



ABRIR CAPÍTULO 7

ANEXO DE GRÁFICOS

8.- ANEXO DE GRÁFICOS

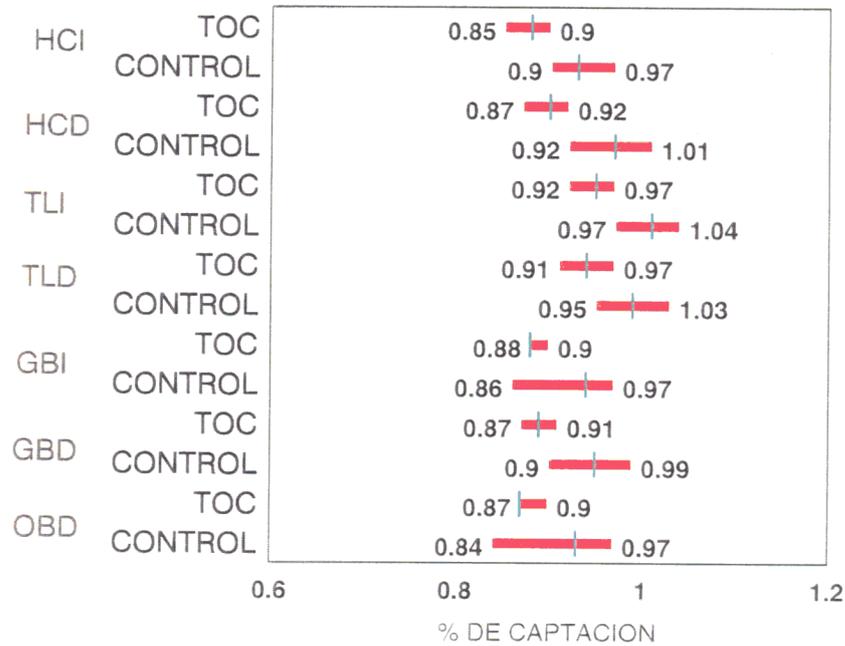


Figura 1. Perfusión media e IC al 95% en diferentes regiones cerebrales de interés en el grupo de pacientes con T.O.C. y en el grupo control.

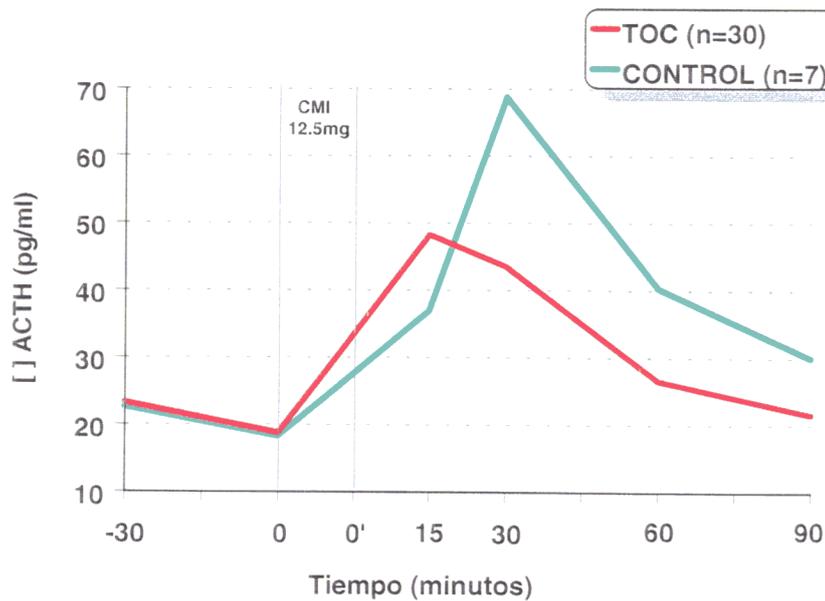


Figura 2. Curvas de respuesta de ACTH, tras la estimulación con CMI (12,5 mg v.i.), en el grupo de pacientes con T.O.C. y en el grupo control. Test de CMI. H.C. San Carlos. Madrid.

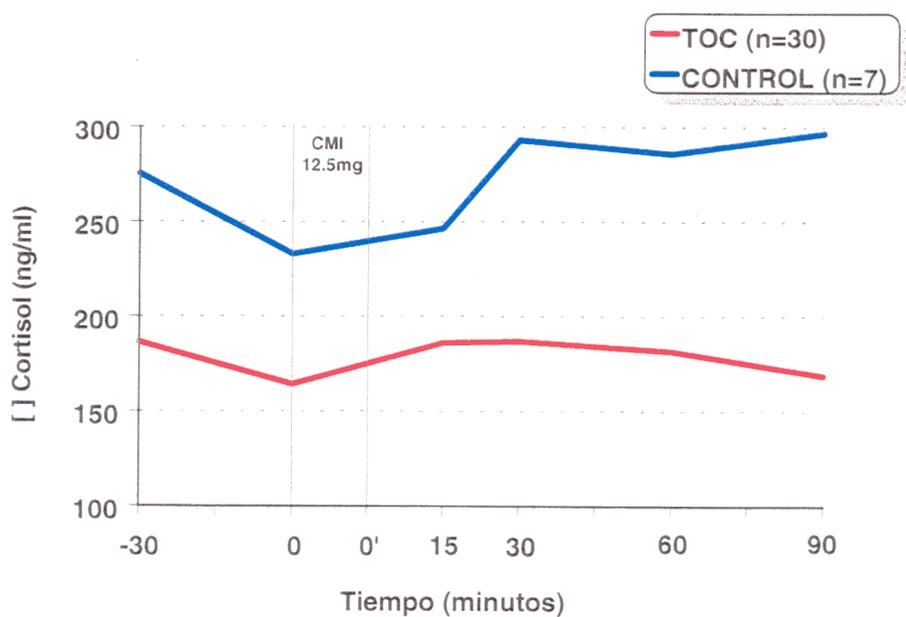


Figura 3. Curvas de respuesta de Cor, tras la estimulación con CMI (12,5 mg v.i.), en el grupo de pacientes con T.O.C. y en el grupo control. Test de CMI. (H.C. San Carlos. Madrid).

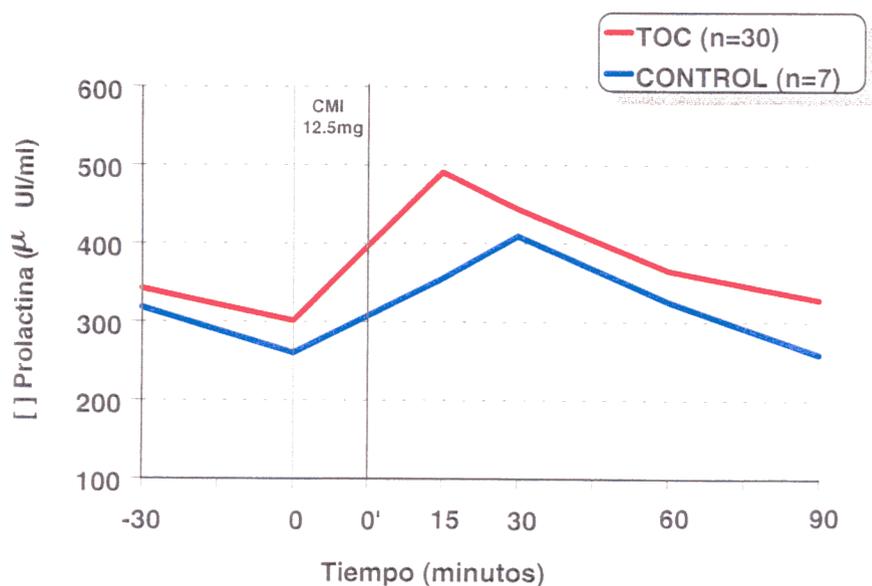


Figura 4. Curvas de respuesta de Prl, tras la estimulación con CMI (12,5 mg v.i.), en el grupo de pacientes con T.O.C. y en el grupo control. Test de CMI. H.C. San Carlos. Madrid.

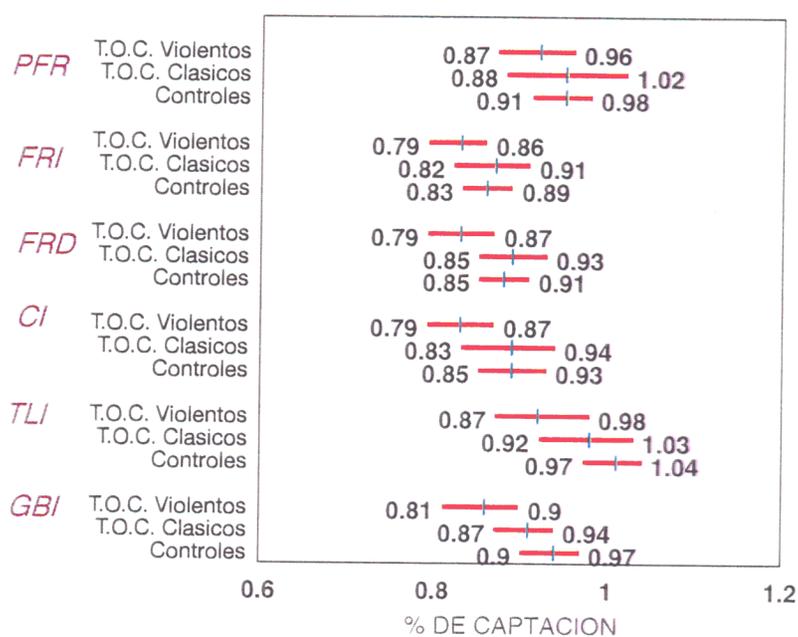


Figura 5. Perfusión media e IC al 95% en diferentes regiones de interés en el grupo de pacientes con T.O.C. que presentaban un predominio de síntomas obsesivos impulsivos/violentos, en aquellos pacientes con síntomas obsesivos clásicos y en el grupo control. H.C. San Carlos. Madrid.

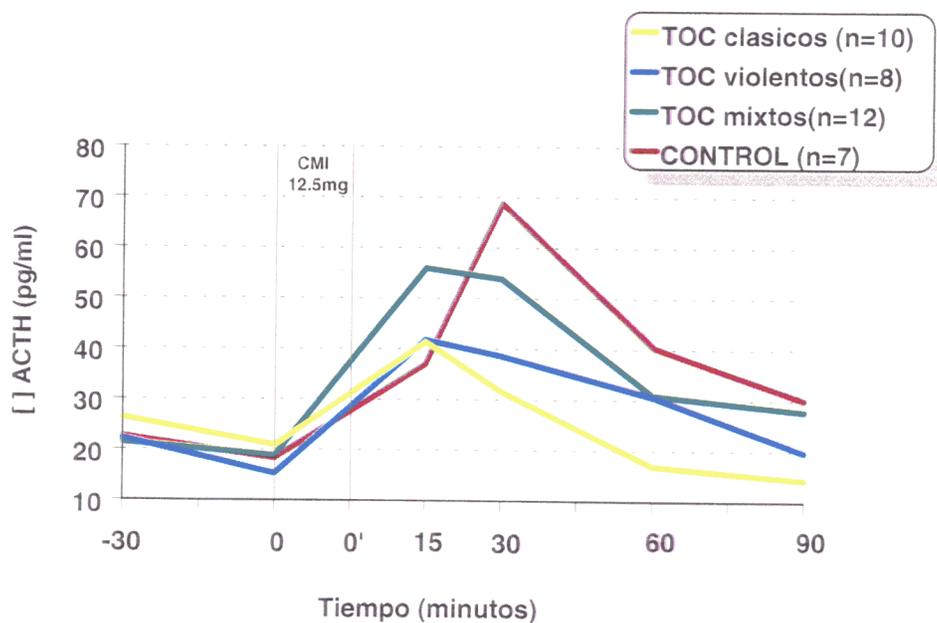


Figura 6. Curvas de respuesta de ACTH, tras la estimulación con CMI (12,5 mg v.i.), en el grupo de pacientes con T.O.C. que presentaban un predominio de síntomas obsesivos clásicos, pacientes con síntomas obsesivos fundamentalmente impulsivos/violentos, pacientes con síntomas obsesivos mixtos y en el grupo control. Test de CMI. H.C. San Carlos. Madrid.

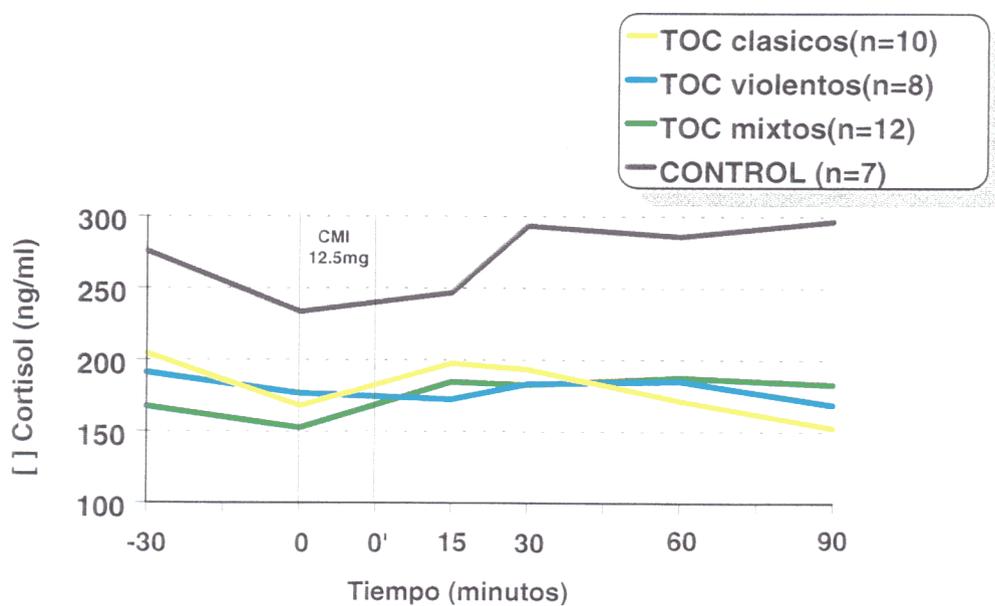


Figura 7. Curvas de respuesta de Cor, tras la estimulación con CMI (12.5 mg i.v.), en el grupo de pacientes con T.O.C. que presentaban un predominio de síntomas obsesivos clásicos, pacientes con síntomas obsesivos fundamentalmente impulsivos/violentos, pacientes con síntomas obsesivos mixtos y en el grupo control. Test de CMI. H.C. San Carlos. Madrid.

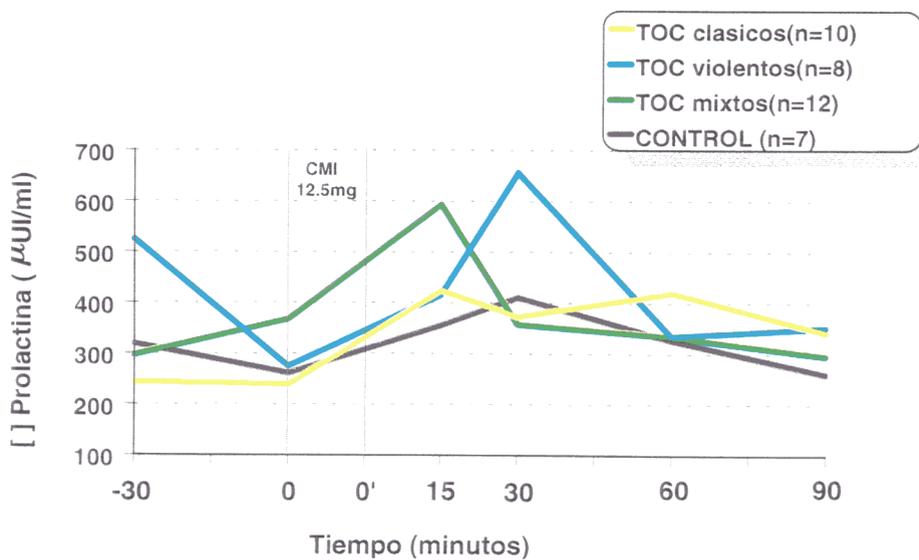


Figura 8. Curvas de respuesta de Prl, tras la estimulación con CMI (12.5 mg i.v.), en el grupo de pacientes con T.O.C. que presentaban un predominio de síntomas obsesivos clásicos, pacientes con síntomas obsesivos fundamentalmente impulsivos/violentos, pacientes con síntomas obsesivos mixtos y en el grupo control. Test de CMI. H.C. San Carlos. Madrid.

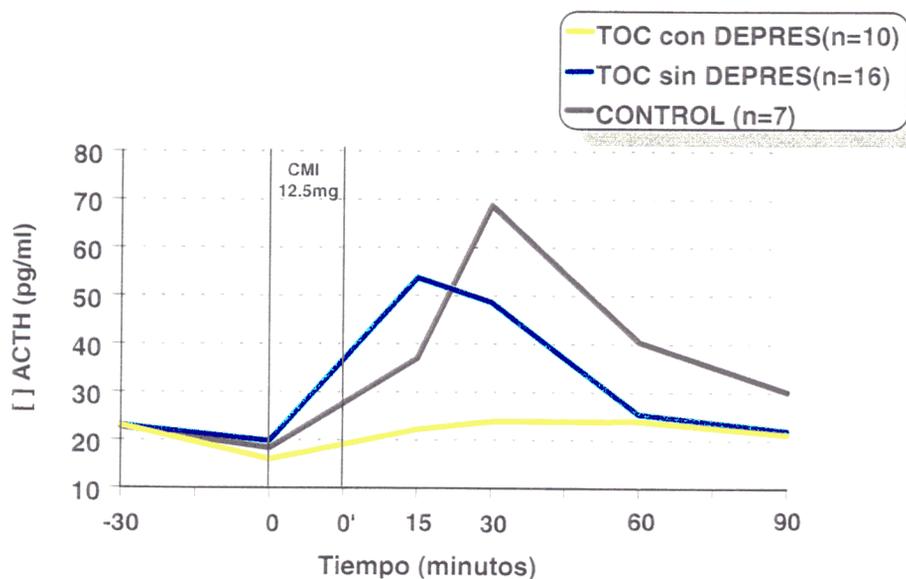


Figura 9. Curvas de respuesta de ACTH, tras la estimulación con CMI (12,5 mg v.i.), en el grupo de pacientes con T.O.C. y depresión asociada, en el grupo de pacientes que no presentaban depresión asociada al T.O.C. y en el grupo control. Test de CMI. H.C. San Carlos. Madrid.

