

Revisiones

El núcleo subtalámico y su potencial utilidad como blanco de estimulación cerebral profunda en trastorno obsesivo-compulsivo.

Subthalamic nucleus potentiality as a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder



FABIÁN CREMASCHI, MD
NEUROCIRUJANO

AUTORES:

***FABIÁN CREMASCHI, MD; *LUCAS SERRANO, MD**

Área de Neurología Clínica y Quirúrgica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

*Contribuyeron igualmente a este trabajo

E-mail: fcremas@infovia.com.ar

Resumen

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) representa una patología neuropsiquiátrica en la cual, la existencia de un grupo de pacientes con síntomas severos y refractarios a la actual terapia farmacológica y psicológica, motiva la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas. En este contexto, la neuroestimulación quirúrgica del núcleo subtalámico (NST), una estructura de fundamental importancia en el control de los circuitos fronto-estriatales de procesamiento motor y límbico, vinculada a la fisiopatología del TOC, ha sido postulada como un tratamiento prometedor para dichos pacientes. Es por ello que el objetivo de la presente revisión se centra en presentar la evidencia clínica actual relacionada a la efectividad de la neuroestimulación en NST para control de síntomas de TOC, así como plantear las controversias existentes en cuanto a posibles eventos adversos psiquiátricos que deberán ser cuidadosamente evaluados en los futuros estudios que se realicen al respecto.

Palabras clave: Trastorno obsesivo compulsivo; núcleo subtalámico; neuroestimulación

Recibido: Octubre 2011

Aceptado: Noviembre 2011

Abstract.

The obsessive-compulsive disorder (OCD) represents a neuropsychiatric disease, in which the existence of a certain number of patients with severe symptoms and resistant to the conventional pharmacological and psychological approach motivates the search of alternative therapies. In this regard, surgical subthalamic nucleus (STN) stimulation has been postulated as a possible treatment for these patients, given the fundamental role of this structure in limbic-motor integration within the fronto-striatal pathways and its relationship with OCD pathophysiology. Therefore, the aim of the present article is to present the updated clinical evidence related to STN-stimulation efficacy, as well as to raise the issue about the possible adverse psychiatric events that should be carefully assessed in further studies.

Key words: Obsessive-compulsive disorder; subthalamic nucleus; deep brain stimulation

Introducción.

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) constituye una patología neuropsiquiátrica caracterizada por la aparición de ideas intrusas, de tipo egodistónicas, en la mente del paciente. Esta situación lleva a un estado de angustia que obliga al sujeto a desarrollar conductas compulsivas en una forma casi obligada con el objeto de suprimir estos niveles de ansiedad que tales ideas obsesivas producen.

El tratamiento convencional incluyendo abordajes neuropsicológicos cognitivo-conductuales con exposición y prevención de rituales, así como el tratamiento farmacológico con inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (IRSS) han sido demostrados como eficaces medidas terapéuticas para el control de la sintomatología del TOC en estudios meta-analíticos (1, 2).

Sin embargo, entre un 25 a 40% de los pacientes presentan una evolución refractaria en el curso de la enfermedad y responden pobremente a las estrategias de tratamiento previamente mencionadas (3).

Asimismo la respuesta a la terapia farmacológica es en muchos casos parcial y hasta un tercio de los pacientes

que reciben dosis adecuadas de IRSS no obtienen importantes beneficios en el largo plazo (4). En relación a las terapias cognitivo-conductuales, se ha observado una importante eficacia en la reducción de síntomas con resultados inclusive mayores que con monoterapia con IRSS. Sin embargo, muchos pacientes se rehúsan a realizar este tipo de terapias y otros nunca llegan a completar la totalidad del tratamiento (5).

El desarrollo y perfeccionamiento de modernas técnicas de neuroimagen, tales como RMN funcional, PET y SPECT han permitido realizar importantes avances en la identificación de estructuras cerebrales específicas que estarían involucradas en la génesis de esta patología (6-9). En este respecto, existe evidencia de un circuito de hiperactivación córtico subcortical como probable origen del TOC que incluye las conexiones entre la Corteza Orbitofrontal, el estriado ventral, el núcleo caudado y putámen, núcleo subtalámico, globo pálido ventral y núcleo dorsomedial del tálamo (10-14). Por consiguiente, esta descripción ha favorecido la aparición de propuestas neuroquirúrgicas como alternativa para pacientes seleccionados (10).

Dentro de las estrategias neuroquirúrgicas existen modernas técnicas ablativas así como técnicas de estimulación cerebral profunda o "Deep Brain Stimulation" (DBS). Dentro de las primeras figuran la capsulotomía anterior, cingulotomía anterior, tractotomía subcaudada y leucotomía límbica. Todas ellas, si bien se han perfeccionado al punto de ser mínimamente lesivas, siguen presentando la inconveniencia de su irreversibilidad. Por el contrario, las técnicas de DBS brindan la posibilidad de modular la actividad de las estructuras cerebrales sin lesionarlas irreversiblemente. Resultados prometedores se han obtenido en la estimulación cerebral profunda del complejo cápsula interna ventral/estriado ventral (15), cápsula interna anterior (16) y caudado ventral (17). Asimismo, una creciente evidencia indica que la estimulación bilateral del núcleo subtalámico, un blanco habitualmente utilizado en enfermedad de Parkinson (18-23), podría también involucrarse con importantes mejorías en la sintomatología obsesivo-compulsiva (24-29). De esta manera, un creciente interés se ha puesto de manifiesto en el análisis de la posibilidad de neuromodulación del NST como una propuesta viable para tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo.

