

DA PERTURBAÇÃO OBSESSIVO-COMPULSIVA ÀS DISTONIAS PRIMÁRIAS: MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS COMUNS?

Bernardo Barahona Corrêa*, Paulo Bugalho**, João Guimarães***, Miguel Xavier*

Resumo

Embora durante décadas se tenha atribuído uma etiopatogenia psicogénea às distonias primárias, investigações recentes nesta área têm vindo a demonstrar a existência de alterações neurofisiológicas a vários níveis do Sistema Nervoso Central, sugerindo uma disfunção dos gânglios da base, com consequente incapacidade de inibir planos motores inadequados e diminuição da selectividade da contracção muscular.

Com os progressos das neurociências, sobretudo da neuro-imagiologia, tem vindo a ser igualmente aprofundada a compreensão da fisiopatologia da perturbação obsessivo-compulsiva – um dos modelos fisiopatológicos propostos inscreve também esta perturbação num espectro neuropsiquiátrico de disfunção dos gânglios da base e das suas conexões corticais.

É assim plausível a associação entre patologia obsessivo-compulsiva e distonias primárias. No entanto, os estudos efectuados até

à data, frequentemente baseados em amostras diminutas e metodologias inadequadas, têm produzido resultados contraditórios, o que torna mandatório a realização de novos estudos nesta área.

Palavras-chave: Distonias primárias; Perturbação obsessivo-compulsiva; Gânglios da base; Neuropsiquiatria.

INTRODUÇÃO

Define-se distonia como um síndrome caracterizado por uma contracção muscular mantida, causando frequentemente movimentos repetitivos e de torção, ou posturas anómalas. As distonias são habitualmente classificadas consoante a idade de início, o padrão de distribuição corporal e a etiologia. No que se refere à etiologia, as distonias têm sido classicamente divididas entre distonias primárias e secundárias. As distonias primárias ou idiopáticas são caracterizadas por se apresentarem como manifestação neurológica isolada, em doentes nos quais foram excluídas causas sintomáticas de distonia. As distonias primárias podem ser familiares ou esporádicas. As primeiras têm origem num defeito genético cuja localização é já conhecida em muitos casos – têm habitualmente início na infância/juventude, começam por um segmento corporal, normalmente um membro, generalizando progressivamente. As distonias esporádicas iniciam-se mais frequentemente na idade adulta e permanecem focais ou segmentares: são exemplos deste tipo de distonia a câibra do escrivão, o *torticollis* ou o blefaroespasma.

Mais recentemente, Fahn e col. propuse-

* Interno do IC de Psiquiatria – Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental do Hospital de S. Francisco Xavier.

** Interno do IC de Neurologia - Serviço de Neurologia do Hospital Egas Moniz.

*** Director do Serviço de Neurologia do Hospital Egas Moniz.

• Professor de Psiquiatria – Clínica Universitária de Psiquiatria e Saúde Mental da Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa (UNL). Assistente Graduado de Psiquiatria – Hospital de S. Francisco Xavier.

ram uma nova classificação etiológica, dividindo as distonias em quatro grupos: distonias primárias e secundárias, ambas de acordo com as definições já referidas, acrescentando um grupo de distonias heredo degenerativas, isto é, associadas a doenças degenerativas do Sistema Nervoso Central (SNC), como a Doença de Haller-vorden-Spatz, a Doença de Machado-Joseph e a Doença de Wilson; e um grupo de "distonia-plus" (síndromas em que à distonia se associam outras alterações neurológicas, mas que não têm uma etiologia heredo degenerativa conhecida, como é o caso da distonia com parkinsonismo)¹.

A fisiopatologia das distonias tem-se mostrado difícil de investigar, especialmente se compararmos com os avanços já operados em relação a outras doenças do movimento, como a doença de Parkinson ou a doença de Huntington. Esta dificuldade acentua-se significativamente no caso das distonias primárias, já que não se identifica uma causa/ agente actuando sobre os gânglios da base ou sobre quaisquer outras estruturas cerebrais.

A dificuldade em evidenciar alterações estruturais do SNC, aliada ao facto de se observar frequentemente um agravamento da sintomatologia distónica coincidindo com períodos de perturbação emocional, contribuíram para que as distonias primárias fossem interpretadas como sendo de etiologia estritamente psicogénica²⁻⁵. Contudo, a observação de múltiplas alterações neurofisiológicas põe em dúvida a sua origem psicogénica e trouxe para primeiro plano a importância de factores de natureza orgânica na etiopatogenia deste síndrome. Foram encontradas alterações nos reflexos medulares e do tronco cerebral⁶⁻¹⁰, sugerindo uma hiperexcitabilidade destes reflexos; foram detectados defeitos da integração sensitiva, por exemplo, desinibição sensitivomotora, demonstrada em estudos de potenciais evocados; e em macacos foi notada alteração da área de representação cortical sensitiva após esforço muscular repetitivo da mão¹¹⁻¹². Em estudos funcionais da actividade metabólica cerebral regional foram encontradas diferenças em várias áreas corticais, entre indivíduos saudáveis e doentes com distonia primária¹³⁻¹⁵, embora os diferentes estudos não tenham sido completamen-

te concordantes quanto às regiões afectadas. Finalmente, em estudos com Estimulação Magnética Transcraniana foram detectadas alterações compatíveis com maior excitabilidade nas áreas de representação cortical correspondentes aos segmentos corporais envolvidos na distonia¹⁶.

Apesar da importância destes achados, parece contudo pouco provável que aquelas alterações, referidas a funções sensitivas ou a reflexos medulares ou a áreas corticais, sejam por si as únicas responsáveis pelo aparecimento de sintomas distónicos. Sabemos por analogia com as distonias secundárias, que lesões dos gânglios da base, nomeadamente do putámen, caudado e tálamo, podem ser causa de distonia¹⁷. Esta evidência é corroborada, do ponto de vista funcional, por estudos que sugerem alterações do metabolismo neuronal nos gânglios da base em doentes com distonias primárias¹⁸.