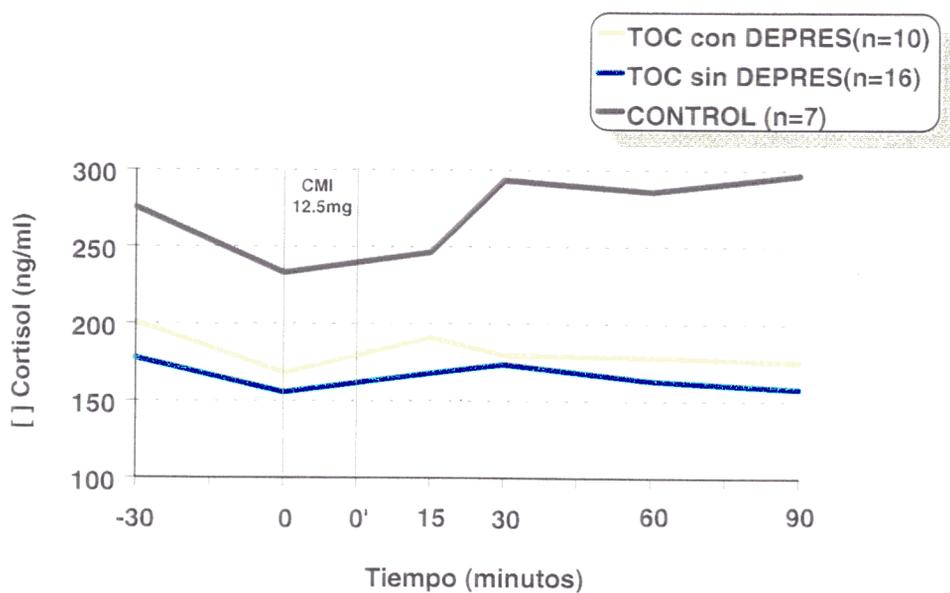


Figura 10. Curvas de respuesta de Cor, tras la estimulación con CMI (12,5 mg v.i.), en el grupo de pacientes con T.O.C. y depresión asociada, en el grupo de pacientes que no presentaban depresión asociada al T.O.C. y en el grupo control. Test de CMI. H.C. San Carlos. Madrid.

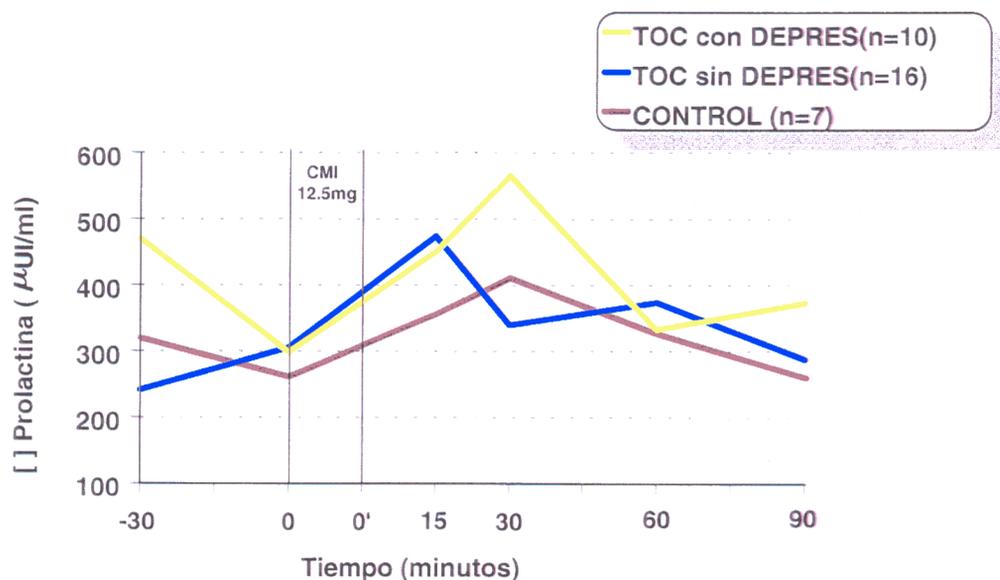


Figura 11. Curvas de respuesta de Prl. tras la estimulación con CMI (12,5 mg v.i.), en el grupo de pacientes con T.O.C. y depresión asociada, en el grupo de pacientes que no presentaban depresión asociada al T.O.C. y en el grupo control. Test de CMI. H.C. San Carlos. Madrid.

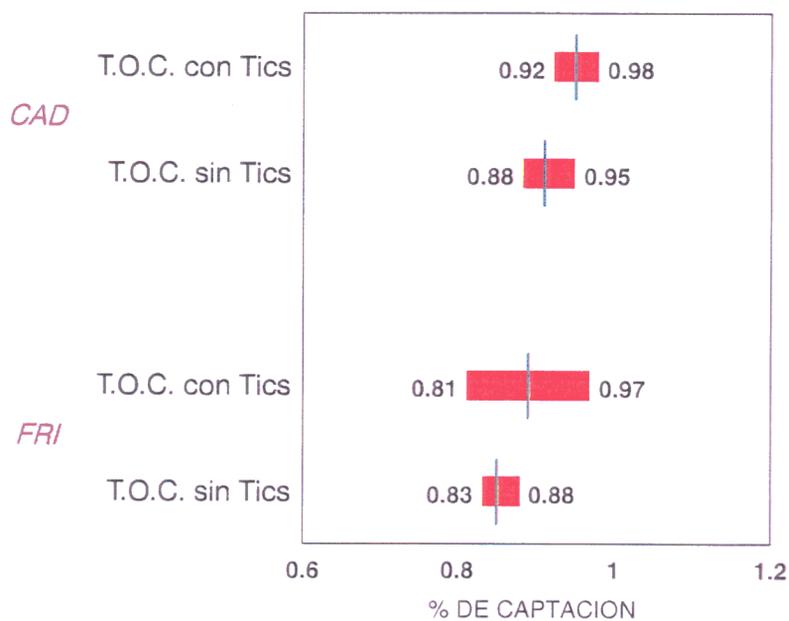


Figura 12. Perfusión media e IC al 95 % en núcleo caudado derecho y en lóbulo frontal izquierdo en el grupo de pacientes con T.O.C. que presentaban tics asociados y en el grupo de pacientes que no presentaban dicha asociación. H.C. San Carlos. Madrid.

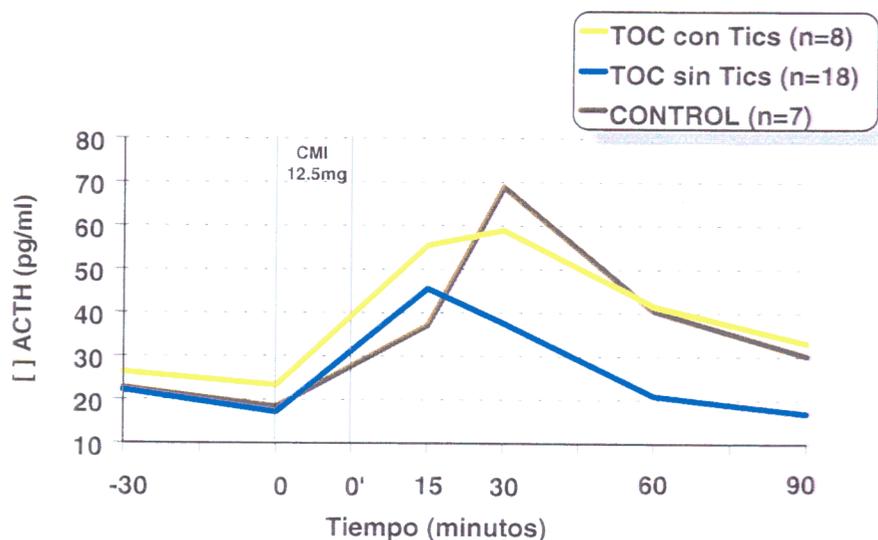


Figura 13. Curvas de respuesta de ACTH, tras la estimulación con CMI (12,5 mg v.i.), en el grupo de pacientes con T.O.C. con tics asociados, en aquellos pacientes que no presentaban tics asociados al T.O.C. y en el grupo control. Test de CMI. H.C. San Carlos. Madrid.

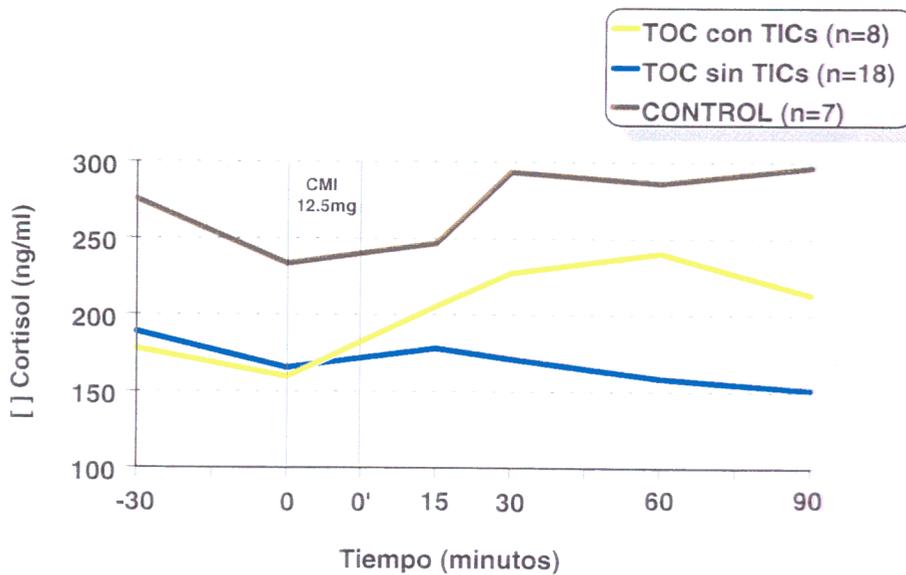


Figura 14. Curvas de respuesta de Cor, tras la estimulación con CMI (12,5 mg v.i.), en el grupo de pacientes con T.O.C. con tics asociados, en aquellos pacientes que no presentaban tics asociados al T.O.C. y en el grupo control. Test de CMI. H.C. San Carlos. Madrid.

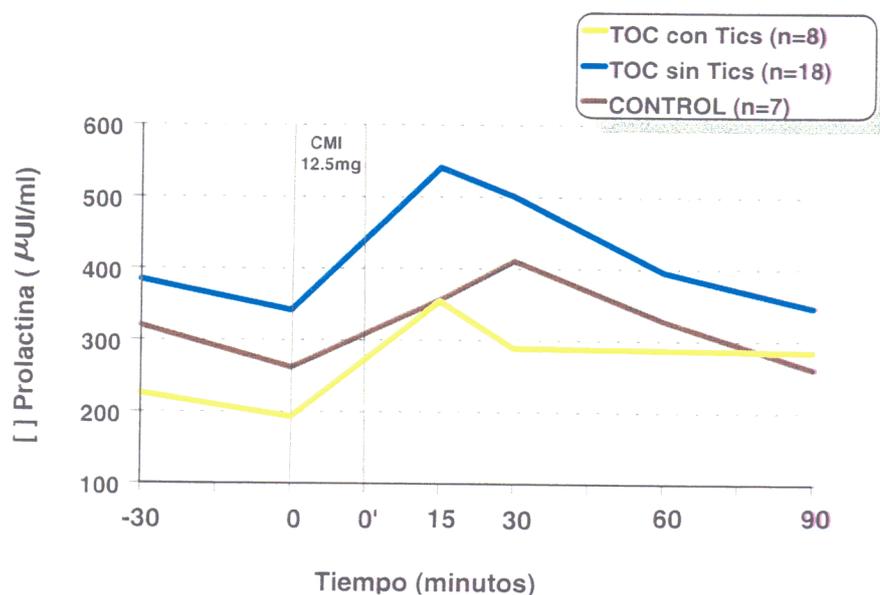


Figura 15. Curvas de respuesta de Prl, tras la estimulación con CMI (12,5 mg v.i.), en el grupo de pacientes con T.O.C. con tics asociados, en aquellos pacientes que no presentaban tics asociados al T.O.C. y en el grupo control. Test de CMI. H.C. San Carlos. Madrid.

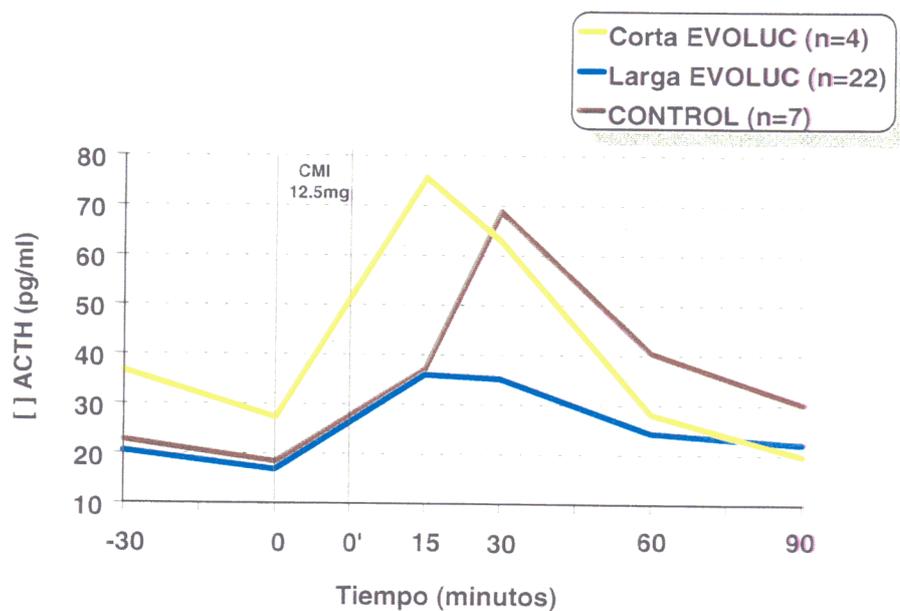


Figura 16. Curvas de respuesta de ACTH, tras la estimulación con CMI (12,5 mg v.i.), en el grupo de pacientes con T.O.C. con una evolución clínica corta (< 1 año), con una evolución clínica larga (> 1 año) y en el grupo control. Test de CMI. H.C. San Carlos. Madrid.

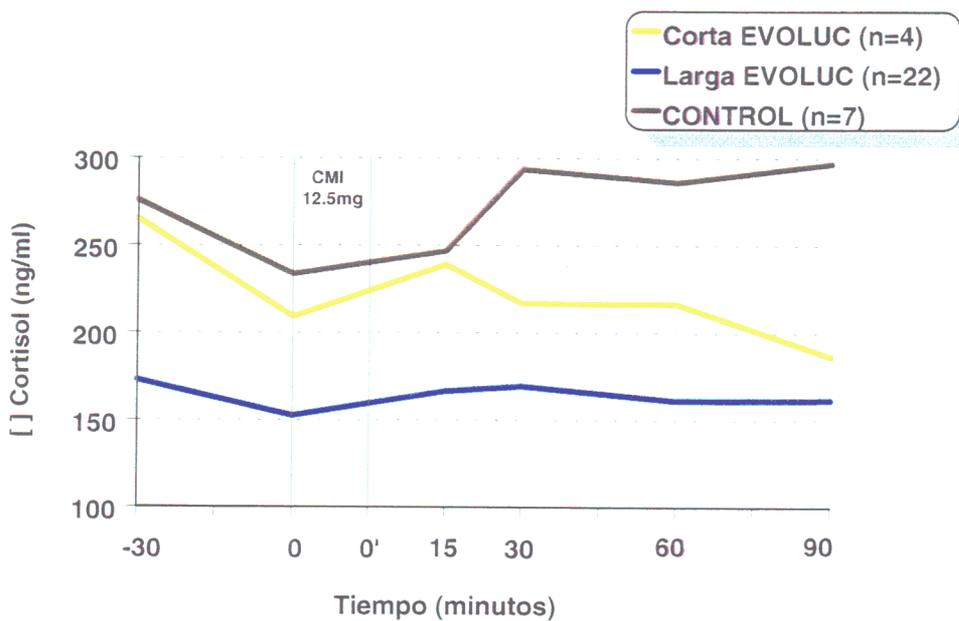


Figura 17. Curvas de respuesta de Cor, tras la estimulación con CMI (12,5 mg v.i.), en el grupo de pacientes con T.O.C. con una evolución clínica corta (< 1 año), con una evolución clínica larga (> 1 año) y en el grupo control. Test de CMI. H.C. San Carlos. Madrid.