Anatomía y conexiones del núcleo subtalámico.

El núcleo subtalámico constituye una estructura nerviosa de los ganglios de la que presenta relaciones anatómicas con diversas estructuras nerviosas que permiten ubicarla topográficamente, imitando anterolateralmente por la cápsula interna, fibras que separan a este núcleo del globo pálido. Rostromedialmente, el núcleo subtalámico linda con el campo de Forel y el area posterolateral hipotalámica. Posteromedialmente se encuentra próximo al núcleo rojo y sus límites ventrales son los pedúnculos cerebrales y la substantia nigra (ventrolateralmente). Dorsalmente, el núcleo subtalámico es limitado por una porción del fascículo lenticular y la zona incierta, la cual separa a este núcleo del tálamo ventral (30-35). (Figura 1)

El volumen aproximado del NST es de 240 mm³ (36) y recibe irrigación a través de ramas perforantes de la arte-

ria coroidea anterior, arteria comunicante posterior y arterias coroideas posteromediales (37).

El NST presenta una amplia red de aferencias y eferencias con importantes estructuras o áreas encefálicas) (Figura 2). Las aferencias más importantes corticales de este núcleo provienen de la corteza motora primaria, área motora suplementaria y área premotora. Estas aferencias ingresan predominantemente a nivel dorsal en el NST y vinculan a esta estructura con los circuitos motores de los ganglios basales (38-40). Las estructuras prelímbicas orbitales y mediales de la corteza prefrontal proyectan hacia la porción medial del NST y constituyen las principales aferencias vinculadas a los circuitos límbicos en los que este núcleo participa (41). Asimismo, el NST recibe aferencias del cíngulo anterior, cortezas somatosensoriales e insulares (42-52). Todas estas aferencias liberan glutamato sobre neuronas subtalámicas como principal neurotransmisor (53).

