qualitative study of one center. *J. Neurosurg. Dic.* 2010; 113: 1212-1218.