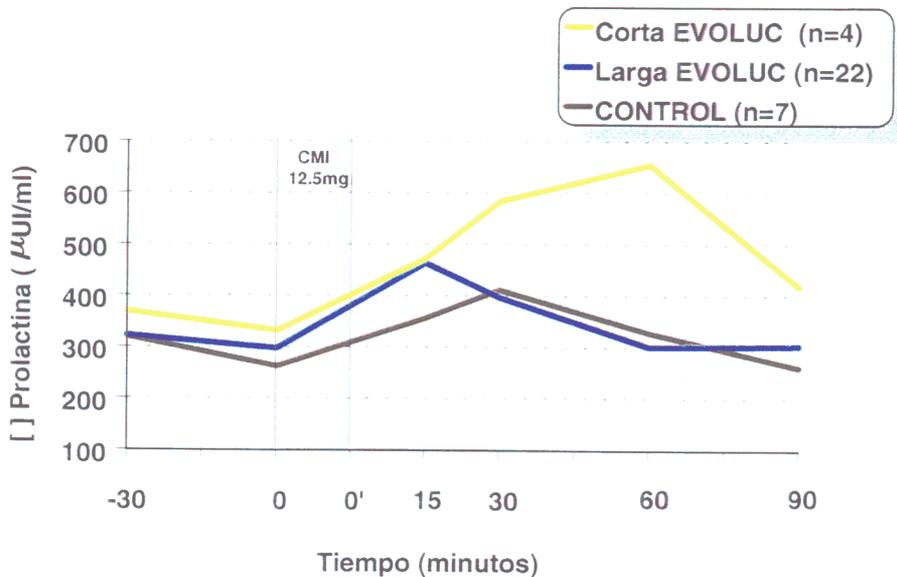


Figura 18. Curvas de respuesta de Prl, tras la estimulación con CMI (12,5 mg v.i.), en el grupo de pacientes con T.O.C. con una evolución clínica corta (< 1 año), con una evolución clínica larga (> 1 año) y en el grupo control. Test de CMI. H.C. San Carlos. Madrid.

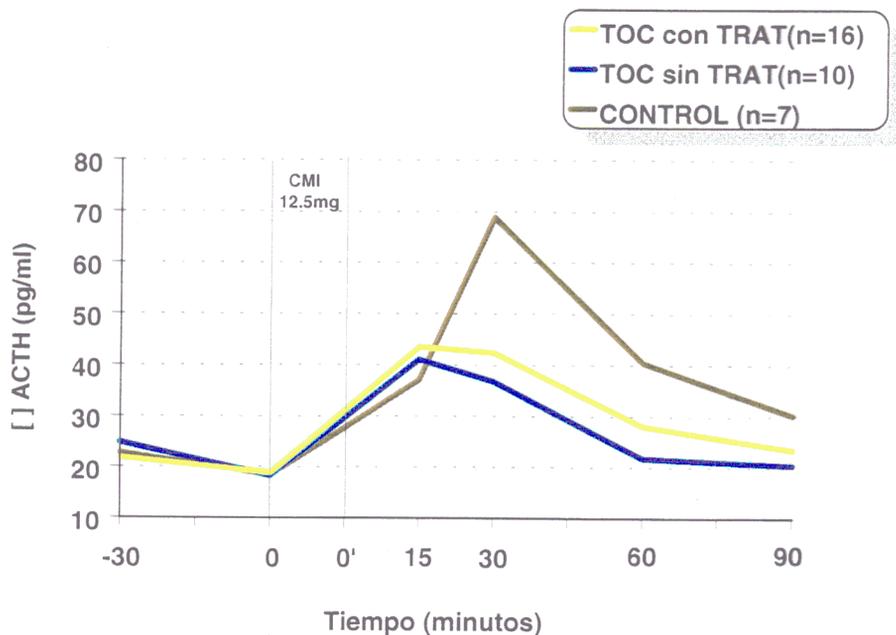


Figura 19. Curvas de respuesta de ACTH, tras la estimulación con CMI (12,5 mg v.i.), en el grupo de pacientes con T.O.C. que habían recibido algún tratamiento farmacológico con anterioridad al estudio, en el grupo de pacientes que nunca habían recibido tratamiento farmacológico previamente y en el grupo control. Test de CMI. H.C. San Carlos. Madrid.

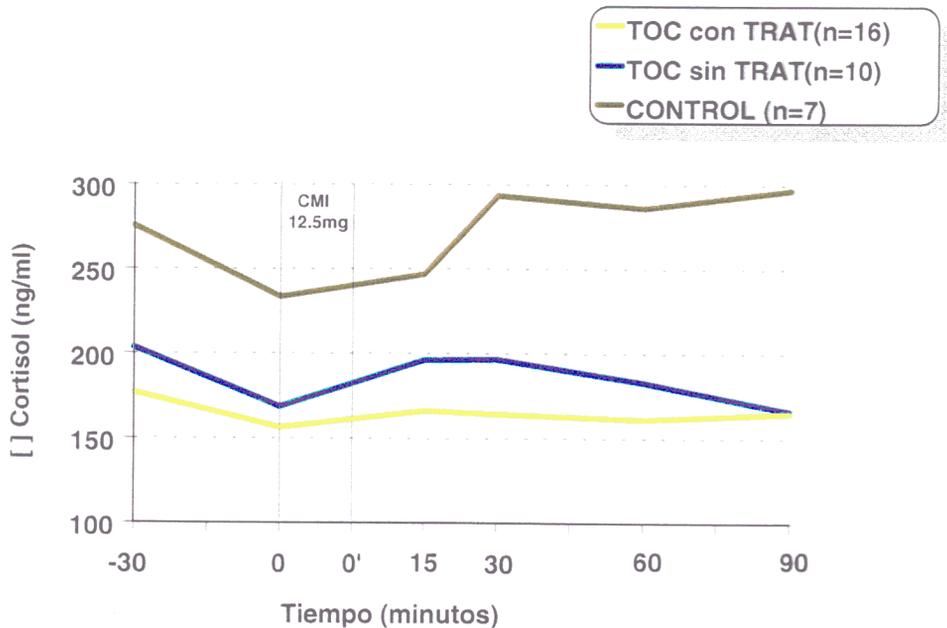


Figura 20. Curvas de respuesta de Cor, tras la estimulación con CMI (12,5 mg v.i.), en el grupo de pacientes con T.O.C. que habían recibido algún tratamiento farmacológico con anterioridad al estudio, en el grupo de pacientes que nunca habían recibido tratamiento farmacológico previamente y en el grupo control. Test de CMI. H.C. San Carlos. Madrid.

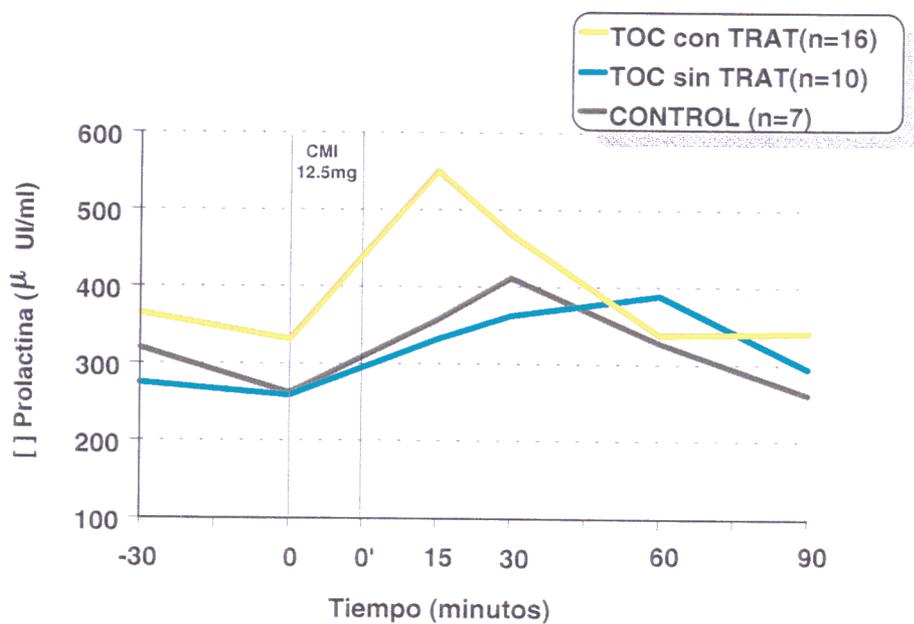


Figura 21. Curvas de respuesta de Prl, tras la estimulación con CMI (12,5 mg v.i.), en el grupo de pacientes con T.O.C. que habían recibido algún tratamiento farmacológico con anterioridad al estudio, en el grupo de pacientes que nunca habían recibido tratamiento farmacológico previamente y en el grupo control. Test de CMI. H.C. San Carlos. Madrid.

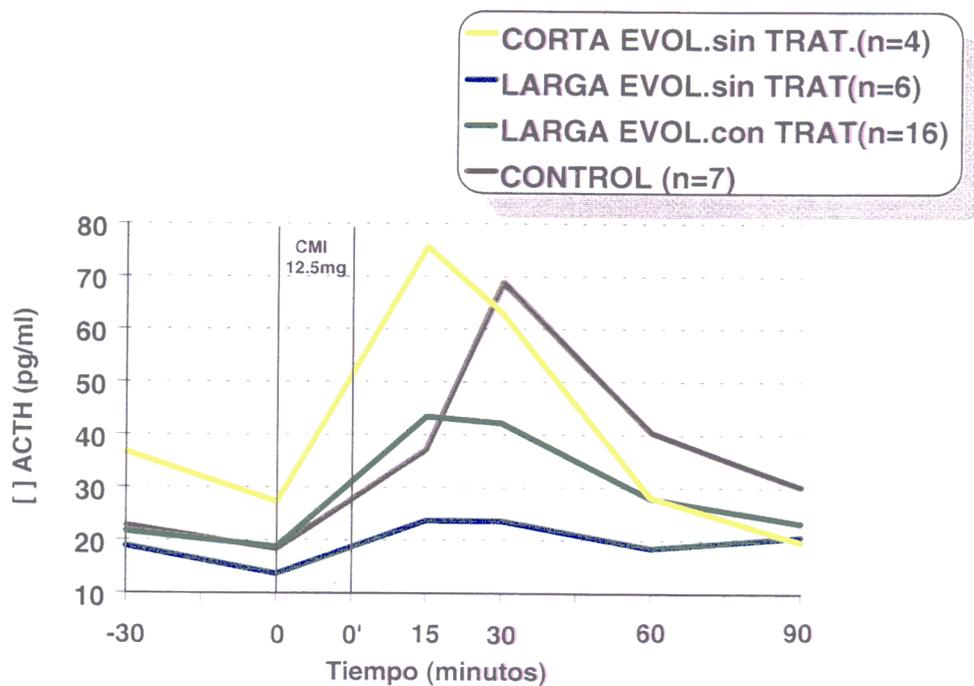


Figura 22. Curvas de respuesta de ACTH, tras la estimulación con CMI (12,5 mg v.i.), en el grupo de pacientes con T.O.C. con una evolución clínica corta sin historia de tratamientos farmacológicos previos, en el grupo de pacientes con una evolución clínica larga que no habían recibido tratamientos farmacológicos con anterioridad, en el grupo de pacientes con una evolución clínica larga y que habían recibido tratamientos farmacológicos con anterioridad y en el grupo control. Test de CMI. H.C. San Carlos. Madrid.

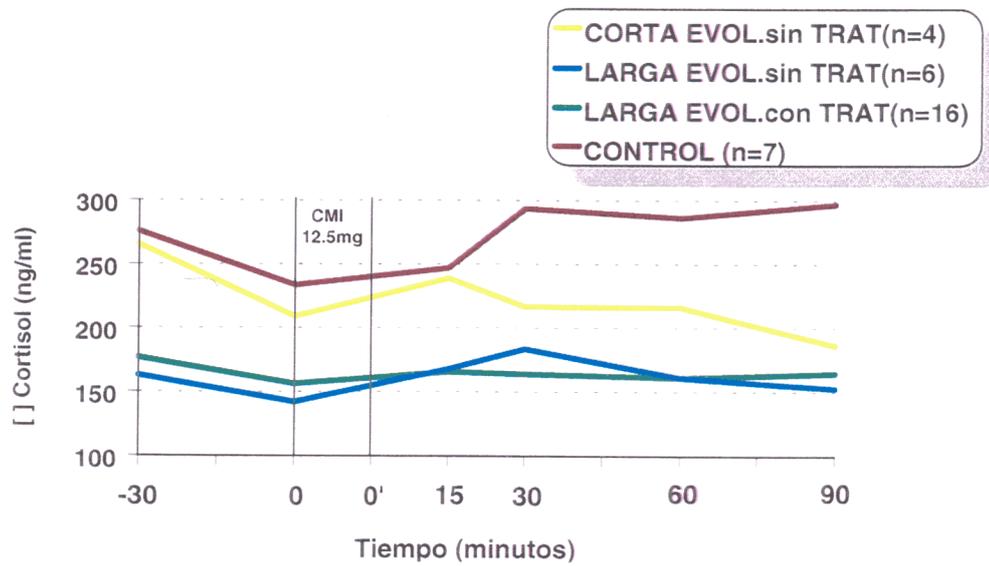


Figura 23. Curvas de respuesta de Cor, tras la estimulación con CMI (12,5 mg v.i.), en el grupo de pacientes con T.O.C. con una evolución clínica corta sin historia de tratamientos farmacológicos previos, en el grupo de pacientes con una evolución clínica larga que no habían recibido tratamientos farmacológicos con anterioridad, en el grupo de pacientes con una evolución clínica larga y que habían recibido tratamientos farmacológicos con anterioridad y en el grupo control. Test de CMI. H.C. San Carlos. Madrid.

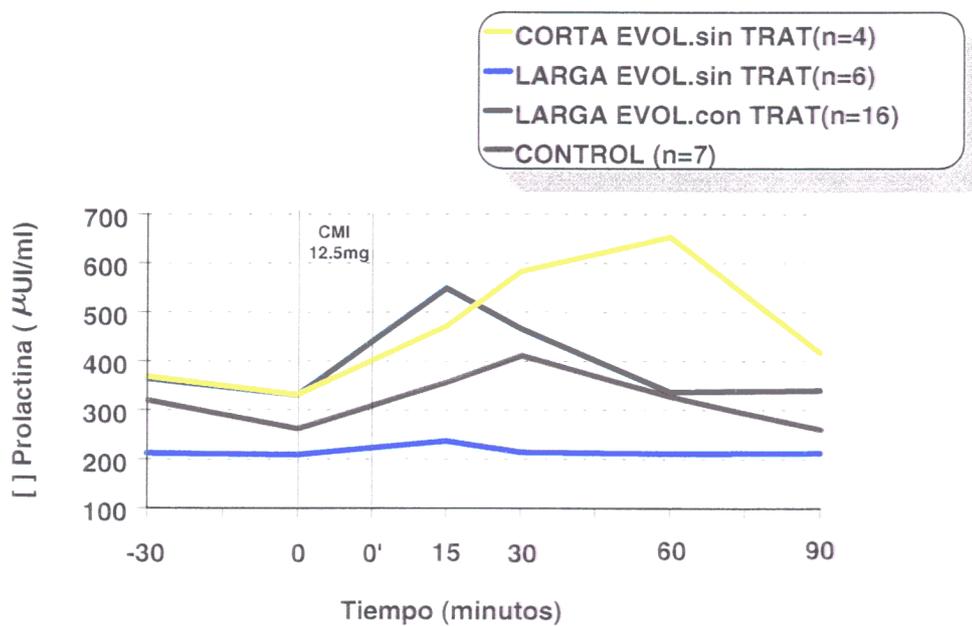


Figura 24. Curvas de respuesta de Prl, tras la estimulación con CMI (12,5 mg v.i.), en el grupo de pacientes con T.O.C. con una evolución clínica corta sin historia de tratamientos farmacológicos previos, en el grupo de pacientes con una evolución clínica larga que no habían recibido tratamientos farmacológicos con anterioridad, en el grupo de pacientes con una evolución clínica larga y que habían recibido tratamientos farmacológicos con anterioridad y en el grupo control. Test de CMI. H.C. San Carlos. Madrid.

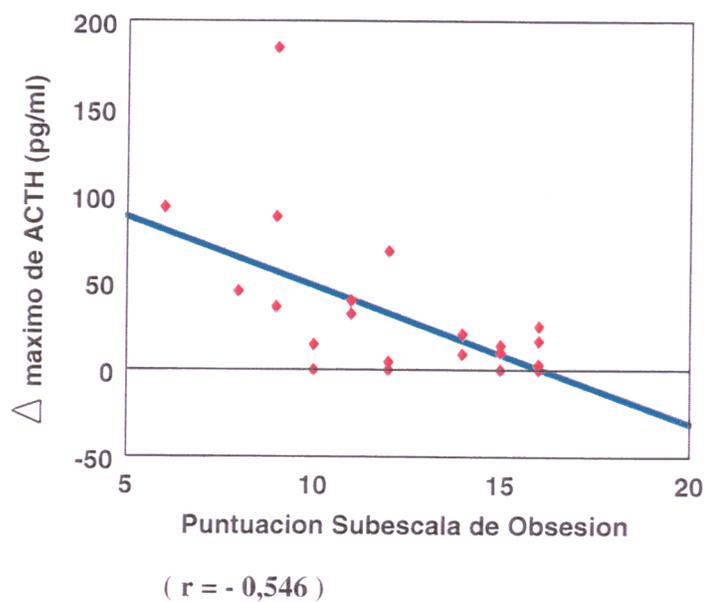


Figura 25. Correlación ($r = -0,546$) entre la puntuación en la subescala de obsesión, de la escala de Y-BOCS, y el incremento máximo de ACTH. H.C. San Carlos, Madrid.