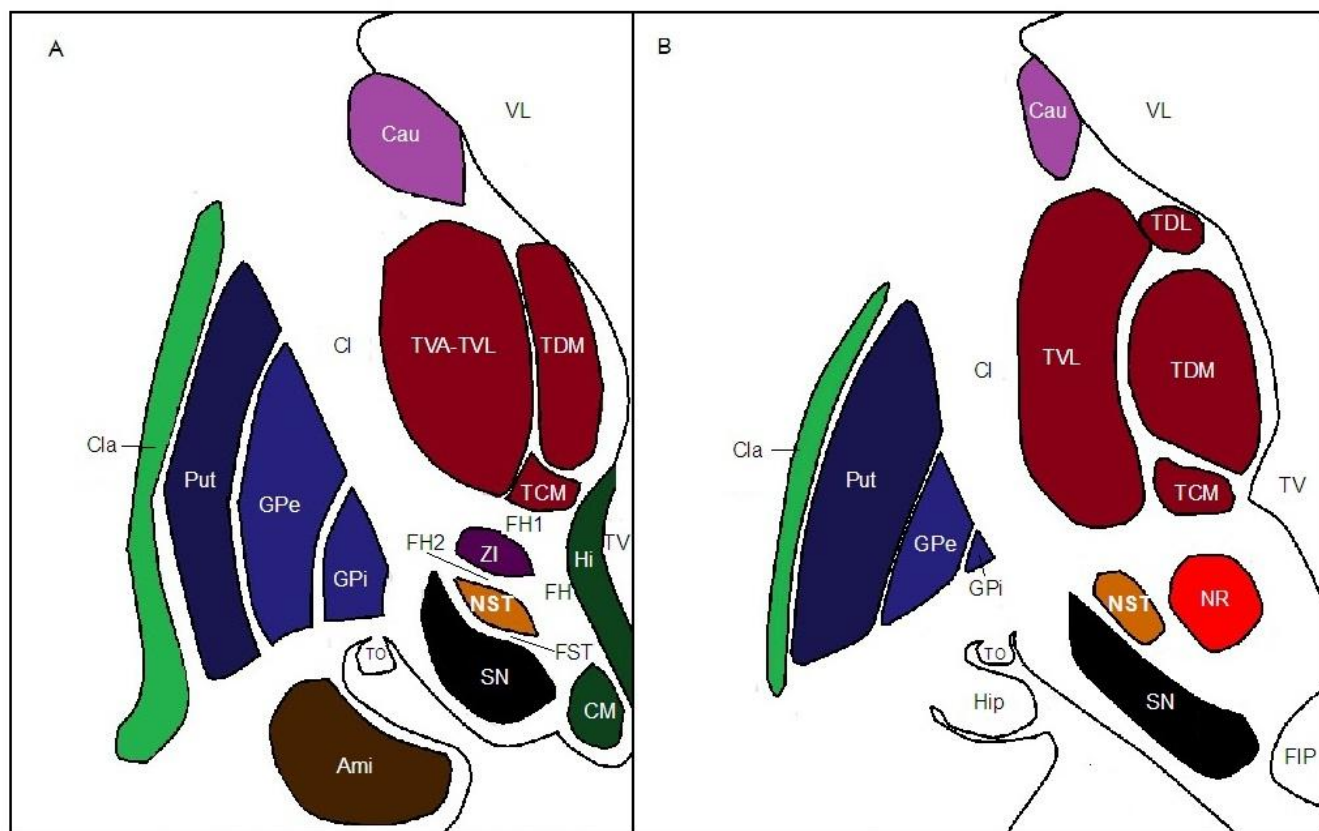


Figura 1. Relaciones anatómicas del núcleo subtalámico (NST). Imágenes de cortes coronales a nivel de cuerpos mamilares (A) y núcleo rojo (B), en las que se detallan las principales estructuras relacionadas topográficamente con el NST. Ami, amígdala; Cau, núcleo caudalado; Cl, capsula interna; Cla, claustró; CM, cuerpos mamilares; FH, campo H de Florel; FH1, campo H1 de Florel; FH2, campo H2 de Florel; FIP, fosa interpeduncular; FST, fascículo subtalámico; GPe, globo pálido externo; GPi, globo pálido interno; Hi, hipotálamo; Hip, hipocampo; NR, núcleo rojo; NST, núcleo subtalámico; Put, putámen; SN, sustancia nigra; TCM, núcleo centromediano del tálamo; TDL, tálamo dorsolateral; TDM, núcleo dorsomedial del tálamo; TO, tracto óptico; TV, tercer ventrículo; TVA, núcleo ventral anterior del tálamo; TVL, núcleo ventral lateral del tálamo; VL, ventrículo lateral; ZI, zona incierta.

Adicionalmente, estructuras subcorticales, tales como el globo pálido externo y los núcleos parafascicular y centromedial del tálamo contribuyen a las aferencias del NST (35,54). Con relación a estructuras del tronco encefálico, caben destacar las proyecciones directas y a través del fascículo procencefálico medial de la substantia nigra pars compacta con liberación de dopamina en el NST (55-57), además de las aferencias colinérgicas provenientes del núcleo pedunculo pontino y tegmental laterodorsal (58,59) y las serotoninérgicas enviadas al NST por el núcleo dorsal del raphe (49).

En cuanto a las eferencias del NST, sin duda las de mayor relevancia son las glutamatérgicas dirigidas a ambos segmentos del globo pálido (GP externo y complejo GP interno/núcleo entopeduncular) (Smith et al, 1990b; Parent and Hazrati, 1995; Feger et al, 1997). Por otro lado, el NST envía proyecciones a ambas porciones de la substantia nigra (SN pars compacta y reticulata) (35,41,60), núcleo caudado y putámen (61), núcleo pedunculo pontino y area tegmental (35,60).

Efectos de estimulación del NST sobre sintomatología obsesivo-compulsiva.

Como hemos descrito anteriormente, la hiperactivación de diversas partes del circuito orbito-fronto-estriato-tálamo-cortical ha sido vinculada al desarrollo del trastorno obsesivo-compulsivo y los tratamientos de estimulación han sido destinados hacia estructuras de este circuito.

La compleja red de aferencias y eferencias descrita que involucra al NST con distintas estructuras límbicas, asociativas y motoras, ha permitido postular a este núcleo como un importante centro de integración de funciones motoras, cognitivas y conductuales (62).

Por otro lado, no sólo el NST constituye un importante centro de integración multimodal, sino que se sugiere como uno de los centros de control principal de los circuitos fronto estriales de procesamiento motor y límbico (62,63).