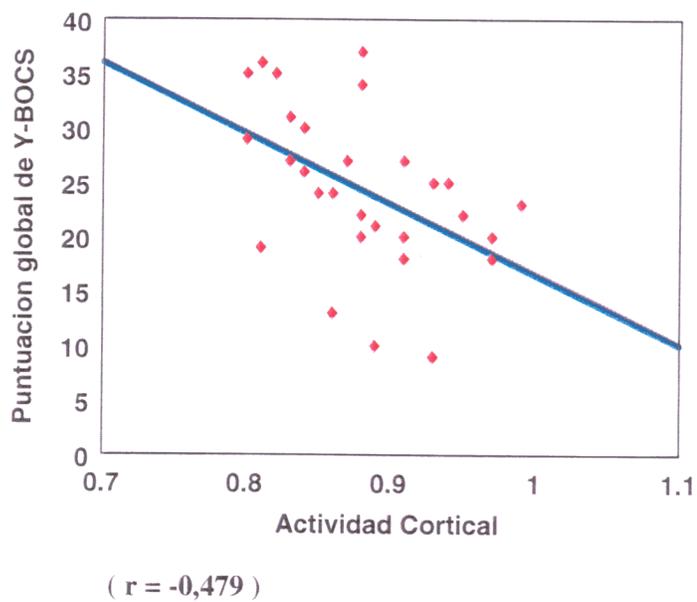


Figura 26. Correlación ($r = -0,479$) entre la puntuación global de la escala de Y-BOCS y la perfusión cortical global. H.C. San Carlos, Madrid.

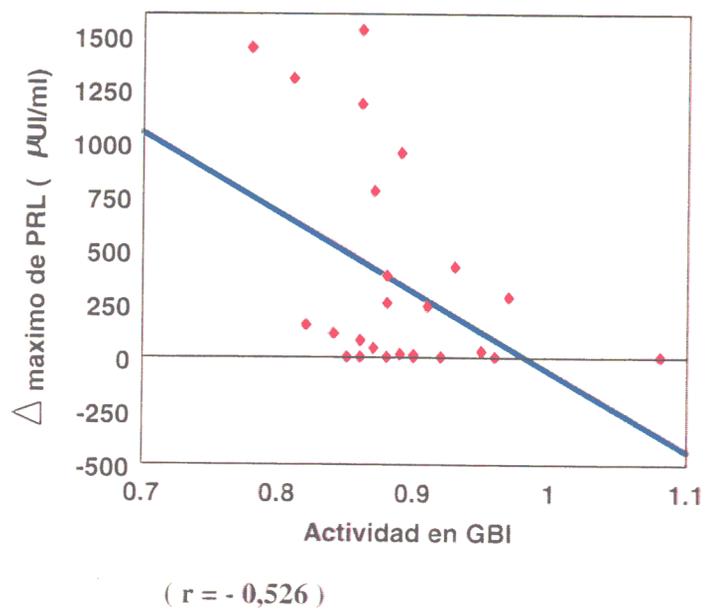


Figura 27. Correlación ($r = - 0,526$) entre la perfusión en los ganglios de la base izquierdos, y el incremento máximo de Prl. H.C. San Carlos, Madrid.

DISCUSION

9.- DISCUSION

9.1- INTRODUCCION

Tras el análisis de los trabajos de neuroimagen funcional en los pacientes con T.O.C. aparecidos en la literatura científica en los últimos años, podemos observar la existencia de tres tipos de estudios: a) estudios realizados tras la exacerbación de los síntomas obsesivos, b) estudios en los cuales se compara la actividad cerebral antes y después de recibir un tratamiento farmacológico eficaz y c) estudios desarrollados con el paciente en una situación basal de reposo.

Los resultados, con PET y RMf, obtenidos en la mayoría de los trabajos publicados de neuroimagen funcional tras la exacerbación de los síntomas obsesivos (tras estimulación farmacológica o mediante exposición directa a sustancias u objetos que provocan la aparición de los síntomas) ponen de manifiesto, de una forma consensuada, la existencia de un aumento de actividad cerebral en la corteza orbitofrontal, cíngulo y en los ganglios de la base directamente relacionado con la exacerbación de los síntomas (McGuire y cols.1994; Rauch y cols. 1994; Hollander y cols. 1995; Breiter y cols. 1996).

De manera similar los estudios realizados tras un tratamiento eficaz de los pacientes con T.O.C., en los cuales se compara la actividad cerebral antes y después del tratamiento, revelan un descenso de la actividad en la corteza orbitofrontal, núcleo caudado, cíngulo y en otras regiones corticales. (Benkelfat y cols. 1990; Hoehn-Saric y cols. 1991; Baxter y cols. 1992; Swedo y cols. 1992; Azari y cols. 1993; Perani y cols. 1995).

Sin embargo, los resultados obtenidos en los trabajos de neuroimagen funcional realizados con los pacientes en una situación basal de reposo no son homogéneos. Aunque los primeros trabajos aparecidos en la literatura hablaban de una hiperactividad del núcleo caudado y de la corteza orbitofrontal, en trabajos posteriores ponen de manifiesto la existencia de una disminución de la actividad en diversas regiones cerebrales, corticales y subcorticales, en los pacientes con T.O.C. al compararlos con sujetos controles.

En 1987 Baxter y cols. publicaron un trabajo, realizado con PET, en el cual los pacientes con T.O.C. presentaban un aumento en la actividad de la corteza orbitofrontal izquierda al compararlos con sujetos control. Los trabajos realizados en los años siguientes revelaban la existencia de un aumento de actividad en corteza frontal, cíngulo y ganglios de la base (Baxter y cols. 1988; Nordahl y cols. 1989; Swedo y cols. 1989). En contra de estos resultados, diversos trabajos publicados en los últimos años demuestran la existencia de una disminución de la perfusión-actividad en regiones corticales y subcorticales en los pacientes con T.O.C. al compararlos con

controles sanos (Martinot y cols. 1990; Machlin y cols. 1991; Edmonstone y cols. 1994; Lucey y cols. 1995).

Nuestro estudio se incluye dentro del último grupo de trabajos (estudio de la actividad cerebral en reposo de los pacientes con T.O.C.) en el cual los resultados previos son controvertidos.

Diversas han sido las razones metodológicas esgrimidas o que se deben tener en consideración para intentar justificar esta heterogeneidad en los resultados: la utilización de diferentes técnicas de neuroimagen funcional PET y SPECT, la influencia que los diferentes rasgos clínicos del T.O.C. pudiesen producir en las variables biológicas, la presencia de otras patologías psiquiátricas comórbidas al T.O.C., el hecho de que los pacientes en el momento de la prueba estuvieran o no recibiendo medicación o bien la hubiesen tomado previamente y los posibles cambios funcionales motivados por la evolución natural de la enfermedad.

El estudio de estas variables y su posible influencia en los resultados puede acercarnos más al entendimiento de la patofisiología de un trastorno que tanto en su clínica como en sus mecanismos neurobiológicos presenta una gran heterogeneidad.

9.2.- RESUMEN DE LOS RESULTADOS MAS SIGNIFICATIVOS:

1- Disminución de la perfusión en diversas regiones cerebrales corticales y subcorticales en los pacientes con T.O.C. al compararlos con el grupo control.

2- Menor concentración basal de Cor en los pacientes con T.O.C. al compararlos con el grupo control, y aunque no estadísticamente significativo, existe un aplanamiento en la respuesta de la ACTH en los pacientes con T.O.C. tras la estimulación con CMI al compararlos con el grupo control.

3- Los pacientes con T.O.C. que presentaban una clínica caracterizada por un predominio de síntomas obsesivos violentos tenían una disminución de la perfusión-actividad principalmente en regiones subcorticales al compararlos tanto con el grupo control y como con los pacientes con síntomas obsesivos clásicos.

4- El subgrupo clínico dentro de los pacientes con T.O.C. caracterizado por un predominio de síntomas obsesivos clásicos no se diferenciaban significativamente del grupo control, presentando incluso un aumento de la perfusión-actividad en determinadas regiones corticales.

5- Los pacientes con T.O.C. y depresión presentaron una mayor puntuación en la escala de ansiedad (HARS).

6- Los pacientes con T.O.C. que tenían una depresión asociada presentaban un patrón de perfusión cerebral similar a aquellos pacientes con T.O.C. que no presentaban depresión en el momento del estudio.

7- No se ha podido demostrar que la depresión influya de forma significativa en la perfusión de los pacientes con T.O.C., aunque sí parece disminuir la perfusión al compararlos con el grupo control en determinadas regiones subcorticales (TLD, TLI) y en HCl.

8- Aplanamiento en la curva de respuesta de la ACTH tras el estímulo serotoninérgico en los pacientes con T.O.C. que tenían un episodio depresivo asociado al compararlos con los pacientes con T.O.C. que no presentaban depresión asociada.

9- Los pacientes con T.O.C. que presentaban tics asociados tenían una disminución en la severidad clínica, reflejado en una menor puntuación global en la escala de Y-BOCS y en la puntuación de la subescala de obsesión.

10- Los pacientes con T.O.C. y tics asociados presentaban un aumento estadísticamente significativo de la perfusión en la cabeza del núcleo caudado y, casi significativo, en el lóbulo frontal al compararlos con los pacientes con T.O.C. que no presentaban este trastorno.

11- Aumento global en la curva de respuesta de la ACTH a la estimulación con CMI en los pacientes con T.O.C. y tics asociados al compararla con la respuesta de los pacientes con T.O.C. que no presentaban este trastorno.

12- Existía un aumento global en la curva de respuesta, en el área bajo la curva y en el incremento máximo del Cor al estímulo serotoninérgico en los pacientes con T.O.C. y trastorno de tics asociado al compararlo con los pacientes con T.O.C. sin este trastorno.

13- Los pacientes con T.O.C. y trastorno de tics asociado presentaban una aplanamiento de la curva de respuesta de la Prl tras estimulación con CMI al compararlos con los pacientes con T.O.C. sin tics asociados.

14- Disminución de la perfusión de distintas áreas subcorticales y corticales en los pacientes con T.O.C. con una evolución clínica larga de la enfermedad al compararlos tanto con los pacientes que presentaban una evolución clínica corta y como con los sujetos control.

15- Los pacientes con T.O.C. que tenían una evolución clínica larga de los síntomas presentaban un aplanamiento en la curva de respuesta de ACTH y Cor tras la estimulación con la sonda serotoninérgica al compararlos con aquellos pacientes que tenían una evolución clínica corta.

16- Los pacientes con T.O.C. que habían recibido algún tratamiento farmacológico con anterioridad presentaban una hipoperfusión en distintas áreas corticales y subcorticales al compararlos con el grupo control.

17- Las variables tiempo de evolución clínica de la enfermedad y la historia personal de tratamientos farmacológicos previos se comportan como variables independientes.

18- Los pacientes con T.O.C. con una evolución clínica corta que además nunca habían recibido medicación presentaban un aumento significativo de perfusión en ambos tálamos al compararlos con el grupo de pacientes con T.O.C. con una evolución clínica larga que habían tomado medicación con anterioridad.

19- Los pacientes con T.O.C. y una evolución clínica larga que habían recibido algún tratamiento farmacológico previamente al estudio, presentaban un descenso de la perfusión no significativo, en las regiones subcorticales y un aumento de la misma en regiones corticales al compararlos con los pacientes con T.O.C. que tenían una evolución clínica también larga pero que nunca habían recibido tratamiento farmacológico con anterioridad.

20- Correlación negativa entre la perfusión de distintas áreas cerebrales en los pacientes con T.O.C., especialmente frontales (PRF, FRI, FRD, OBI Y OBD), parietales (PAI Y PAD) y cíngulo anterior y la puntuación global de la escala de Y-

BOCS . Esta correlación negativa también aparece al correlacionar estas regiones cerebrales con la subescala de obsesión.

21- Al agrupar las regiones cerebrales en corticales y subcorticales, observamos que existe una correlación negativa estadísticamente significativa entre la perfusión global cortical y la puntuación global de la Y-BOCS. Esta correlación también existe con la subescala de obsesión. Aunque la perfusión subcortical no se correlacionaba de forma significativa con ninguna de las escalas de severidad del T.O.C. sí existía un correlación positiva con la subescala de compulsión.

22- Correlación negativa entre la respuesta (incremento máximo y el área bajo la curva) de la ACTH a la sonda serotoninérgica (CMI) y la puntuación global de la Y-BOCS, correlación que está condicionada exclusivamente por la subescala de obsesión.

23- Existe una correlación negativa entre la perfusión en estructuras corticales (regiones frontal y parietal) y la intensidad de la ansiedad medida con la puntuación en la escala HARS.

24- Correlación positiva entre la perfusión en estructuras subcorticales y la intensidad de la ansiedad medida con la puntuación en la escala HARS.

25- Correlación negativa entre el incremento máximo de la Prl tras la estimulación con la sonda serotoninérgica y la perfusión en los ganglios de la base.

9.3.- INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

9.3.1.- Análisis de los resultados de la perfusión cerebral regional y del test de CMI en los pacientes con T.O.C. y el grupo control.

Al analizar los resultados de otros trabajos de neuroimagen funcional (PET y SPECT) en los cuales se realizó un estudio en reposo de la actividad cerebral de los pacientes con T.O.C. encontramos que si bien en los primeros trabajos realizados se evidenció un aumento de la actividad en diversas regiones cerebrales, en trabajos posteriores estos hallazgos no se confirmaron.

Baxter y cols en 1987 al comparar la tasa metabólica (utilizando 18-FDG) de 14 pacientes con T.O.C. (9 de ellos cumplían criterios de depresión mayor y cinco de ellos estaban en tratamiento farmacológico durante la prueba), 14 pacientes con depresión mayor y 14 sujetos sanos (los pacientes con T.O.C. y los pacientes con depresión mayor no diferían significativamente en los niveles de ansiedad, tensión y depresión), encontraron que las tasas absolutas de metabolismo estaban significativamente aumentadas en los pacientes con T.O.C. en la circunvolución orbital izquierda y en la cabeza del núcleo caudado de forma bilateral al compararlos con los pacientes con

depresión mayor y con el grupo control, aunque no evidenciaron diferencias significativas entre los pacientes con depresión y el grupo control. Al estudiar la actividad cerebral regional de un área específica como el cociente de la actividad en ese área determinada dividido por la actividad en el hemisferio ipsilateral observan que solo existe un aumento significativo del metabolismo cerebral en la circunvolución orbital izquierda al comparar a los pacientes con T.O.C. con los controles sanos.

Este mismo grupo de trabajo publica en 1988 un estudio en el cual describen la existencia de un aumento del metabolismo en ambos hemisferios cerebrales, circunvolución orbital y en ambas cabezas del núcleo caudado en los pacientes con T.O.C. al compararlos con un grupo control de sujetos sanos. Cuando expresaron estos resultados en valores relativos al metabolismo del hemisferio ipsilateral solamente encontraron un aumento del metabolismo en la circunvolución orbital de forma bilateral.

En 1989, Baxter y cols. publican un tercer estudio en cual no encuentran diferencias en el metabolismo de la corteza prefrontal dorsal anterolateral (CPFA) entre los pacientes con T.O.C. sin depresión y el grupo control, utilizando como medida el cociente entre la actividad en dicha región y la actividad en el hemisferio ipsilateral.

Machlin y cols. en 1991 encontraron en una muestra de 10 pacientes con T.O.C. un aumento de la actividad en la región medial-frontal (que incluía corteza prefrontal y cíngulo) sin hallar alteraciones en la corteza orbitofrontal, y un año después Rubin y

cols en 1992 al estudiar una población de 10 pacientes con T.O.C. con HMPAO y normalizar los resultados por la actividad en el cerebelo, encontraron un aumento de la perfusión cortical (especialmente en corteza parietal, corteza frontal posterior y corteza orbitofrontal), aunque también hallaron un descenso significativo de la perfusión en la cabeza del núcleo caudado.

Con posterioridad a estos dos trabajos se publicaron diversos estudios con SPECT en los cuales se evidenció una disminución de la perfusión en regiones corticales y subcorticales en los pacientes con T.O.C. al compararlos con un grupo control de sujetos sanos.

Adams y cols. en 1993 encuentran una asimetría en la actividad de los ganglios de la base con una hipoactividad en el lado izquierdo, en una muestra de 11 pacientes con T.O.C. que estaban recibiendo medicación. En un estudio realizado en 1994 por Edmonstone y cols, encontraron una disminución de la perfusión de los ganglios de la base de los pacientes con T.O.C. al compararlos con un grupo control .

En el trabajo con una muestra mayor de pacientes con T.O.C. (30 pacientes con T.O.C.) realizado en una situación de reposo, Lucey y cols en 1995, ponen de manifiesto un descenso de flujo sanguíneo cerebral en las siguientes regiones de interés: TLD, CAD, FRD, FRI, TEI y PAI, en los pacientes con T.O.C. al compararlos con el grupo control.

Al estudiar los trabajos realizados con SPECT cerebral que reflejan un aumento de la perfusión de los pacientes con T.O.C. observamos la existencia de claras diferencias metodológicas que pueden justificar la incongruencia de los resultados. Rubin y cols. en el trabajo realizado con 10 pacientes con T.O.C. publicado en 1992 al definir las regiones de interés, divide el hemisferio en cuatro regiones que obviamente tienen una extensión mayor que las áreas que nosotros hemos delimitado de forma manual adaptándonos al contorno anatómico del área seleccionada. Este hecho puede provocar que no se encuentren diferencias significativas en regiones anatómicamente pequeñas, ya que al estudiarlas se incluyen otras regiones cerebrales que pueden enmascarar alteraciones en esas regiones específicas. Machlin y cols. en su trabajo evalúan en 10 pacientes con T.O.C. la actividad de cada región cerebral de interés en proporción a la actividad cortical global, limitando su estudio a la corteza orbitofrontal y a la corteza frontal medial (cíngulo anterior y corteza prefrontal). Estudios posteriores han puesto de manifiesto la existencia de alteraciones en diversas regiones cerebrales que pudieran alterar el flujo sanguíneo cerebral global de los pacientes con T.O.C. al compararlos con los sujetos sanos.

Nuestros resultados están de acuerdo con los hallados en los estudios de Lucey y cols. y Edmostone y cols. en los cuales se describe una disminución del flujo sanguíneo en los pacientes con T.O.C. en diversas regiones cerebrales .

Una de las cuestiones que vamos a afrontar en el resto de la discusión es si esta disminución de la perfusión cerebral que aparece en diversas regiones en los

pacientes con T.O.C. corresponde a una alteración cerebral primaria existente en los pacientes con T.O.C. o si bien pudiera ser secundaria a la presencia de otros factores clínicos intercurrentes en los pacientes con T.O.C. que modificarían los resultados de las pruebas biológicas.

Respecto a las modificaciones encontradas en la respuesta hormonal (ACTH, Cor y Prl) tras la estimulación con una sonda serotoninérgica en el T.O.C., López-Ibor Alcocer en su tesis doctoral (1994) pone de manifiesto la existencia de un aplanamiento en la respuesta de la ACTH, Cor y Prl tras la estimulación con CMI en los pacientes con T.O.C. al compararlos con un grupo control. Nuestros resultados reflejan la existencia de un aplanamiento en la curva de respuesta de la ACTH en los pacientes con T.O.C. al compararlos con el grupo control pero no encontramos diferencias en las otras dos hormonas estudiadas (Cor y Prl).

Nuestros resultados revelan que ese aplanamiento en la respuesta de la ACTH está correlacionado con la severidad del T.O.C. y más concretamente con la severidad de las obsesiones.

Tanto nuestros resultados y como los obtenidos por López-Ibor Alcocer estarían en concordancia con la hipótesis que defiende la existencia de una hiposensibilidad de los receptores postsinápticos en el T.O.C. o bien una hipoactividad serotoninérgica en el T.O.C., de tal forma que la capacidad de respuesta hormonal ante un estímulo agonista estaría limitada. Esta hipótesis es contraria a la expuesta por Zohar y cols. en

1991 que supone la existencia de una hipersensibilidad de los receptores serotoninérgicos. Sin embargo, la existencia encontrada en nuestro trabajo de una correlación negativa entre la severidad clínica y la respuesta de la ACTH a la estimulación serotoninérgica apoyaría la hipótesis de la hipoactividad 5-HT.

El hecho que nosotros observemos este aplanamiento únicamente en la respuesta de la ACTH, y conociendo que la respuesta hormonal está mediatizada por diferentes tipos de receptores serotoninérgicos así como la inespecificidad de la CMI como sonda serotoninérgica, ya que este fármaco se limita a enriquecer el espacio sináptico de 5-HT, nos permite pensar que en la fisiopatología del T.O.C. no estarán implicados todos los subtipos de receptores serotoninérgicos. Incluso la hipoactividad o hiposensibilidad de unos receptores, entre los que se incluirían los implicados en la liberación de la ACTH, podrían coexistir con otros subtipos de receptores hipersensibles.

El estudio de correlación nos pone de manifiesto la implicación de la actividad cortical en la severidad de las obsesiones, de tal forma que cuanto mayor es esta se produce una disminución de la perfusión-actividad neuronal que se traduce en una menor captación del radiofármaco. Las estructuras subcorticales, sin embargo, parecen estar relacionadas con la severidad de las compulsiones de estos pacientes de una manera directa, es decir cuanto mayor es la severidad de las compulsiones mayor perfusión-actividad encontramos en los ganglios de la base y en el tálamo.

Nuestros resultados están en concordancia con la hipótesis que defiende que el T.O.C., concretamente las obsesiones, es una patología fundamentalmente del pensamiento, y que corresponderían a alteraciones a nivel cortical, mientras que las compulsiones tendrían relación con modificaciones en los patrones de conducta, que corresponderían a alteraciones en estructuras subcorticales, siempre diferenciándolas de las impulsiones. (McGuire y cols. 1994).

De la misma manera la severidad de las obsesiones influye en la respuesta hormonal de la ACTH a la estimulación con CMI, observándose una menor respuesta de esta hormona cuanto mayor es la severidad de las obsesiones .

Debido a la diversidad de resultados encontrados por los diferentes grupos de trabajo la valoración de los resultados de la prueba de estimulación serotoninérgica es especialmente difícil. Lo que parece claro es la relación de la neurotransmisión serotoninérgica con la estimulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (Holmes y cols 1982), con el consecuente aumento de los niveles plasmáticos de las hormonas dependientes de este eje, ACTH y Cor.

9.3.2.- Análisis de los resultados de la perfusión cerebral regional y del test de CMI en relación con los subtipos clínicos en los pacientes con T.O.C..

Una de las características clínicas principales del T.O.C. es su heterogeneidad clínica, y aunque habitualmente existe una mezcla de síntomas a lo largo de la evolución de la enfermedad, parecen existir dos patrones clínicos diferenciables de síntomas que se corresponden con diferencias no solamente en el contenido de las obsesiones, sino también, y fundamentalmente, en la forma de las mismas. Nosotros defendemos la existencia de dos patrones clínicos diferentes dentro de los T.O.C., patrones que aunque habitualmente se diferencian en el contenido de las obsesiones su diferencia fundamental está en la forma de las mismas.

Un perfil clínico, síntomas obsesivos clásicos, correspondería a la presencia de unas obsesiones persistentes que el paciente no puede delimitar en el tiempo debido a su carácter casi permanente. Al estar siempre presentes el paciente no se refiere a ellas como disruptivas de su actividad y habitualmente no se relacionan con hechos u objetos desencadenantes. Estas obsesiones suelen provocar un predominio de conductas evitativas que limitan enormemente a los pacientes en su vida cotidiana.

El otro perfil clínico, síntomas obsesivos impulsivos, correspondería a los pacientes con un T.O.C. caracterizado por la existencia de obsesiones que aparecen habitualmente secundarias a un objeto u hecho, que se entiende como desencadenante. Estas obsesiones son fácilmente delimitadas en el tiempo por los pacientes, que pueden describir perfectamente su comienzo y su final. Suelen ser

disruptivas en su actividad diaria. La aparición de los síntomas obsesivos se acompaña de una importante ansiedad. Debido a estas apariciones limitadas en el tiempo, estos pacientes suelen tener un buen nivel de adaptación social y laboral.

Nuestros resultados parecen apoyar la existencia de estos dos diferentes patrones de perfusión cerebral dentro de los T.O.C. atendiendo a diferencias clínicas, fundamentalmente a diferencias del tipo de obsesión.

Los pacientes con T.O.C. con un predominio de síntomas obsesivos clásicos, es decir, obsesiones de orden, simetría, contaminación, rumiadores, de tiempo presentan un aumento de la perfusión cerebral en determinadas regiones cerebrales corticales y subcorticales que son similares a las descritas en los trabajos en los cuales encuentran un aumento de la perfusión-metabolismo en el T.O.C.. Pero en nuestra muestra hay otro subgrupo de pacientes con T.O.C. caracterizados por unos síntomas obsesivos impulsivos, habitualmente de contenido sexual o de agresión, que presentan un patrón de perfusión completamente diferente a los anteriores con una hipoperfusión en regiones subcorticales (ganglios de la base y tálamo) y corticales.

El hecho que el número de pacientes con T.O.C. incluidos dentro de cada subgrupo sea un número pequeño puede influir de una forma determinante en la falta de significación estadística encontrada y confiere valor a las tendencias estadísticas.

No conocemos en la literatura estudios de neuroimagen funcional en los cuales se haya pretendido verificar si esta clasificación de pacientes con T.O.C., atendiendo al tipo (contenido y forma) de las obsesiones que presenten, conlleve a distinguir al menos dos tipos biológicos diferenciados de la enfermedad.

Sí existen, sin embargo, trabajos que intentan demostrar la eficacia de un determinado tratamiento dependiendo del tipo de compulsión que presenten los pacientes (Ball y cols. 1996) y han sido varias las clasificaciones clínicas que han utilizado como criterio el tipo de compulsión (Insel 1984; Rasmussen y Tsuang, 1986; Khanna y cols. 1990).

Los datos de los estudios neuroquímicos existentes también nos apoyan en nuestra idea de la existencia de dos subtipos clínicos dentro de los pacientes con T.O.C.. Leckman y cols. en 1990 describen un estudio de dos T.O.C. con obsesiones de contenido violento en los cuales existía un descenso de 5-HIAA en LCR al compararlos con sujetos control sanos, en contra de lo publicado en otros trabajos en los cuales presentan una elevación del 5-HIAA en LCR (Insel y cols. 1985; Kruesi y cols. 1990).

Niveles bajos de 5-HIAA en LCR también se han encontrado en pacientes impulsivos y violentos (Linnoila y cols. 1983; Van Praag y cols. 1983; Virkkunen y cols. 1987; Virkkunen y cols. 1994). Roy y cols. en 1988 describen la existencia de una correlación negativa con significación estadística entre los niveles de 5-HIAA en LCR y la urgencia para ejecutar la hostilidad.

Jarry y Vaccarino en 1996 postulan la existencia de dos subcategorías en el T.O.C., una con una elevación de 5-HIAA en LCR asociado con conductas evitativas (síntomas clásicos) y otra con un descenso del nivel de 5-HIAA en el LCR que estaría asociado con una desinhibición de las conductas de aproximación (pensamientos obsesivos violentos).

Debemos diferenciar claramente que Leckman y cols. con la palabra "violento" se refieren solamente al contenido de la obsesión. Nuestro concepto es más amplio y comprende no solamente el contenido sino también la forma de la obsesión. A pesar de esta diferencia, los pacientes definidos por Leckman como "violentos" se incluirían también dentro del grupo de pacientes con obsesiones impulsivas definido por nosotros. Apoyados en estos trabajos y en nuestros resultados podemos postular la idea de la existencia de dos patrones neurobiológicos diferentes dentro de los T.O.C.:

A.- Pacientes con un T.O.C. caracterizado fundamentalmente por síntomas clásicos, dudadores, controladores, evitativos en los cuales existiría una perfusión normal o aumentada en determinadas regiones cerebrales y que se acompañaría de una mayor concentración de 5-HIAA en LCR.

B- Pacientes con un T.O.C. caracterizado por una clínica más impulsiva con imágenes violentas, pensamientos de contenido sexual que irrumpen en la mente de los pacientes de una forma similar a la génesis de los actos impulsivos, que estaría

asociado a un descenso de 5-HIAA en LCR y que presentarían una hipoperfusión-actividad cerebral, fundamentalmente subcortical.

Nuestros resultados revelan la importancia de una correcta evaluación clínica de los pacientes con T.O.C. antes de sacar conclusiones acerca de los resultados de los estudios bilógicos. Quizás estas diferencias encontradas en los patrones de perfusión sean debidas a alteraciones en diferentes regiones cerebrales implicadas en esta patología, y que posteriores estudios puedan aportar en un futuro, nuevas hipótesis fisiopatogénicas del T.O.C..

En nuestro trabajo no hemos encontrado diferencias significativas en las curvas de estimulación con CMI en las diferentes hormonas estudiadas (ACTH, Cor y Pri), de tal forma que las posibles diferencias en la actividad serotoninérgica entre ambos subgrupos clínicos debe ser estudiada en posteriores trabajos utilizando técnicas más sensibles y específicas en la evaluación de la función serotoninérgica central.

El hecho de que no existan diferencias en los parámetros clínicos está en concordancia con los resultados heterogéneos que aparecen en los trabajos de neuroimagen funcional publicados en la literatura, de tal forma que pacientes con T.O.C. con un perfil clínico similar en severidad de los síntomas obsesivos, de depresión y de ansiedad presentan patrones de activación distintos dependiendo del subtipo clínico al que pertenecen.

9.3.3.- Influencia de la depresión asociada al T.O.C. en los patrones de perfusión y en la respuesta neuroendocrina a la estimulación serotoninérgica.

En el estudio publicado en 1987 por Baxter y cols. no describen diferencias en el patrón de perfusión de los pacientes con T.O.C. al compararlos con pacientes con depresión unipolar, utilizando para valorar la actividad en cada región cerebral el cociente resultante de dividir la actividad en las distintas regiones de interés por la actividad en el hemisferio ipsilateral. Posteriormente, en 1989, Baxter y cols publicaron un trabajo en el cual comparaban el metabolismo cerebral (18-FDG) de la corteza prefrontal dorsal anterolateral (CPFA) de pacientes con T.O.C. con y sin depresión mayor secundaria al mismo. Al analizar los resultados encontraron que existía un descenso con significación estadística de la tasa metabólica en CPFA en el hemisferio izquierdo en los pacientes con T.O.C. que presentaban una depresión asociada al compararlos con aquellos pacientes con T.O.C. que no sufrían depresión mayor en el momento del estudio. Este descenso de perfusión en la CPFA descrito por Baxter y cols. en 1989, (región que no ha sido analizada por nosotros) corresponde a una región que ha sido ampliamente descrita en los trabajos de neuroimagen funcional como una región con un descenso de actividad en pacientes con depresión mayor independientemente del T.O.C. (Hurzwitz y cols. 1990; Austin y cols. 1992; Biver y cols. 1994).

Otros factores que influyen en las diferencias encontradas entre nuestros resultados y el grupo de Baxter (1989) pueden ser :

1- Algunos que los pacientes con T.O.C. estudiados por Baxter y cols. no habían tenido un periodo de lavado mayor de 2 semanas por lo cual la presencia de la medicación pudiera alterar los resultados.

2- En nuestro estudio los pacientes con depresión asociada presentaban un aumento significativo en la subescala de obsesión (Y-BOCS) y en la escala de ansiedad de Hamilton (HARS), mientras que en este estudio los pacientes con T.O.C. con y sin depresión tenían la misma severidad clínica. El hecho de que la severidad de los síntomas depresivos y de la ansiedad se correlacione de forma positiva con la perfusión de áreas subcorticales puede influir en los resultados obtenidos.

3- Otra importante diferencia metodológica consiste en que en nuestro trabajo hemos utilizado como "patrón oro" comparativo la perfusión en el cerebelo, mientras que el grupo de Baxter utiliza como "patrón oro" la perfusión en el hemisferio cerebral ipsilateral a la región estudiada. Al utilizar la perfusión global del hemisferio es posible que alteraciones en la perfusión de otras regiones cerebrales en los pacientes con T.O.C. pudieran alterar los resultados obtenidos.

Por otra parte, Edmonstone y cols. en 1994 publicaron un trabajo realizado con SPECT en el comparaban el flujo vascular cerebral de los pacientes con T.O.C. con un grupo de sujetos deprimidos y con un grupo control de sujetos sanos. Los pacientes con T.O.C. presentaban un descenso significativo de la perfusión en los ganglios de la base al compararlos con los otros dos grupos, pacientes con depresión y controles.

Estos resultados en una valoración global indican que la presencia de una depresión asociada al T.O.C. en el momento del estudio no influye de manera significativa en la perfusión del T.O.C., y que la disminución de la perfusión en los pacientes con T.O.C. es independiente de la comorbilidad de un trastorno depresivo mayor.

Estos resultados están en concordancia con los hallados en nuestro trabajo, en los cuales la presencia de depresión mayor asociada al T.O.C. no parece alterar los patrones de perfusión cerebral.

En 1989, Lopez-Ibor y cols. describieron un aplanamiento en la respuesta de Cor y Prl en el test de CMI en pacientes deprimidos al compararlos con un grupo control. Este mismo grupo, en un trabajo posterior, al estudiar un grupo de pacientes con T.O.C. no encuentran diferencias significativas, en la respuesta de Prl y Cor a la estimulación con 12,5 mg i.v. de CMI, al compararlos con un grupo control.

Viñas Pifarre en 1991 describió una correlación negativa con significación estadística entre la secreción máxima de Prl y la gravedad de los síntomas depresivos en una muestra de pacientes con T.O.C. Además los pacientes con una alteración circadiana del humor tenían una respuesta aplanada de la Prl y una concentración basal de Cor más alta.

En 1994, Lopez-Ibor Alcocer describe la existencia de un aplanamiento en la respuesta hormonal, especialmente en la respuesta de ACTH, de los pacientes con T.O.C. y

de depresión asociada al compararlos con aquellos pacientes que no presentan patología afectiva asociada.

Sabemos que en el T.O.C. existe una alteración de la función serotoninérgica que no se pone de manifiesto mediante el test de CMI. Sin embargo también sabemos que en la depresión coexisten un descenso de la actividad noradrenérgica y serotoninérgica, de tal forma que el hecho que exista un aplanamiento en la respuesta de ACTH tras la estimulación con CMI i.v. en los pacientes con T.O.C. y depresión asociada parece apoyar la idea que estas dos patologías potencian la disfunción de los receptores 5-HT relacionados directamente con el estímulo de esta hormona.

Además si tenemos en consideración que en la región del hipocampo se encuentran neuronas inhibitoras del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y que hemos encontrado que a mayor puntuación en la escala de depresión existe una mayor actividad-perfusión en el hipocampo, el aumento de perfusión que hemos encontrado en esta región en los pacientes con T.O.C., y depresión asociada podría favorecer el aplanamiento de la respuesta de la ACTH al estímulo serotoninérgico.

El hecho de que no existan diferencias entre los pacientes con T.O.C. y los sujetos control en los resultados del test de CMI, pero que sí se evidencien diferencias significativas al clasificar a los pacientes en T.O.C. con depresión asociada y pacientes sin depresión, sugiere que esta prueba de estimulación puede tener importancia para

diferenciar la presencia de un trastorno depresivo asociado al T.O.C. pero que no pone de manifiesto diferencias neuroendocrinas específicas del T.O.C..

Por el contrario la prueba de neuroimagen funcional (SPECT) parece ser más sensible para detectar cambios específicos en los pacientes con T.O.C., al compararlos con un grupo control, mientras apenas diferencia la presencia de comorbilidad de episodios depresivos en el T.O.C..

9.3.4.- Influencia de los tics asociados al T.O.C. en la perfusión y en la respuesta neuroendocrina a la estimulación serotoninérgica.