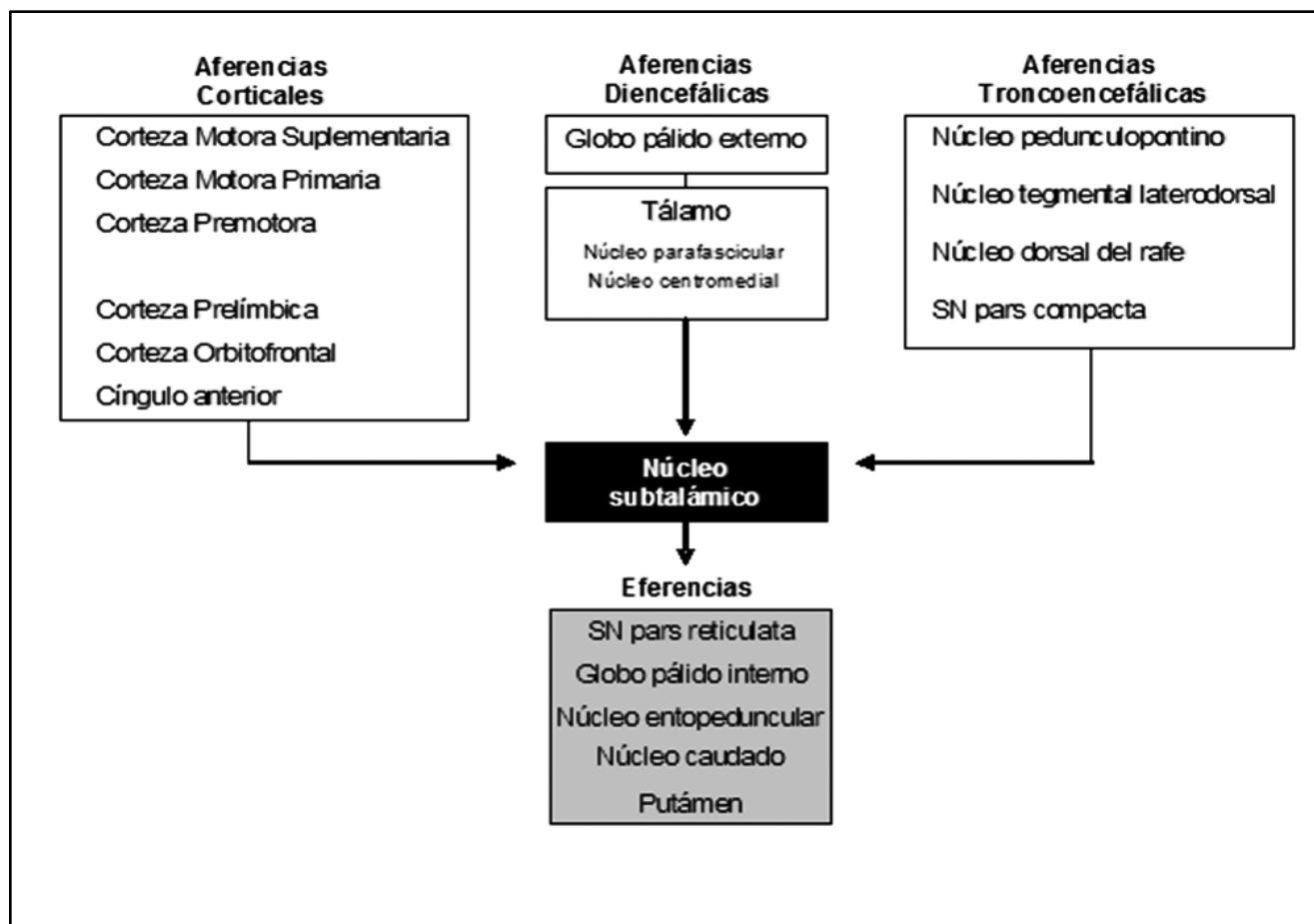


Figura 2. Principales aferencias y eferencias del NST. Véase descripción en el texto.

Por este motivo no resulta extraño que se presente la estimulación del NST como un posible blanco eficaz para tratamiento de TOC, ya que diversos estudios realizados en humanos han proporcionado evidencia acerca de la participación de esta estructura en conductas obsesivo-compulsivas (Tabla 1).

Uno de los primeros trabajos referidos a la mejoría en sintomatología obsesivo-compulsiva tras estimulación bilateral del NST fue reportado en un estudio que incluyó 15 pacientes con enfermedad de Parkinson. Estos pacientes, además de presentar una significativa mejoría en sus síntomas motores tras la estimulación bilateral del NST, obtuvieron un moderado beneficio en síntomas obsesivo-compulsivos, sin evidenciar ningún detrimento psicológico en tres meses de seguimiento (24).

Posteriormente, un reporte de Mallet et al refirió una remisión completa de conductas compulsivas y una mejoría sintomática obsesivo-compulsiva del 58% en la evaluación por medio de la escala Yale-Brown en dos pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson y severo TOC, luego del tratamiento con estimulación subtalámica bilateral de alta frecuencia (25).

Nuevos reportes de casos de mejoría en comportamiento obsesivo-compulsivo siguieron apareciendo en estudios realizados en pacientes cuya indicación de neuroestimulación subtalámica se había realizado por

su enfermedad de Parkinson Fontaine et al reportaron su experiencia en un caso de un hombre de 49 años de edad con diagnóstico de trastorno obsesivo-compulsivo de 16 años de evolución y enfermedad de Parkinson de inicio temprano de 13 años de evolución. La estimulación bilateral del núcleo subtalámico a alta frecuencia permitió una significativa mejoría de los síntomas motores y obsesivo-compulsivos en el plazo de seguimiento de 1 año. Los puntajes pre y post operatorios en la escala de Yale-Brown para evaluación de TOC fueron de 32 y 1 respectivamente, lo cual refleja la importante reducción de la sintomatología obsesivo-compulsiva (26). De la misma manera, Seijo-Zazo et al comunicaron el caso de tres pacientes con enfermedad de Parkinson y TOC que presentaron una mejoría significativa en los síntomas vinculados a ambas patologías, luego de recibir estimulación cerebral profunda bilateral de la porción límbica del núcleo subtalámico (27).

En este contexto, tal vez uno de los mayores aportes en cuanto a la evaluación de la neuroestimulación del NST para tratamiento de TOC fue provisto por un estudio controlado randomizado doble ciego en el que se comparó la estimulación bilateral del núcleo subtalámico en relación a un grupo control con falsa estimulación (28). Los sujetos seleccionados constituían pacientes con una severidad importante en su patología obsesivo-compulsiva, evaluada por altos puntajes en la escala Yale-Brown, bajos puntajes en la Global Assessment

TIPO DE REPORTE	NÚMERO DE PACIENTES	MOTIVO DE INDICACIÓN DE DBS EN NST	REFERENCIA
Serie de casos	15	Enf. de Parkinson	Alegret <i>et al</i> , 2001
Reporte de casos aislados	2	Enf. de Parkinson	Mallet <i>et al</i> , 2002
Reporte de casos aislados	1	Enf. de Parkinson y TOC	Fontaine <i>et al</i> , 2004
Reporte de casos aislados	3	Enf. de Parkinson y TOC	Seijo-Zazo <i>et al</i> , 2007
Estudio controlado randomizado doble ciego	16	TOC	Mallet <i>et al</i> , 2008
Estudio controlado randomizado doble ciego	10	TOC	Le Jeune <i>et al</i> , 2010
Serie de casos	24	Enf. de Parkinson	Pallanti <i>et al</i> , 2010

Tabla 1. Estudios reportados en seres humanos de estimulación de NST y efectos producidos sobre conductas obsesivo-compulsivas.

Functioning Scale y altos puntajes en la Clinical Global Impression Scale. Los candidatos presentaban una clara refractariedad a diversos tratamientos farmacológicos y cognitivo-conductuales, así como la ausencia de comorbilidades.

Los puntajes en la escala Yale-Brown de severidad de síntomas obsesivo-compulsivos fueron significativamente menores en los pacientes implantados bilateralmente en el núcleo subtalámico durante la fase "On" de estimulación en contraste con la fase "Off". Los candidatos presentaban una clara refractariedad a diversos tratamientos farmacológicos y cognitivo-conductuales, así como la ausencia de comorbilidades.