Una de las características clínicas estudiadas clásicamente dentro del T.O.C., es la asociación frecuente de trastorno de tics (Síndrome de Gilles de la Tourette (GdT) o trastorno por tics crónico) y patología obsesiva. Comparados con la población general, los síntomas obsesivos tienen una mayor prevalencia entre los pacientes con síndrome de Gilles de la Tourette (Pauls y cols 1986), y una gran proporción de pacientes con T.O.C. y sus familiares de primer grado tienen una historia personal de tics (Pauls, 1990).

Laplane y cols. en 1989, publicaron un caso en el cual tras una lesión estriatal bilateral aparecían síntomas obsesivos y tics motores, postulando la implicación de esta estructura anatómica en la patogénesis de estos síntomas.

Baxter y cols. en 1990 publican un trabajo de neuroimagen cerebral (18F-FDG) en el cual se relaciona el T.O.C. con el síndrome de Gilles de la Tourette, implicando a los ganglios de la base, y a otras estructuras relacionadas, en la patofisiología de ambas patologías.

Baxter y Guze, en 1993, describen la existencia de un hipermetabolismo en la corteza orbitofrontal y putamen en los pacientes con GdT que presentaban un T.O.C. asociado.

Nuestros resultados demuestran la existencia de una hiperperfusión con significación estadística, al comparar los pacientes con T.O.C. y trastorno de tics asociado con los pacientes que no presentaban este trastorno motor asociado, a nivel de los ganglios de la base, siendo esta hiperperfusión cercana a la significación a nivel cortical frontal.

La mayor perfusión de la corteza frontal encontrada en estos pacientes pudiera tener relación con la menor severidad clínica (puntuación global de la Y-BOCS) que presentaban, ya que hemos encontrado una correlación negativa entre ambas variables.

Al comparar las curvas hormonales de respuesta a la estimulación con CMI de los pacientes con T.O.C. y trastorno de tics asociado con los pacientes que no presentaban dicha asociación, observamos que los primeros tenían un aumento en las

curvas de respuesta de ACTH y Cor, a la vez que también mostraban un aplanamiento en la curva de respuesta de Prl.

Recordemos la importancia de los sistemas de neurotransmisión dopaminérgica (inhibidor) y serotoninérgica (estimulante) en la regulación de la liberación hipofisaria de la Prl. La hipótesis de la existencia de un desequilibrio entre los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico en el T.O.C. ha sido postulada en parte debido a la eficacia de tratamientos que modifican ambos sistemas de neurotransmisión (McDougle y cols. 1994). Diversos estudios han puesto de manifiesto el papel modulador del sistema serotoninérgico inhibiendo la neurotransmisión dopaminérgica (Fibiger y Miller, 1977; Dray y cols., 1978; Tsai, 1989; Ugedo y cols., 1989; Schidt y cols., 1992; Smith y cols., 1997), aunque esta afirmación está siendo cuestionada en recientes trabajos.

La existencia de una hiperperfusión en el núcleo caudado en los pacientes con T.O.C. y tics asociados y la falta de respuesta de Prl a la estimulación de la sonda serotoninérgica nos sugiere la implicación, especialmente de este subgrupo de pacientes con T.O.C. que presentan una alteración motora de origen subcortical, de la neurotransmisión dopaminérgica en los mecanismos patofisiológicos del T.O.C.. Esta implicación la podríamos explicar si la mayor perfusión-actividad en los ganglios de la base pudiera estar poniendo de manifiesto una hiperestimulación de las vías dopaminérgicas. El aumento del tono dopaminérgico a nivel del sistema TIDA sería responsable de una acción inhibitoria de la secreción hipofisaria de Prl. Nuestros

resultados en los que hemos encontrado una correlación negativa entre el incremento de la Pri y la perfusión en los ganglios de la base podrían apoyar esta hipótesis.

En una valoración global de los resultados, podemos decir que la existencia de diferentes patrones de perfusión cerebral y respuesta hormonal a la estimulación serotoninérgica en los pacientes con tics asociados a su T.O.C. está en concordancia con los resultados descritos por Holzer y colsen 1994 tras analizar las características fenomenológicas de 35 pacientes con T.O.C. y tics asociados y compararlos con las características clínicas de otros 35 pacientes con T.O.C. que no presentaban tics asociados. Ellos pusieron de manifiesto que los pacientes con T.O.C y tics asociados presentan diferentes tipos de compulsiones (presentaban con mayor frecuencia compulsiones de tocar, golper o frotar) al compararlos con los pacientes con T.O.C. sin tics que presentaban más rituales de limpieza y refuerza la hipótesis que los pacientes con historia personal de tics representan un subgrupo clínicamente diferenciable dentro de los T.O.C. (Goodman y cos 1990).

9.3.5.- Influencia del tiempo de evolución clínica de la enfermedad en los resultados de perfusión y en las respuestas hormonales a la estimulación serotoninérgica.

El hecho de que la evolución natural de la propia enfermedad pudiera producir cambios en la perfusión y en la función serotoninérgica, parecía ser un factor determinante para valorar los patrones neurobiológicos de la enfermedad.

Los pacientes con T.O.C. con una evolución de la enfermedad mayor de un año presentaban un descenso de la perfusión cerebral en diversas regiones corticales y subcorticales a la vez que presentaban un aplanamiento en las curvas hormonales tras la estimulación con la sonda serotoninérgica. Este aplanamiento en la respuesta, que pudiera estar mediada por la existencia de una hiposensibilidad de una determinada subpoblación de receptores serotoninérgicos, desaparece al estudiar los pacientes con T.O.C. que presentaban una evolución clínica corta. A la vez que aumenta la severidad clínica de los síntomas obsesivos, la evolución natural de la enfermedad provoca cambios en los patrones de perfusión y de respuesta hormonal de los pacientes con T.O.C. de forma que existe un descenso de la perfusión y una disminución en la respuesta hormonal a la estimulación quizás debida a una desensibilización de los receptores serotoninérgicos implicados.

El hecho de que el tiempo de evolución clínica del T.O.C. influya de forma significativa en la perfusión y en la respuesta neuroendocrina nos permite decir que este parámetro es de especial importancia en el deterioro neuronal, estudiado en nuestro trabajo mediante la perfusión-actividad y en la integridad del receptor serotoninérgico.

Los pacientes con una evolución de la enfermedad larga también presentaban un aumento en la severidad de los síntomas obsesivos, siendo este hecho un factor que puede influir en la hipoperfusión cortical hallada debido a la correlación negativa existente entre la severidad de los síntomas obsesivos y la perfusión cortical, como hemos demostrado al estudiar las correlaciones entre los parámetros psicopatológicos

y la perfusión cerebral. Esta correlación también apoya la idea de que la evolución favorece el deterioro.

9.3.6.- Influencia de la historia personal de tratamientos farmacológicos previos al estudio, en los resultados de perfusión y en las respuestas hormonales a la estimulación serotoninérgica.

Aunque los dos grupos de pacientes habían estado al menos dos semanas antes de la realización de las pruebas sin recibir medicación parece que el hecho de haber estado en tratamiento farmacológico previamente condiciona la existencia de una hipoperfusión que se mantiene tras ese corto periodo de lavado.

Por lo que es necesario tener presente este factor a la hora de la valoración de los resultados en el estudio de perfusión.

En los trabajos publicados que hacen referencia a los cambios en la actividad cerebral provocados por el tratamiento farmacológico eficaz con IRS en el T.O.C. (Benkelfat y cols. 1990; Hoehn-Saric y cols. 1991; Swedo y cols. 1992; Baxter y cols. 1992; Perani y cols. 1995) parece existir una concordancia en los resultados, apareciendo un descenso de actividad cerebral en diversas regiones (corteza orbitofrontal, cíngulo, cabeza del núcleo caudado), tras la mejoría clínica.

En nuestro trabajo las áreas en las cuales se produce un descenso significativo del flujo sanguíneo cerebral, tálamo y ganglios de la base izquierdos, son diferentes a las referidas en los trabajos citados anteriormente. Este efecto producido por la existencia de tratamientos farmacológicos previos sería independiente de la eficacia terapéutica del tratamiento, ya que los pacientes no habían experimentado mejoría clínica con el mismo.

La historia personal de tratamientos farmacológicos previos no modifica significativamente la respuesta hormonal.

También observamos que los pacientes que habían recibido tratamientos farmacológicos previos eran también en su mayoría, y lógicamente, los pacientes que tenían una evolución clínica larga. Nos preguntamos hasta que punto este hecho podía marcar las diferencias encontradas en los pacientes con T.O.C. que habían recibido medicación para lo cual estudiamos ambas variables de forma separada, y encontramos que había un descenso de actividad con significación estadística en las áreas anteriormente descritas para los T.O.C. de larga evolución de forma independiente de si recibían o no tratamiento.

La evolución clínica larga y la historia personal de haber recibido algún tratamiento previo son dos factores que suelen estar asociados. Al estudiarlos observamos que ambos factores modifican los patrones de perfusión de forma independiente, pero además se pone de manifiesto que mientras la presencia de una evolución clínica larga provoca un descenso de la perfusión en áreas corticales y subcorticales, la

existencia de historia personal de haber recibido tratamientos farmacológicos con anterioridad produce un descenso de la perfusión en regiones subcorticales.

Al estudiar las curvas hormonales de respuesta a la sonda serotoninérgica y la influencia de ambas variables, historia de tratamientos previos y tiempo de evolución clínica, observamos que es únicamente la variable tiempo de evolución clínica la que determina el aplanamiento en la curva de respuesta de ACTH y Cor, mientras que la curva de respuesta de Pri viene determinada por ambas variables.

La ansiedad es un síntoma claramente asociado a la clínica del T.O.C. y ha sido históricamente relacionado con alteraciones a nivel del sistema límbico. (Kaada, 1960; Gray, 1982).

Estudios de neuroimagen funcional han puesto de manifiesto el descenso de la perfusión a nivel cortical directamente relacionado con la severidad de la ansiedad ha sido descrito por Zohar y cols en 1989 describiendo un descenso de actividad en corteza parietal y temporal en pacientes con T.O.C. tras estimulación de sus síntomas obsesivos, utilizando como radioligando Xe inhalado. Un descenso en el metabolismo del lóbulo parietal inferior también ha sido descrita en pacientes con crisis de pánico por Nordhal y cols. en 1990. McGuire y cols., en 1994, encuentran un descenso de la actividad en lóbulo parietal tras la estimulación con objetos desencadenantes de la clínica obsesiva de los pacientes con T.O.C.. De esta forma correlacionaron negativamente la actividad de esta región con el nivel de ansiedad producido después de la estimulación.

Nuestro estudio de correlación pone de manifiesto que la actividad subcortical de los pacientes con T.O.C. está influenciada por la severidad de la ansiedad en reposo de estos, de tal forma, que al aumentar la ansiedad hay un aumento de la perfusión-actividad en regiones subcorticales.

La correlación positiva que aparece entre la puntuación de la HARS y la perfusión en regiones subcorticales puede ser debida a la existencia de una mayor actividad en regiones relacionadas con el sistema límbico como son la amígdala, cortex entorrinal y perirrinal y otras estructuras parahipocámpicas. Estas regiones cerebrales han sido relacionadas con el nivel de ansiedad tanto en estudios animales (Kaada 1960; Gray 1982) como de neuroimagen funcional (PET) de pacientes con trastorno de pánico (Reiman y cols. 1984; Nordhal y cols. 1990).

VERIFICACION DE HIPOTESIS

10. VERIFICACION DE HIPOTESIS

1) Los pacientes con T.O.C. que presentaban una clínica caracterizada fundamentalmente por obsesiones impulsivas mostraban unos patrones de perfusión cerebral diferentes a los pacientes con obsesiones clásicas. Los pacientes con síntomas impulsivos presentaban un descenso del flujo cerebral regional al compararlos con el grupo control, mientras que los pacientes con síntomas clásicos no se diferenciaban de los controles.

Estas diferencias halladas en los patrones de perfusión entre los diferentes subtipos clínicos, no se encontraron al analizar los resultados del test de estimulación serotoninérgica.

2) La comorbilidad de un episodio depresivo en el T.O.C. no modifica significativamente los patrones de perfusión cerebral, pero sí determina la existencia de un aplanamiento en la respuesta hormonal al estímulo serotoninérgico, particularmente de la ACTH.

3) La comorbilidad de tics en los pacientes con T.O.C. sí modifica de manera significativa los patrones de perfusión y de función serotoninérgica, mostrando dichos pacientes una hiperperfusión en el núcleo caudado y un aplanamiento en la respuesta de Prl.

4) El tiempo de evolución clínica de la enfermedad también modifica los patrones de perfusión y la respuesta hormonal al estímulo serotoninérgico. La evolución de la enfermedad determina la existencia de una hipoperfusión cerebral, cortical y subcortical, y un aplanamiento en las respuestas hormonales.

5) La historia personal de tratamientos farmacológicos previos al estudio no determina cambios significativos en los patrones de perfusión cerebral y en la función serotoninérgica.

CONCLUSIONES

11.- CONCLUSIONES

1.- Los pacientes con T.O.C. presentan, al compararlos con un grupo control, un descenso de perfusión cerebral en regiones corticales (OBD, HCD y HCI) y subcorticales (TLD, TLI, GBD y GBI).

2.-Las características clínicas de los pacientes con T.O.C. definen los patrones de perfusión cerebral regional.

2.1- Los pacientes con T.O.C. con un predominio de síntomas obsesivos impulsivos presentan un descenso de la perfusión cerebral en regiones subcorticales al compararlos con el grupo control.

2.2.- Los pacientes con T.O.C. que tenían un predominio de síntomas obsesivos clásicos no presentan diferencias en los patrones de flujo cerebral regional al compararlos con el grupo control.

3.- La comorbilidad de un episodio depresivo no modifica significativamente los patrones de perfusión cerebral regional en el T.O.C..

4.- La comorbilidad de un trastorno de tics modifica los patrones de perfusión cerebral regional en el T.O.C., objetivándose un aumento de la perfusión en la cabeza del

núcleo caudado y en el lóbulo frontal en relación a los pacientes que no presentan este trastorno asociado.

5.- La evolución clínica de la enfermedad modifica los patrones de perfusión cerebral regional, siendo la responsable de la hipoperfusión encontrada en regiones corticales y subcorticales. Los pacientes con una evolución clínica corta presentaban una perfusión cerebral regional semejante al grupo control.

6.- La historia personal de tratamientos farmacológicos previos al estudio no influye de forma significativa en los patrones de perfusión cerebral.

7.- La severidad clínica del T.O.C. se correlaciona de forma negativa con la perfusión cortical (frontal, parietal y cíngulo) a expensas de la severidad de la obsesión.

8.- La hipoperfusión de las regiones corticales y subcorticales encontradas en los pacientes con T.O.C. se debe a la evolución de la enfermedad, al tipo de la obsesión (obsesiones impulsivas) y a la severidad de las mismas.

9.- La intensidad de la ansiedad basal en el T.O.C. se correlaciona de forma positiva con la perfusión subcortical y de forma negativa con la cortical.

10.- No existen diferencias significativas en la respuesta de ACTH, Cor y Prl al estímulo serotoninérgico (CMI i.v.) entre los pacientes con T.O.C. y el grupo control.

Solo se objetiva una disminución estadísticamente significativa en la concentración basal media de Cor en los pacientes con T.O.C. al compararlos con el grupo control.

11.- El proceso evolutivo de la enfermedad provoca un aplanamiento en las curvas de respuesta de ACTH y Cor a la estimulación serotoninérgica. Este resultado apoya la influencia del tiempo de evolución del T.O.C. en la sensibilidad de determinados subtipos de poblaciones de receptores serotoninérgicos.

12.- Los pacientes con antecedentes de tratamientos farmacológicos previos al estudio muestran unas respuestas de estas hormonas (ACTH y Cor) menos alteradas que los pacientes sin dichos antecedentes. Este hallazgo nos permite sugerir que los tratamientos farmacológicos retrasan la alteración de las subpoblaciones de receptores serotoninérgicos implicadas en la liberación de dichas hormonas.

13.- La comorbilidad de un episodio depresivo produce un aplanamiento en la curva de respuesta hormonal de ACTH al estímulo serotoninérgico. Por lo que el proceso depresivo puede ocasionar directamente, e independientemente de otros factores, alteraciones del subtipo de receptores serotoninérgicos responsables de la liberación de ACTH.

14.- La comorbilidad de un trastorno de tics en el T.O.C. modifica las respuestas hormonales tras la estimulación serotoninérgica provocando una elevación en la curva de respuesta de la ACTH y del Cor, a la vez que un aplanamiento de la curva de respuesta de la Prl, al compararlos con los pacientes con T.O.C. sin este trastorno.

Estos resultados sugieren que la asociación de un trastorno de tics al T.O.C. implicaría una alteración, inversa a la encontrada en relación al tiempo de evolución y a la comorbilidad de depresión, de los receptores serotoninérgicos relacionados con la liberación de ACTH y Cor y un trastorno (mayor inhibición dopaminérgica) de la función dopaminérgica implicada en la liberación de Prl.