Los puntajes en la escala Yale-Brown de severidad de síntomas obsesivo-compulsivos fueron significativamente menores en los pacientes implantados con neuroestimuladores bilateralmente en el núcleo subtalámico durante la fase "On" de estimulación en contraste con la fase "Off". Asimismo, los puntajes en la Global Assessment Functioning Scale se incrementaron significativamente con la estimulación activa en comparación con la estimulación facticia, demostrando un mejor desenvolvimiento funcional de los pacientes producido por el tratamiento. De la misma manera, una mejoría en la sintomatología fue observada por una reducción en los puntajes de la Clinical Global Impression Scale en el grupo estimulado activamente en relación al grupo control en fase de estimulación "Off".

Por otro lado, no se observaron incrementos estadísticamente significativos en las mediciones de niveles de ansiedad, depresión o discapacidad directamente derivados de la estimulación del núcleo subtalámico, si bien se constató una discreta hipomanía probablemente vinculada a la estimulación de esta estructura, efecto ya reportado en otros estudios de estimulación subtalámica en pacientes con enfermedad de Parkinson (62). Los autores indican una frecuencia de infección y hemorragia intracerebral no superiores a las reportadas en trabajos de estimulación del núcleo subtalámico en pacientes con enfermedad de Parkinson (64,65).

En virtud de estos resultados es importante conocer el posible sustrato anatómico-fisiológico de los efectos de la estimulación del núcleo subtalámico en pacientes con TOC. Con este objetivo, Le Jeune et al realizaron un

estudio controlado randomizado doble ciego donde se incluían 10 pacientes con diagnóstico de TOC que recibieron tratamiento de estimulación bilateral del núcleo subtalámico y a los cuales se les realizó a una medición de metabolismo de distintas estructuras cerebrales por medio de la utilización del trazador 18-fluor-desoxiglucosa en imágenes de PET (29). Para los 10 pacientes con TOC, los puntajes en la escala Yale-Brown para evaluación de conductas obsesivo-compulsivas tuvieron una media de 31 (con un rango de 18 a 36) en la fase de estimulación "Off" y una media de 19 (con un rango de 0 a 30) en la fase "On" de estimulación.

Durante la fase "Off", los pacientes evidenciaron un marcado hipermetabolismo en el giro frontal superior y medio derecho, lóbulo parietal derecho, giro postcentral y putamen bilateral en comparación con sujetos sanos. También se observó una significativa reducción en la actividad metabólica del cíngulo izquierdo y el giro frontal medio izquierdo en la fase de estimulación "On" en comparación con la fase "Off".

De la misma manera, la mejoría sintomática evaluada por la escala Yale-Brown correlacionó positivamente con la reducción en el metabolismo de la corteza orbitofrontal y prefrontal medial durante la fase "On" de neuroestimulación. Esto sugiere que la estimulación bilateral del núcleo subtalámico y sus efectos en la reducción de la sintomatología obsesivo-compulsiva se vincularían con una subsecuente reducción del estado de hiperactivación de la corteza prefrontal.

Sin embargo, en el marco de estos hallazgos optimistas en cuanto al tratamiento de pacientes con TOC por medio de estimulación de NST, cabe resaltar que un estudio relativamente reciente ha establecido algunos interrogantes al respecto, si bien los resultados parten de hallazgos en pacientes con enfermedad de Parkinson. En dicho trabajo, se observó la aparición de conductas motoras estereotipadas equiparables en alguna forma a comportamientos compulsivos en un 20.8% de un total de 24 sujetos sometidos a neuroestimulación de núcleo subtalámico para tratamiento de su enfermedad de Parkinson (66).

En experimentos llevados a cabo en modelos animales de TOC se observó que la neuroestimulación de alta frecuencia del NST reduce las conductas compulsivas en

ratas, evaluándolas en un modelo no operante de conducta simil-compulsiva; y este efecto fue similar al producido por la inyección intracraneal del agonista gabaérgico muscimol (67). Igualmente, la estimulación de alta frecuencia del NST produce una reducción de conductas compulsivas en ratas sometidas a pruebas operantes para evaluación de este tipo de conductas (68).

Posibles efectos adversos psiquiátricos producidos por la estimulación bilateral del NST

Si bien no es el único efecto adverso posible, una de las controversias más importantes vinculada con la neuroestimulación bilateral del núcleo subtalámico se relaciona con la posibilidad de incrementar el riesgo de depresión y suicidio. La evidencia aportada por trabajos realizados en pacientes con enfermedad de Parkinson, enfermedad para la cual existe mayor experiencia en neuroestimulación subtalámica, sugiere esta posibilidad. Algunos estudios reportan que, si bien la mejoría en la sintomatología motora dada por el tratamiento estimulador mejora el estado depresivo de los pacientes durante los primeros meses, a mayor media de valores de voltajes bilaterales subtalámicos existiría una posibilidad de más severos síntomas depresivos a largo plazo (69). Otro trabajo describe tres casos de depresión en pacientes con enfermedad de Parkinson (uno de ellos con intento de suicidio), luego de recibir estimulación bilateral subtalámica (70).