BIBLIOGRAFIA

12.- BIBLIOGRAFIA

- Abbruzzese M, Ferri S y Scarone S. Wisconsin Card Sorting Test performance in obsessive-compulsive disorder: No evidence for involvement of dorsolateral prefrontal cortex. *Psychiatry Research* 1995; 58: 37-43.
- Adams BL, Warneke LB, McEwan AJB, y cols.. Single photon emission computerized tomography in obsessive-compulsive disorder: A preliminary study. *J Psychiatr Neurosci* 1993; 18: 109 -112.
- Akthar S, Wig NN, Varma V, y cols.. A phenomenological analysis of symptoms in obsessive-compulsive neurosis. *Br J Psychiatry* 1975; 127: 342-348.
- Alexander G, DeLong M y Strick P. Parallel organization of functionally segregated circuit linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9: 345-381.
- Altamura AC, Montgomery SA, Wernicke JF, y cols.. The evidence for 20 mg a day of flouxetine as the optimal dose for the treatment of depression. *Br J Psychiatry* 1988; 153:109-112.
- Altemus M, Swedo SE, Leonard HL, y cols.. Changes in cerebro-spinal fluid neurochemistry during treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 794-803.
- Asberg M, Bertilsson L. Serotonin in depressive illness-studies of CSF 5-HIAA. In *Neuropsychopharmacology*. Ed. B Saletu. Pergamon Press; Oxford, 1979.
- Asberg M, Traskman I, Thoren P. 5-HIAA in CSF. A biochemical suicide predictor ?. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 1193-1197.
- Austin MP, Dougall N, Ross M, y cols. Single photon emission tomography with ^{99m}Tc exametazime in major depression and the pattern of brain activity underlying the psychotic/neurotic continuum. *J Affect Disord* 1992; 26: 31-43.
- Aylward EH, Harris GJ, Hoehn-Saric R, y cols.. Normal caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder assessed by quantitative neuroimaging. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 577-584.
- Azari NP, Pietrini P, Horwitz KD y cols.. Individual differences in cerebral metabolic patterns during pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder: A multiple regression/discriminant analysis of positron emission tomographic data. *Biol Psychiatry* 1993; 34: 798-809.
- Azmitia EC. The serotonergic sistem: progression toward a collaborative organization. En Meltzer HY De.: *Psychopharmacology. The third generation of progress*. Raven Press. New york, 1978; 61-73.

-
- Ball SG, Baer L y Otto MW. Symptom subtypes of obsessive-compulsive disorder in behavioral treatment studies: a quantitative review. *Behav Res Ther* 1996; 34(1): 47-51.
 - Banki CM y Molnar G. Cerebrospinal fluid 5-HIAA as an index of central serotonergic processes. *Psychiatry Research* 1981; 5: 23-32.
 - Barnes JM, Barnes NM, Costall B, y cols.. 5-HT₃ receptors mediate inhibition of acetylcholine release in cortical tissue. *Nature* 1989; 338: 762-763.
 - Barr LC, Goodman WK, Price LH, McDougle CJ, Charney DS. The serotonin hypothesis of the obsessive-compulsive disorder: implications of the pharmacologic challenge studies. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: (4 suppl): 17S-28S.
 - Bastani B, Arora R, Meltzer H. Serotonin uptake and imipramine binding in the blood platelets of obsessive-compulsive disorder patients. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 131-139.
 - Bastani L, Nash F, Meltzer H. Prolactin and cortisol responses to MK-212, a serotonin agonist, in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 833-839.
 - Baxter LR. PET studies of cerebral function in major depression and obsessive compulsive disorder: Emerging prefrontal cortex consensus. *Ann Clin Psychiatry* 1991; 3: 103-109.
 - Baxter LR, Phelps ME, Mazziotta JC, y cols.. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 211-218.
 - Baxter LR, Schwartz J, Bergman KS, y cols.. Caudate metabolic glucose rates changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 681-689.
 - Baxter LR, Schwartz JM, Mazziotta JC, y cols.. Cerebral glucose metabolic rates in non-depressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1988;145: 1560-1563.
 - Benkelfat C, Murphy DL, Zohar J, y cols.. Clomipramine in obsessive-compulsive disorder: Further evidence for a serotonergic mechanism of action. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 23-28.
 - Benkelfat C, Nordahl TE, Semple WE, y cols.. Local cerebral glucose metabolic activity in obsessive-compulsive disorder: patient treated with clomipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 840-848.
 - Benloucif S y Galloway MP. Facilitation of dopamine release in vivo by serotonin agonist: studies with microdialysis. *Eur J Pharmac* 1991; 200: 1-8.

-
- Bianchi C, Siniscalchi A y Beani L. 5-HT_{1A} agonist increase and 5-HT₃ decrease acetylcholine efflux from cerebral cortex of freely-moving guinea pigs. *Br J Pharmacol* 1990; 101: 448-452.
 - Biver F, Goldman S, Delvvene V, y cols. Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 381-384.
 - Black D, Kelly M, Myers C, y cols.. Tritiated imipramine binding and serotonin uptake in obsessive-compulsive volunteers and psychiatrically normal controls. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 319-327.
 - Blier P, Chaput Y, De Montigny C. Long-term 5-HT reuptake blockaded, but no monoamine oxidase inhibition, decreases the function of terminal 5-HT autoreceptors : an electrophysiological study in the rat brain. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1988; 337: 246-254.
 - Blier P, De Montigny C. Electrophysiological investigations of the effect of repeated zimeldine administration on serotonergic neurotransmission in the rat. *J Neurosci* 1983; 3: 1270-1278.
 - Blier P, De Montigny C, Tardiff D. Effects of two antidepressant drugs mianserine and indalpine on the serotonergic system: single-cell studies in the rat. *Psychopharmacology* 1984; 84: 242-249.
 - Branchek T. More serotonin receptors?. *Curr Biol* 1993; 3: 315-317.
 - Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, y cols.. Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 595-606.
 - Brown GL, Ebert MH, Goyer PF, y cols.. Aggression, suicide and serotonin: relationship to CSF amine metabolites. *Am J Psychiatry* 1982; 139:741-746.
 - Calabrese G, Colombo C, Bonfanti A, y cols.. Caudate nucleus abnormalities in obsessive compulsive disorder: Measurements of MRI signal intensity. *Psychiatry Research : Neuroimaging* 1993; 50: 89-92.
 - Chaput Y, De Montigny C, Blier P. Effect of a selective 5-HT blocker, citalopram, on the sensitivity of 5-HT autorreceptors: electrophysiological studies in the rat brain. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1986; 333: 342-348.
 - Charney DS, Goodman WK, Price LH, y cols.. Serotonin function in obsessive-compulsive disorder: A comparison of effects of tryptophan and chlorophenylpiperazine in patients and healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 177-185.
 - Chiocca EA, Martuza RL. Neurosurgical of the obsessive-compulsive disorder. En: Jenike MA, Baer L, Minichello WE, y cols., eds. *Obsessive-compulsive disorders: theory and management*. St Luis: Mosby Year Book.1990.

-
- Chouinard G, Goodman W, Krystal JH, y cols.. Results of a doble-blind placebo-controlled trial of a new serotonin reuptake inhibitor, sertraline, in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 279-284.
 - Christensen KJ, Kim SW, Dysken MW, Hoover KM. Neuropsychological performance in the obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1992; 31: 4-18.
 - Conde V, De la Gandara, Blanco ML, y cols.. Signos neurologicos menores en los trastornos obsesivo compulsivos. *Actas Luso-Esp. Neurol Psiquiatr* 1991; 19:1-21.
 - Conn P, Sanders-Bush E. Central serotonin receptors: Effector systems, physiological roles and regulation. *Psychopharmacology* 1987; 92: 267-277.
 - Cummings JL y Cummings K. Obsessive-compulsive disorder in Huntington's disease. *Biol Psychiatry* 1992; 31: 263-270.
 - Delgado PL, Charney DS, Price LH, y cols.. Behavioral effects of acute tryptophan depletion in depressed and obsessive compulsive disorder patients. 18th Annual Meeting of the Society of Neuroscience, Toronto, Nov. 1988.
 - Delgado PI, Charney DS, Price LH, y cols. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action: Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 411-418.
 - Dray A, Goyne TJ, Oakley TR y cols.. Evidence for the existence of a raphe projection to the substantia nigra in rat. *Brain Res* 1976; 113: 45-57.
 - Dubovsky SL y Thomas M. Serotonergic mechanisms and current and future psychiatric practice. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (supl. 2) 38-48.
 - Edmonstone Y, Austin M-P, Prentice N, y cols.. Uptake of 99m Tc- exametazime shown by single photon emission computerized tomography in obsessive-compulsive disorder compared with major depression and normal controls. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90: 298-303.
 - Eslinger PJ, Damasio AR. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal ablation: patient EVR. *Neurology* 1985; 35: 1731-1741.
 - Fernandez-Córdoba E, López-Ibor Jr JJ. La monoclormipramina en enfermos resistentes a otros tratamientos. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1967; 26:119-147.
 - Fessler RG, Deyo SN, Meltzer HY, y cols.. Evidence that the medial and the dorsal raphe nuclei mediate serotonergically-induced increases in prolactin release from the pituitary. *Brain Research* 1984; 299: 231-237.
 - Flament M, Rapoport J, Murphy D, y cols.. Biochemical changes during clomipramine treatment in childhood obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 219-225.

-
- Frazer A, Maayani S y Wolfe BB. Subtype of receptors for serotonin. *Ann rev Pharmacol Toxicol* 1990; 30: 307-348.
 - Freud S. Obsessions and phobias, their psychical mechanism and their aetiology. En: Stracey J, ed. *The standard edition of the complete psychological works*. Vol 3. Londres. Hogarth press, 1895.
 - Fuller RW, Wong DT. Serotonin reuptake blockers in vitro and in vivo. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 36S-49S.
 - Galloway MP, Suchowski CS, Keegan MJ y cols.. Local infusion of the selective 5-HT_{1b} agonist CP-93,129 facilitates striatal dopamine release in vivo. *Synapse* 1993; 15: 90-92.
 - Garber HJ, Ananth JV, Chiu LC, y cols.. Nuclear magnetic resonance study of obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1001-1005.
 - Geissman P, Kammerer T. L'imipramine dans la nevrose obsessionnelle. Etude de 30 cas. *L' Encéphale* 1964; 53: 369-382.
 - Geshwind N. Behavioral changes in temporal lobe epilepsy. *Psychol Med* 1979; 9: 217-219.
 - Goodman WK, Price LH, Delgado PL, y cols.. Specificity of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder: comparison of fluvoxamine and desipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 577-585.
 - Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, y cols.. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: A double-blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 36-44.
 - Goodwin D, Guze SB, Robins E. Follow-up studies in the obsessional neurosis. *Arch Gen Psychiatry* 1969; 20:182-187.
 - Gray JAG. *The neuropsychology of Anxiety: An enquiry into the functions of septo-hippocampal system*. New York : Oxford. 1982.
 - Greenland S. Randomization, statistics and causal inference. *Epidemiology* 1990; 1: 421-429.
 - Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, y cols.. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 53-60.
 - Guyotat J, Marin A, Dubor P, Bonhomme R. L' imipramine en dehors des états dépressifs. *Journal Medical Lyon* 1960; 41: 367-375.

-
- Hamik A, Peroutka S. L-m-chlorophenylpiperazine (mCPP) interaction with neurotransmitter receptors in human brain. *Biol Psychiatry* 1989; 25: 569-575.
 - Hamlin CL, Swayne LC, Liebowitz MR, y cols.. Striatal IMP-SPECT decrease in obsessive-compulsive disorder, normalized by pharmacotherapy. *Neurology* 1989; 2: 290-300.
 - Harris GJ, Hoehn-Saric R, Lewis RW, y cols.. Mapping of SPECT regional cerebral perfusion abnormalities in obsessive compulsive disorder. *Hum Brain Map.* 1994; 1: 237-248.
 - Harris GJ, Pearlson GD, Hoehn-Saric R. Single photon emission computed tomography in obsesive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 498-501.
 - Henderson JG, Pollard CA. Three types of obsessive-compulsive disorder in a comunity sample. *J Clin Psychol* 1988; 44: 747-752.
 - Hetey L y Drescher K. Influence of antipsychotics on presynaptic receptors modulating the release of dopamine synaptosomes of nucleus accumbens of rats. *Neuropharmacology* 1986; 25:1103-1109.
 - Hewlett W, Vinogradov S, Martin K, y cols.. Fenfluramine stimulation of prolactine in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1992; 42: 81-92.
 - Hirano H, Day F y Fibiger HC. Serotonergic regulation of acetylcoline release in rat frontal cortex. *J Neurochem* 1995; 65: 1139-1145.
 - Hoeh-Saric R, Benkelfat C. Structural and functional brain imaging in OCD. In: Hollander E, Zohar J, Marazziti D, Olivier B eds. *Current insights in Obsessive-Compulsive disorder*. New York, NY: John Wiley & Sons Inc;1994:183-211.
 - Hoehn-Saric, Pearlson G, Harris G, y cols.. Effects of fluoxetine on regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1243-1245.
 - Hollander E, DeCaria C, Gully R, y cols.. Effects of chronic fluoxetine treatment on behavioral and neuroendocrine responses to meta-chlorophenylpiperazine in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Res* 1991; 36: 1-17.
 - Hollander E, DeCaria CM, Nitescu A, y cols.. Serotonergic function in obsessive-compulsive disorder: behavioral and neuroendocrine responses to oral m-chlorophenylpiperazine and fenfluramine in patients and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 21-28.
 - Hollander E, Fay M, Cohen B, y cols.. Serotonergic and noradrenergic responsivity in obsessive-compulsive disorder: behavioral findings. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1015-1017.

-
- Hollander E, Prohovnik I, Stein DJ. Increased cerebral blood flow during m-CPP exacerbation of obsessive-compulsive disorder. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences* 1995; 7(4): 485-90.
 - Hollander E, Schiffman E, Cohen B y cols.. Signs of central nervous system dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 27-32.
 - Holmes MC, DiRenzo GD y cols.. Role of the serotonin in the control of secretion of corticotropin releasing factor. *J Endocrinology* 1982; 93:151-160.
 - Holzer JC, Goodman WK, McDougle CJ, y cols.. Obsessive-compulsive disorder with and without a chronic tic disorder. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 469-473.
 - Horwitz B, Swedo SE, Grady CL, y cols.. Cerebral metabolic pattern in obsessive-compulsive disorder: altered interconnections between regional rates of glucose utilization. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 1991; 40: 221-237.
 - Hoyer D, Clarke De, Fozard JR, y cols.. Classification of receptors for 5-HT. *Pharmacol Rev* 1994; 46:157-203.
 - Hurwitz TA, Clark C, Murphy E, y cols. Regional cerebral glucose metabolism in major depression disorder. *Can J Psychiatry* 1990; 35: 684-688.
 - Hymas N, Lees A, Bolton D, y cols.. The neurology of the slowness. *Brain* 1991; 114: 2203-2233.
 - Insel T. Antiobsessional and antidepressant effects of clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacological Bulletin* 1982;18: 115-117.
 - Insel T. Towards the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 739-745.
 - Insel T, Mueller E, Alterman I, y cols.. Obsessive-compulsive disorder and serotonin: Is there a connection?. *Biol Psychiatry* 1985; 20: 1174-1189.
 - Insel T, Murphy DI, Cohen RM, y cols. Obsessive-compulsive disorder: a double-blind trial of clomipramine and clorgyline. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 605-612.
 - Jelliffe SE. Psychopathology of the forced movements and the oculo-gyric crises of lethargic encephalitis. *Nervous and Mental Diseases Monograph* ,Nº 55. New York and Washington, 1932.
 - Jenike MA y Brandon AD. Obsessive-compulsive disorder and head trauma: a rare association. *J Anxiety Disorder* 1988; 2: 353-359.
 - Jenike MA, Breiter HC, Baer L, y cols.. Cerebral Structural abnormalities in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 625-632.

-
- Jenner P, Sheehy M, Marschen CD. Noradrenaline and 5-HT modulation of brain dopamine function: implications after treatment of Parkinson's disease. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 15: 277S - 289S.
 - Jorgensen H, Knigge U y Warberg J. Effects of selective serotonin receptor agonist on prolactine secretion in male rats. *Neuroendocrinology* 1993; 57: 401-407.
 - Kaada BR. Cingulate, posterior orbital. Anterior insular and temporal polar cortex. In *Handbook of Physiology, Section I: Neurophysiology* (eds J Field, HW Magoun), pp. 1345-1372. Washington, DC: American Psychological Society.
 - Kahn RS, Davidson M, Knott P y cols. Effects of neuroleptic medication on cerebrospinal fluid monamine metabolite concentrations in schizophrenia. Serotonin and dopamine interactions as a target for treatment. *Arch Gen Psych* 1993; 50: 599-605.
 - Kahn RS, Wetzler S. M-Chlorophenylpiperazine as a probe of serotonin function. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 1139-1166.
 - Kahn Rs, Kalus O, Wetzler S, y cols.. Effects of serotonin antagonist on m-chlorophenilpiperazine-mediated responses in normal subjects. *Psychiatry Res* 1990; 33: 189-198.
 - Kato Y, Nakai Y, y cols.. Effects of the 5-hydroxytryptophan on plasma prolactin levels in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 695-697.
 - Katz RJ , Deveaugh-Geis J. The antiobsessional effects of clomipramine do not require concomitant affective disorder. *Psychiatry Res* 1990; 31:121-129.
 - Kaye NS, Dancu C. Paroxetine and obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1523.
 - Kellner CH, Jolley RR, Holgate RC, y cols.. Brain MRI in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research* 1991; 36: 45-49.
 - Kemp BJ, Prato FS, Dean GW, y cols.. Correction for attenuation in technatium-99m-HMPAO SPECT brain imaging. *J Nucl Med* 1992;33:1875-1880.
 - Kruesi MJP, Rapoport JL, Hamburger S, y cols.. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites, aggression, and impulsivity in dysruptive behavior disorder of children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 419-426.
 - Laplane D, Levasseur M, Pillon B y cols.. Obsessive-compulsive and other behavioral changes with bilateral basal ganglia lesions. *Brain* 1989; 112: 699-725.
 - Leckman JF, Goodman WK, Riddle MA, y cols.. Low CSF 5-HIAA and obsession of violence: report of two cases. *Psychiatr Res* 1990; 35: 95-99.

-
- Leonard BE. Subtypes of serotonin receptors: biochemical changes and pharmacological consequences. *Int Clin Psychopharmacol* 1992; 7:13-21.
 - Leonard HL, Lenane MC, Swedo SE, y cols.. Tics and Tourette's disorder: a 2-to 7-follow up for 54 obsessive-compulsive children. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1244-1251.
 - Leonard HL, Swedo SE, Rapoport JL, y cols.. Treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine and desipramine in children and adolescents: a double blind crossover comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 1088-1092.
 - Leonard HL, Swedo SE, Coffey M, Cheslow D. Clomipramine versus desipramine in childhood obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24: 43-45.
 - Leonard HL, Swedo SE, Lenane MC, y cols.. A double-blind desipramine substitution during long term clomipramine treatment in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 922-927.
 - Lesch K, Hoh A, Disselkamp-Tietze J, y cols.. 5-hydroxytryptamine 1A receptor responsivity in obsessive-compulsive disorder. Comparison of patients and controls. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 540-547.
 - Lesch K, Hoh A, Schulte H, y cols.. Long-term fluoxetine treatment decreases 5-HT_{1A} receptor responsivity in obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacology* 1991; 105: 415-420.
 - Linnoila M, Virkkunen M, Scheinin M, y cols.. Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from non impulsive behavior. *Life Sci* 1983; 33: 2609-2614.
 - López Ibor JJ. *La angustia vital*. Ed: Paz Montalvo. Madrid.1950.
 - López-Ibor Jr JJ, Saiz-Ruiz J y Perez de los Cobos JC. Biological correlations of suicide and aggressivity in major depressions (with melancholia) : 5-HIAA and cortisol in CSF. Dexamethasone suppression test and therapeutic response to 5-Hydroxytryptophan. *Neuropsychobiology* 1985; 14: 67-74.
 - López-Ibor Jr JJ. The involvement of serotonin in psychiatric disorder and behavior. *B J Psychiatry* 1988;153:26-39.
 - López-Ibor Jr JJ, Sainz-Ruiz J, Moral L. The Fenfluramine Challenge Test as an index of severity of affective disorders. *Pharmacopsychiatry* 1988; 21: 9-14.
 - López-Ibor JJ, Lana Moliner F, Saiz-Ruiz J. Conductas autolíticas impulsivas y serotonina. *Act Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1990; 18:316-325.
 - López-Ibor JJ, Viñas R, Saiz Ruiz J. Bases biológicas del trastorno obsesivo-compulsivo. *Act Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1990; 18: 306-315.

-
- López-Ibor Jr JJ, Saiz-Ruiz J, Lopez-Ibor Alcocer MI y Viñas R. Trastorno Obsesivo-compulsivo y depresión. *Actas Luso-Esp. Neurol Psiquiatr* 1995; 23: 97-113.
 - López-Ibor Jr JJ, Saiz-Ruiz J, Cottraux J, y cols. Double-blind comparison of fluoxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; 6: 111-118.
 - López-Ibor Alcocer MI. Mecanismos serotoninérgicos en el trastorno obsesivo-compulsivo. Estudio neuroendocrinológico y de flujo sanguíneo cerebral. Tesis doctoral presentada en la facultad de Medicina . Universidad Complutense, Madrid ,1994.
 - Lu KH y Maites J. Effects of the serotonin precursors and melatonin on serum prolactin release in rats. *Endocrinology* 1975; 93: 152-155.
 - Lucey J, Butcher G, Clare A, Dinan T. The anterior pituitary responds normally to protirelin in obsessive-compulsive disorder: evidence to support a neuroendocrine serotonergic deficit. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87: 384-388.
 - Lucey J, Costa DC, Blanes T, y cols. Regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disordered patients at rest. Differential correlates with obsessive-compulsive and anxious-avoidant dimensions *Br J Psychiatry* 1995; 167(5): 629 -
 - Lucey J, O'Keane U, Butcher G, y cols.. Cortisol and prolactine responses to d-fenfluramine in normothymic obsessive-compulsive disorder. A comparison with depressive and healthy controls. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 527-521.
 - Lydiard RB, Ballenger JC, Ellinwood E, y cols.. CSF Mmonoamine metabolites in obsessive-compulsive disorder . 143rd annual meeting of the American Psychiatry Association; New York: American Psychiatric Association. 1990.
 - Luxenberg JS, Swedo SE, Flament MF, y cols.. Neuroanatomical abnormalities in obsessive-compulsive disorder detected with quantitativex-ray computed tomography. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1089-1093.
 - Machlin SR, Harris GJ, Pearlson GD y cols.. Elevated medial frontal cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1240-1242.
 - Marazziti D, Hollander E, Lensi P. Peripheral markers of serotonin and dopamine function in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1992; 42: 41-51.
 - Martinot JL, Allilaire JF, Mazoyer BM, y cols.. Obsessive-compulsive disorder: a clinical, neuropsychological and positron emission tomography study. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82: 233-242.
 - McGuire PK, Bench CJ, Frith CD, y cols.. Functional anatomy of obsesive-compulsive phenomena. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 459-468.

-
- McBride P, DeMeo M, Sweeney J, y cols. Neuroendocrine and behavioral responses to challenge with the indirect serotonin agonist dl-fenfluramine in adult with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1992; 31:19-34.
 - McCormick DA y Williamson A. Convergence and divergence of neurotransmitter action in human cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 8098-8102.
 - McLeod RM. Regulation of prolactin secretion. En Martini L y Ganong WF: *Frontiers in neuroendocrinology*. Raven Press, New York 1976; 167-197.
 - Meltzer HY, Nash JF. Serotonin and mood: neuroendocrine aspects. En: *Current topics in neuroendocrinology*. Vol 8. Springer-Verlag. Berlin 1988.
 - Meyerson LR, Leni JR, Wennogle LP. Allosteric interaction between the site labeled by 3H-imipramine and the serotonin transporter in human platelets. *J Neurochemistry* 1987; 48: 560-565.
 - Modell JG, Mountz JM, Curtis Gc, Greden JF. Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1989; 1: 27-36.
 - Molliver ME. Serotonergic neuronal systems: what their anatomic organization tells us about function. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 3S-23S.
 - Montgomery SA y Fineberg N. New findings in obsessive-compulsive disorder. Autumn Quarterly Meeting, Kensington Town Hall, London W8, October, 1987.
 - Mueller EA, Murphy DL, Sunderland T. Further studies of putative serotonin agonist serotonin receptor agonist m-chlorophenylpiperazine: evidence for a serotonin receptor mediated mechanism of action in humans. *Psychopharmacology* 1986; 89: 388-391.
 - Mueller EA, Murphy DL, Sunderland T. Neuroendocrine effects of m-chlorophenylpiperazine, a serotonin agonist, in humans. *J Clin Endocrinol Metabol* 1985; 61: 1179-1184.
 - Murphy DL, Zohar J, Benkelfat C. Obsessive-compulsive disorder as a 5-HT subsystem-related behavioural disorder. *Br J Psychiatry* 1989; 155 (suppl 8): 15-24.
 - Murray RM, Cooper JE, Smith A. The Leyton Obsessional Inventory: an analysis of the responses of 73 obsessional patients. *Psychol Med* 1979; 9: 305-311.
 - Nemeroff CB. The clinical pharmacology and use of paroxetine, a new selective serotonin reuptake inhibitor. *Pharmacotherapy* 1994; 14:127-138.
 - Nordahl TE, Benkelfat C, Semple WE, y cols.. Cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1989; 2: 23-28.

-
- Otto MW. Normal and abnormal information processing. A neuropsychological perspective on Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychiatric Clinics of North America* 1992; 15(4): 825-848.
 - Pandey S, Worn Kim S, Davis J, Pandey G. Platelet serotonin-2 receptors in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 367-372.
 - Paradis CM, Friedman S, Hatch M, y cols.. Obsessive-compulsive disorder onset after removal of a brain tumor. *J Nerv Mental Dis* 1992; 180: 535-536.
 - Parson LH y Justice JB Jr.. Perfusate serotonin increases extracellular dopamine in the nucleus accumbens as a measured by in vivo microdialysis. *Brain Res* 1992; 606: 195-199.
 - Pato MT, Zohar-Kadouch R, Zohar J, Murphy DL. Return of symptoms after discontinuation of clomipramine in patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 148:1552-1557.
 - Pauls DL, Towbin KE, Leckman JF, y cols.. Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder: a evidence supporting a genetic relationship. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 1180-1182.
 - Perani D, Colombo C, Bressi S, y cols.. 18FDG PET study in obsessive-compulsive disorder: a clinical-metabolic correlation study after treatment. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 244-250.
 - Peroutka SJ, Snyder SH. Long-term antidepressant treatment decreases 3H-spiroperidol-labeled serotonin receptor binding. *Science* 1981; 210: 88-91.
 - Pigott TA, Altemus M, Rubenstein CS, y cols.. Symptoms of eating disorders in patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1991; 48: 1552-1557.
 - Pigott T, Zohar J, Hill J, y cols.. Metergoline blocks the behavioral and neuroendocrine effects of orally administered m-chlorophenylpiperazine in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 418-426.
 - Pitman RK. Pierre Janet on Obsessive-Compulsive Disorder (1903). Review and commentary. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 226-232.
 - Prichep LS, Mas F, Hollander E, y cols.. Quantitative electroencephalographic subtyping of Obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 1993; 50: 25-32.
 - Quattrone A, DiRenzo G y cols.. Increased plasma prolactin levels induced in rats by D-fenfluramine: relation to central serotonergic stimulation. *Eur Jour Pharmacology* 1978; 49:163-167.
 - Quenzer LF, Feldman RS y Moore JW. Towards a mechanism of the anti-agression effects of chlordiacepoxido in rats. *Psychopharmacology* 1974; 34: 81-94.

-
- Rapoport JL. Obsessive-compulsive disorder and basal ganglia dysfunction. *Psychol Med* 1990; 20: 465-469.
 - Rapoport JL. Recent advances in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1991; 5: 1-10.
 - Rapoport JL, Ryland DH, Kriete M. Drug treatment of canine acral lick: an animal model of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 517-521.
 - Rapoport JL. The biology of obsessions and compulsions. *Scientific American* 1989; 260: 62-69.
 - Rasmussen SA y Eisen JA. Clinical and epidemiological findings of significance to neuropharmacologic rituals in OCD. *Psychopharmacology Bulletin* 1988; 24: 466-470.
 - Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and the clinical features of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1992; 15:743.758.
 - Rasmussen SA. Lithium and tryptophan augmentation in clomipramine-resistant obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1984; 141:1283-1285.
 - Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, y cols.. Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in OCD using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 62-70.
 - Robinson D, Wu H, Munne RA, y cols.. Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 393-398.
 - Robinson SE. Effects of specific serotonergic lesions on cholinergic neurons in the hippocampus, cortex and striatum. *Life Sci* 1983; 32: 345-353.
 - Rogers MP y Mendoza AY. Development of obsessive-compulsive disorder after tumor surgery and radiation. *Psychosomatics* 1994; 35: 402-406.
 - Roy A, Adinoff B, Linnoila M. Acting out hostility in normal volunteers: negative correlation with levels of 5-HIAA in cerebrospinal fluid. *Psychiatry Res* 1988; 24: 187-194.
 - Rubin RT, Villanueva-Meyer J, Ananth J, y cols.. Regional xenon 133 cerebral blood flow and technetium TC 99m-HMPAO uptake in unmedicated OCD and matched normal controls: determination using high resolution single photon emission computed tomography. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 695-702.
 - Sandlo J, Harazi A. The "obsessional". On the psychological classification of obsessional character traits and symptoms. *Br J Med Psychol* 1960; 33: 113-122.
 - Sawie G, Hymas N, Lees A, y cols.. Obsessional slowness: functional studies with positron emission tomography. *Brain* 1991; 114: 2191-2202.

-
- Scarone S, Colombo C, Livian S, y cols.. Increased right caudate nucleus size in obsessive-compulsive disorder: detection with MRI. *Psychiatry Res Neuroimaging* 1992; 45:115-121.
 - Schechter MD. Functional consequences of fenfluramine neurotoxicity. *Pharmacol Biochem Behav* 1990; 37: 626-632.
 - Schilder R. The organic background of obsessions and compulsions. *Am J Psychiatry* 1938; 94: 1397-1414.
 - Simpson S and Baldwin B. Neuropsychiatry and SPECT of an acute Obsessive-Compulsive syndrome patient. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 390-392.
 - Sharma R, Javaid JI, Janicak P, y cols.. Plasma and CSF HVA before and after pharmacological treatment. *Psych Res* 1987; 28: 97-104.
 - Stahl SM. The human platelet: a diagnostic and research tools for the study of biogenic amines in psychiatric and neurological disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34: 509-516.
 - Stein DJ, Hollander E, Chan S, y cols.. Computed tomography and neurological soft signs in obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1993; 50: 143-150.
 - Stern R, Marks Y, Wright J, y cols.. Clomipramine: Plasma levels, side effects and outcome in obsessive-compulsive neurosis. *Postgraduate Medical Journal* 1980; 56: 134-139.
 - Swedo SE, Schapiro MB, Grady CL, y cols.. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 518-523.
 - Swedo SE, Pietrini P, Leonhard HL, y cols.. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder: revisualization during pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 690-694.
 - Swedo SE, Rappoport JL, Cheslow DI, y cols.. High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 246-249.
 - Tellenbach H. Ueber die Behandlung phobischer und arankastischer Zustände mit Sniptamin. *Nevelarzt* 1963; 34: 133-138.
 - Thomsen PH, Jensen J. Dimensional approach to obsessive-compulsive disorder in childhood and adolescence. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83: 183-187.
 - Thorén P, Asberg M, Bertelsson L, y cols.. Clomipramine treatment in the obsessive-compulsive disorder, II: biochemical aspects. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 1289-1294.

-
- Tonkonogy JM, Smith TW y Barreira PJ. Obsessive-compulsive disorder in Pick's disease. *J Neuropsych Clin Neurosci* 1994; 6: 176-180.
 - Tuomisto J y Mannisto P. Neurotransmitter regulation of anterior pituitary hormones. *Pharmacol Revue* 1986; 37: 261-332.
 - van de Kar LD y Brownfield MS. Serotonergic neurons and neuroendocrine function. *NIPS* 1993; 8: 202-207.
 - van Praag HM. CSF 5-HIAA and suicide in non-depressed schizophrenics. *Lancet* 1983; 2: 977-978.
 - van Praag HM, Kahn RS y cols. Denosologyzation of biological psychiatry or the specificity of 5-HT disturbances in psychiatric disorders. *J Affective Disorders* 1987; 13: 1-8.
 - Vidal G, Vidal B. Imipramine et obsessions. *L'Encéphale* 1963; 52: 167-180.
 - Viñas Pifarre R. Trastorno obsesivo-compulsivo: Estudio clínico y neuroendocrinológico. Tesis doctoral presentada en la Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid, Octubre 1991.
 - Virkkunen M, Nuutila A, Goodwin FK, y cols.. Cerebrospinal fluid monoamine metabolite levels in male arsonist. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 241-247.
 - Virkkunen M, Rawlings R, Tokola R, y cols.. CSF biochemistries, glucose metabolism, and diurnal activity rhythms in alcoholics, violent offenders, fire setters, and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 20-27.
 - Vitiello B, Shimon H, Behar D, y cols.. Platelet imipramine binding and serotonin uptake in obsessive-compulsive patients. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84: 29-32.
 - Wamsley JK, Byerley WF, McCabe, y cols.. Receptor alterations associated with serotonergic agents: an autoradiographic analysis. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 19-25.
 - Weilburg JB, Mesulam M-M, Weintraub S, y cols.. Focal striatal abnormalities in a patient with obsessive-compulsive disorder. *Arch Neurol* 1989; 46: 233-235.
 - Weizman A, Carmi M, Hermesh H, y cols. High-affinity imipramine binding and serotonin uptake in platelets of eight adolescent and ten adult obsessive-compulsive patients. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 335-339.
 - Weizman A, Zohar J, Insel T. Biological markers in obsessive-compulsive disorder. En: Zohar J, y cols. (dirs.): *The psychobiology of Obsessive-Compulsive disorder*. Springer, New York, 1991.

-
- Welner SA, De Montigny C, Desroches J, y cols.. Autoradiographic quantification of serotonin-1A receptors in rat brain following antidepressant drug treatment. *Synapse* 1989;4: 347-352.
 - Wennogle LP, Meyerson LR. Serotonin modulates the dissociation of 3H-imipramine from human platelet recognition sites. *Euro J Pharmacology* 1984; 86: 303-307.
 - White Se, Duffy P y Kalivas PN. Metylenedioximetamphetamine depressed glutamato-evoked neuronal firing and increases extracellular levels of dopamine and serotonin in nucleus accumbens in vivo. *Neuroscience* 1994; 62:41-50.
 - Wise SP and Rapaport JL. Obsessive-Compulsive disorder: is it a basal ganglia dysfunction? In: Rapaport, JL.(Ed.), *Obsessive-Compulsive Disorder In Children and Adolescence*. American Psychiatric Press, Inc., Washington DC, 1989; Chapter 19, pp.327-344.
 - Won Kim S, Dysken M, Pandey G, Davis J. Platelet 3H-imipramine bindings sites in obsessive-compulsive behavior. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 467-474.
 - Yaryura-Tobias JA, Bhagawan HN. L-tryptophan in obsessive-compulsive disorders. *Am J Psychiatry* 1977; 134: 1298-1299.
 - Yaryura-Tobias JA, Neziroglu F, Bergman L. Clomipramine for obsessive neurosis: an organic approach. *Current Therapeutic Research* 1976; 20: 541-547.
 - Zohar J, Insel TR. Obsessive-compulsive disorder: psychobiological approaches to diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Biol Psychiatry* 1987; 22: 667-687.
 - Zohar J, Insel TR, Zohar-Kadouch RC, y cols.. Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder: Effects of chronic clomipramine treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 167-172.
 - Zohar J, Mueller EA, Insel TR, y cols.. Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder: comparison of patients and healthy controls. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44: 946-951.