Con respecto a los efectos adversos del posible tratamiento, podría considerarse que la evidencia más importante ha sido provista por un estudio retrospectivo multicéntrico internacional que reunió información de 5311 pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con estimulación subtalámica bilateral (71). En estos pacientes el porcentaje de suicidio fue del 0.45% y de intentos suicidas del 0.9%. Acorde a datos de la OMS, la frecuencia de suicidio en el primer año post-operatorio fue del 0.26%, siendo significativamente superior a la esperada por edad, sexo y país en pacientes no operados, y permanecía superior para el cuarto año postoperatorio (0.04%). El estado civil soltero, el inicio a temprana edad de la enfermedad, la depresión postoperatoria e historia previa de medicación por desórdenes de tipo obsesivo-compulsivo fueron encontrados como factores independientes causales de intentos de suicidio en un análisis posterior. En los casos

de suicidio consumado, la depresión postoperatoria continuó siendo un factor independiente asociado al hecho. A la vista de estos resultados queda en evidencia que son necesarios una evaluación y seguimiento multidisciplinario de los pacientes sometidos a estimulación subtalámica con el objeto de prevenir esta eventualidad. Otros autores, analizando retrospectivamente tres casos de pacientes con enfermedad de Parkinson sometidos a estimulación subtalámica que cometieron suicidio posteriormente, sugieren que algún tipo de conductas impulsivas habrían subyacido a la consumación del suicidio (72).

Es importante resaltar que este incremento de riesgo de suicidio luego de la estimulación bilateral subtalámica proviene únicamente de evidencia en pacientes con enfermedad de Parkinson. En esta patología existe un claro proceso de degeneración de células dopaminérgicas (71). Por el contrario, el TOC se caracteriza por una disfunción de vías dopaminérgicas, sin evidenciar un proceso degenerativo de las mismas. Por consiguiente, el riesgo de suicidio es difícilmente extrapolable entre ambas patologías. En el estudio conducido por Mallet et al descrito anteriormente y desarrollado únicamente en pacientes con TOC no se evidenció alteraciones de tipo depresivas en el seguimiento de los pacientes, si bien este es descrito sólo hasta los primeros tres meses post-operatorios y será necesario esperar por nuevos datos aportados en el curso del seguimiento estipulado a tres años de estos pacientes. En cualquier caso, el riesgo de suicidio no constituye actualmente una contraindicación de la estimulación subtalámica, sino que remarca la importancia de un seguimiento intensivo multidisciplinario de estos pacientes.

Conclusiones.

Podemos observar, a través de la evidencia acumulada, que la estimulación bilateral del núcleo subtalámico se plantea como un blanco promisorio para tratamiento de trastorno obsesivo-compulsivo refractario a las terapias convencionales farmacológicas y psicológicas cognitivo-conductuales. Apoya esta hipótesis el demostrado rol del NST en integración de aferencias límbicas y motoras, así como su función central en el control del circuito corticoestriatal demostrado de estar hiperactivado en el trastorno obsesivo-compulsivo. Sin embargo, la compleji-

dad fisiopatológica del TOC (10,73) hace que sea todavía apresurado simplificar la resolución completa de sus síntomas por la inhibición sólo del NST. Es por esto que mayores estudios tanto de tipo clínico, como imagenológicos deberían realizarse en pacientes con diagnóstico exclusivo de TOC, así como investigación básica en modelos animales de experimentación, para clarificar temas concernientes a la eficacia, criterios de indicación, riesgos y posibles efectos adversos psiquiátricos producidos por esta intervención terapéutica.

Agradecimientos.

A Luis Savastano, Pablo Sosa y Cynthia Di Carantonio, de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo por sus sugerencias.

Referencias.

1. Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, et al Behavioral versus pharmacological treatments of obsessive compulsive disorder: a metaanalysis. *Psychopharmacology Berl* (1998) 136: 205–216.
2. Eddy KT, Dutra L, Bradley R, Westen D. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy and pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Clin Psychol Rev* (2004) 24: 1011–1030
3. Pallanti S, Quercioli L. Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: methodological issues, operational definitions and therapeutic lines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:400-412
4. Mancebo MC, Eisen JL, Pinto A, et al The Brown longitudinal obsessive compulsive study: treatments received and patient impressions of improvement. *J Clin Psychiatry* (2006) 67: 1713–1720.
5. Foa EB, Liebowitz MR, Kozak MJ, et al Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* (2005) 162: 151–161.
6. Rotge JY, Guehl D, Dilharreguy B, et al Provocation of obsessive-compulsive symptoms: a quantitative voxel-based meta-analysis of functional neuroimaging studies. *J Psychiatry Neurosci*. (2008) 33(5):405-12.
7. Moresco RM, Pietra L, Henin M, et al Fluvoxamine treatment and D2 receptors: a pet study on OCD drug-naïve patients. *Neuropsychopharmacology*. (2007) 32(1):197-205.
8. van der Wee NJ, Stevens H, Hardeman JA, et al Enhanced dopamine transporter density in psychotropic-naïve patients with obsessive-compulsive disorder shown by [¹²³I]beta-CIT SPECT. *Am J Psychiatry*. (2004) 161(12):2201-6.
9. Saxena S, Gorbis E, O'Neill J, et al Rapid effects of brief intensive cognitive-behavioral therapy on brain glucose metabolism in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. (2009) 14(2):197-205.
10. Lipsman N, Neimat JS, Lozano AM. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: the search for a valid target. *Neurosurgery*. (2007) 61(1):1-11; discussion 11-3. Review.
11. Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* (1998) 173(35):26–38.
12. Mirza Y, O'Neill J, Smith EA, et al Increased medial thalamic creatine-phosphocreatine found by proton magnetic resonance spectroscopy in children with obsessive-compulsive disorder versus major depression and healthy controls. *J Child Neurol*. (2006) 21(2):106-11.
13. Perani D, Colombo C, Bressi S, et al. [18F]FDG PET study in obsessive-compulsive disorder. A clinical/metabolic correlation study after treatment. *Br J Psychiatry*. 1995 Feb;166(2):244-50.
14. Huyser C, Veltman DJ, de Haan E, Boer F. Paediatric obsessive-compulsive disorder, a neurodevelopmental disorder? Evidence from neuroimaging. *Neurosci Biobehav Rev*. (2009) 33(6):818-30.
15. Greenberg BD, Gabriels LA, Malone DA Jr, et al Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Mol Psychiatry*. (2010) 15(1):64-79.
16. Abelson JL, Curtis GC, Sagher O, Albuher RC, Harrigan M, Taylor SF. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* (2005) 57: 510–516.
17. Aouizerate B, Cuny E, Martin-Guehl C, et al. Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. Case report. *J Neurosurg*. (2004) 101(4):682-6.
18. Lyons KE, Pahwa R. Long-term benefits in quality of life provided by bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease. *J Neurosurg*. (2005) 103(2):252-5.
19. Houeto JL, Welter ML, Bejjani PB, et al Subthalamic stimulation in Parkinson disease: intraoperative predictive factors. *Arch Neurol*. (2003) 60(5):690-4.
20. Komotar RJ, Starke RM, Connolly ES, Goodman RR. Pallidal vs subthalamic deep brain stimulation for Parkinson disease. *Neurosurgery*. (2010) 67(4):N25-7.
21. Muniz AM, Liu W, Liu H, Lyons KE, Pahwa R, Nobre FF, Nadal J. Assessment of the effects of subthalamic stimulation in Parkinson disease patients by artificial neural network. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009;2009:5673-6.
22. Kelly VE, Israel SM, Samii A, et al Assessing the effects of subthalamic nucleus stimulation on gait and mobility in people with Parkinson disease. *Disabil Rehabil*. (2010) 32(11):929-36.
23. Umemura A, Oka Y, Okita K, et al Subthalamic nucleus stimulation for Parkinson disease with severe medication-induced hallucinations or delusions. *J Neurosurg*. (2011) DOI: 10.3171/2011.2.JNS101261.
24. Alegret M, Junqué C, Valldeoriola F, et al Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. *Arch Neurol*. (2001) 58(8):1223-7. Comment in: *Arch Neurol*. (2001) 58(8):1205-6.
25. Mallet L, Mesnage V, Houeto JL, et al Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *Lancet*. (2002) 360 (9342):1302-4.
26. Fontaine D, Mattei V, Borg M, et al. Effect of subthalamic nucleus stimulation on obsessive-compulsive disorder in a patient with Parkinson disease. Case report. *J Neurosurg*. (2004) 100(6):1084-6.
27. Seijo-Zazo E, Seijo-Fernández F, Fernández-González F, et al [A proposed new target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder]. [Article in Spanish] *Rev Neurol*. (2007) 45(7):424-8.
28. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, et al STOC Study Group. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med*. (2008) 359(20):2121-34. Erratum in: *N Engl J Med*. (2009) 361(10):1027. Comment in: *N Engl J Med*. (2009) 360(9):931; author reply 932. *N Engl J Med*. (2009) 360(9):931-2.
29. Le Jeune F, Vérin M, N'Diaye K, et al French Stimulation dans le trouble obsessionnel compulsif (STOC) study group. Decrease of prefrontal metabolism after subthalamic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a positron emission tomography study. *Biol Psychiatry*. (2010) 68(11):1016-22.
30. Schaltenbrand G, Wahren W. Atlas for stereotaxy of the human brain. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 1977.
31. Yelnik J, Percheron G. Subthalamic neurons in primates: a quantitative and comparative analysis. *Neuroscience* (1979) 4: 1717–43.
32. Williams PL, Warwick R. The ventral thalamus or subthalamus. In: Williams PL, Warwick R, editors. *Gray's anatomy*. 36th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone (1980) 963–5.
33. Chang HT, Kita H, Kitai ST. The fine structure of the rat subthalamic nucleus: an electron microscopic study. *J Comp Neurol* (1983) 221: 113–23.
34. Kita H, Chang HT, Kitai ST. The morphology of intracellularly labeled rat subthalamic neurons: a light microscopic analysis. *J Comp Neurol* (1983) 215: 245–57.

35. Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Rev* 1995; 20: 128–54.
36. Hardman CD, Henderson JM, Finkelstein DJ, et al Comparison of the basal ganglia in rats, marmosets, macaques, baboons, and humans: volume and neuronal number for the output, internal relay, and striatal modulating nuclei. *J Comp Neurol* (2002) 445: 238–55.
37. Percheron G. Arterial supply of the thalamus. In: Schaltenbrand G, Walker AE, editors. *Stereotaxy of the human brain. Anatomical, physiological, and clinical applications*. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 1982. p. 218–32.
38. Nambu A, Takada M, Inase M, Tokuno H. Dual somatotopic representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *J Neurosci* 1996; 16: 2671–83.
39. Nambu A, Tokuno H, Inase M, Takada M. Corticosubthalamic input zones from forelimb representations of the dorsal and ventral divisions of the premotor cortex in the macaque monkey: comparison with the input zones from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *Neurosci Lett* 1997; 239: 13–6.
40. Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamic 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res* 2002; 43: 111–7.
41. Groenewegen HJ, Berendse HW. Connections of the subthalamic nucleus with ventral striatopallidal parts of the basal ganglia in the rat. *J Comp Neurol* (1990) 294: 607–22.
42. Kunzle H. Projections from the primary somatosensory cortex to basal ganglia and thalamus in the monkey. *Exp Brain Res* (1977) 30: 481–92.
43. Kunzle H. An autoradiographic analysis of the efferent connections from premotor and adjacent prefrontal regions (areas 6 and 9) in macaca fascicularis. *Brain Behav Evol* (1978) 15:185.
44. Monakow KH, Akert K, Kunzle H. Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey. *Exp Brain Res* (1978) 33: 395–403.
45. Carpenter MB, Carleton SC, Keller JT, Conte P. Connections of the subthalamic nucleus in the monkey. *Brain Res* (1981) 224: 1–29.
46. Kitai ST, Deniau JM. Cortical inputs to the subthalamus: intracellular analysis. *Brain Res* (1981) 214: 411–5.
47. Afsharpour S. Topographical projections of the cerebral cortex to the subthalamic nucleus. *J Comp Neurol* (1985) 236: 14–28.
48. Jurgens U. The efferent and afferent connections of the supplementary motor area. *Brain Res* (1984) 300: 63–81.
49. Canteras NS, Shammah-Lagnado SJ, Silva BA, Ricardo JA. Afferent connections of the subthalamic nucleus: a combined retrograde and anterograde horseradish peroxidase study in the rat. *Brain Res* (1990) 513: 43–59.
50. Rivink E, Ottersen OP. Terminals of subthalamonigral fibres are enriched with glutamate-like immunoreactivity: an electron microscopic, immunogold analysis in the cat. *J Chem Neuroanat* 1993; 6: 19–30.
51. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* (1986) 9:357–381.
52. Takada M, Tokuno H, Hamada I, et al Organization of inputs from cingulate motor areas to basal ganglia in macaque monkey. *Eur J Neurosci* (2001) 14: 1633–50.
53. Morizumi T, Nakamura Y, Kitao Y, Kudo M. Ultrastructural analyses of afferent terminals in the subthalamic nucleus of the cat with a combined degeneration and horseradish peroxidase tracing method. *J Comp Neurol* (1987); 265: 159–74.
54. Sugimoto T, Hattori T. Confirmation of thalamosubthalamic projections by electron microscopic autoradiography. *Brain Res* (1983) 267: 335–9.
55. Brown LL, Markman MH, Wolfson LI, et al. A direct role of dopamine in the rat subthalamic nucleus and an adjacent intrapeduncular area. *Science* (1979) 206: 1416–8.
56. Lavoie B, Smith Y, Parent A. Dopaminergic innervation of the basal ganglia in the squirrel monkey as revealed by tyrosine hydroxylase immunohistochemistry. *J Comp Neurol* (1989) 289: 36–52.
57. François C, Savy C, Jan C, et al Dopaminergic innervation of the subthalamic nucleus in the normal state, in MPTP-treated monkeys, and in Parkinson's disease patients. *J Comp Neurol* (2000) 425: 121–9.
58. Jackson A, Crossman AR. Nucleus tegmenti pedunculopontinus: efferent connections with special reference to the basal ganglia, studied in the rat by anterograde and retrograde transport of horseradish peroxidase. *Neuroscience* (1983) 10: 725–65.
59. Lee HJ, Rye DB, Hallanger AE, et al Cholinergic vs. noncholinergic efferents from the mesopontine tegmentum to the extrapyramidal motor system nuclei. *J Comp Neurol* (1988) 275: 469–92.
60. Smith Y, Hazrati LN, Parent A. Efferent projections of the subthalamic nucleus in the squirrel monkey as studied by the PHA-L anterograde tracing method. *J Comp Neurol* (1990) 294: 306–23.
61. Parent A, Smith Y. Organization of efferent projections of the subthalamic nucleus in the squirrel monkey as revealed by retrograde labeling methods. *Brain Res* 1987; 436: 296–310.
62. Mallet L, Schüpbach M, NDiaye K, et al Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. (2007) 104(25):10661-6.
63. Frank MJ, Samanta J, Moustafa AA, Sherman SJ. Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science* (2007) 318:1309-1312.
64. Krack P, Batir A, van Blercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925-1934.
65. Rezaei AR, Kopell BH, Gross RE, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: surgical issues. *Mov Disord* 2006;21:Suppl 14:S197-S218.
66. Pallanti S, Bernardi S, Ragione LM, et al. Complex repetitive behavior: punting after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 Jul;16(6):376-80.
67. Winter C, Mundt A, Jalali R, et al High frequency stimulation and temporary inactivation of the subthalamic nucleus reduce quinpirole-induced compulsive checking behavior in rats. *Exp Neurol*. (2008) 210(1):217-28.
68. Klavir O, Flash S, Winter C, Joel D. High frequency stimulation and pharmacological inactivation of the subthalamic nucleus reduces 'compulsive' lever-pressing in rats. *Exp Neurol*. (2009) 215(1):101-9.
69. Wang X, Chang C, Geng N, et al Long-term effects of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on depression in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. (2009) 15(8):587-91.
70. Doshi PK, Chhaya N, Bhatt MH. Depression leading to attempted suicide after bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord*. (2002) 17(5):1084-5.
71. Voon V, Krack P, Lang AE, et al A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain*. (2008) 131(10):2720-8.
72. Rodrigues AM, Rosas MJ, Gago MF, et al Suicide attempts after subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Eur Neurol*. (2010) 63(3):176-9.
73. van den Heuvel OA, Remijnse PL, Mataix-Cols D, et al The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain*. 2009 132(4):853-68.
74. Feger J, Hassani OK, Mouroux M. The subthalamic nucleus and its connections. New electrophysiological and pharmacological data. *Adv Neurol* (1997) 74: 31–43.