Numa tentativa de integrar todos estes aspectos, têm sido postulados vários modelos explicativos dos fenómenos fisiopatológicos envolvidos na génese das distonias primárias. Um modelo aceite actualmente descreve um circuito em ansa fechada envolvendo as seguintes estruturas: córtex motor – estriado – globo pálido – tálamo – córtex motor. Este circuito teria como função a regulação do acto motor, através da activação do plano motor adequado e inactivação simultânea de planos motores inadequados ao movimento pretendido (*surround inhibition*)¹⁹.

Descrevem-se duas vias, uma directa, em que o estriado comunica directamente com o pálido interno, e uma indirecta, passando pelo pálido externo e núcleo subtalâmico antes de comunicar com o pálido interno (Fig. 1). A via directa teria um efeito inibitório sobre o pálido interno, e uma acção final excitatória sobre o córtex cerebral; e, através do núcleo pedúnculo pontico sobre estruturas do tronco cerebral. A via indirecta teria um efeito excitatório sobre o pálido interno e acção final inibitória sobre as mesmas estruturas. É de referir que, a nível do estriado, nomeadamente do putámen, a via indirecta seria mediada por receptores D2, ao passo que a via directa seria mediada, ao mesmo nível, por receptores D1. A distonia seria provocada por desequilíbrio na influência das vias

apresentam uma evolução crónica com remissões parciais e cerca de 14% cursam de um modo fásico, com períodos de estado alternando com remissões completas²⁵⁻²⁷.

A psicopatologia da POC condensa-se fundamentalmente em alterações do pensamento e da afectividade²⁸. Fenomenologicamente, a obsessão constitui o epicentro da POC e caracteriza-se pela ocorrência de elementos formais do pensamento (ideias, impulsos, representações, temores, dúvidas, ruminações) recorrentes/persistentes, com carácter imperioso e irresistível, vividos pelo indivíduo como inapropriados e intrusivos, e providos de uma tonalidade afectiva negativa. Os pensamentos, imagens ou impulsos obsessivos acompanham-se por parte do indivíduo de esforços infrutíferos de opôr resistência à sua ocorrência ou de os suprimir do seu campo de consciência, o que se constitui em fonte de intensa ansiedade, sendo esta perspectiva da como epifenómeno e não como a alteração psicopatológica nuclear da doença.

O indivíduo com POC reconhece as obsessões como um produto da sua própria mente, não as atribuindo, como ocorre em determinadas patologias psicóticas, a uma agência externa. Na maior parte dos casos os pensamentos obsessivos acompanham-se de comportamentos repetitivos (compulsões), frequentemente com contornos ritualizados, os quais podem consistir em actos motores (e.g., rituais de lavagem) ou puramente mentais (e.g., contar, rezar)^{25,28-33}. No que respeita ao conteúdo, as obsessões e compulsões podem referir-se aos mais variados temas, sendo porém inquestionável o predomínio transcultural da higiene, sexualidade, agressividade e ordem, o que, como será abordado mais adiante, poderá eventualmente assumir algum significado na procura dos mecanismos fisiopatológicos desta perturbação^{25,28-29}.

Do ponto de vista dos modelos etiopatogénicos, a constatação de que a POC é passível de abordagem farmacológica efectiva com inibidores da recaptação sináptica de serotonina veio desencadear uma busca activa de uma causalidade biológica para esta perturbação, em detrimento dos modelos clássicos de orientação psicodinâmica e cognitivo-comportamental.

Nos últimos anos, uma série de dados

dispersos fornecidos tanto pela epidemiologia como pelas modernas tecnologias de neuroimagem vieram aumentar significativamente os conhecimentos acerca do substrato neuroestrutural, neurofisiológico e neuroquímico da POC. Estes dados têm resultado essencialmente de dois tipos de trabalhos^{25,29,34-36}:

- a) estudos de prevalência ou relatos de aparecimento de sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) ou POC em indivíduos afectados por doença neurológica de substrato neuro-anatómico e fisiopatológico parcial ou totalmente conhecido;
- b) estudos neuropsicológicos e imagiológicos estruturais/funcionais em indivíduos com POC.

Quanto aos primeiros, repartem-se fundamentalmente em dois grupos: estudos em indivíduos afectados por doenças do movimento (doença de Parkinson, Coreia de Sydenham, doença de Huntington, síndrome de Gilles de La Tourette) e estudos em doentes portadores de lesões focais do encéfalo, ou vítimas de traumatismos do SNC.

A frequente ocorrência de POC e SOC em doentes com parkinsonismo pós-encefálico foi algo que chamou a atenção de vários autores logo no início do séc. XX³⁷. Mais recentemente, vários estudos têm constatado uma maior prevalência de SOC e POC em indivíduos com doença de Parkinson, nomeadamente nas formas de maior duração, gravidade e predomínio hemicorporal esquerdo^{35,38-40}.

Também no que respeita à Coreia de Sydenham se constatou uma maior prevalência de SOC em crianças e adolescentes com história pregressa desta doença, quando comparados com indivíduos com antecedentes de Febre Reumática, mas sem sintomatologia coreiforme⁴¹⁻⁴². O aparecimento transitório de SOC, por vezes com critérios suficientes para um diagnóstico sindromático de POC, durante a fase aguda de Coreia de Sydenham, está igualmente referenciado na literatura: os SOC surgem habitualmente um pouco antes do aparecimento dos movimentos involuntários, atingem a sua máxima intensidade juntamente com estes e desaparecem antes da resolução da coreia^{35,43}. Mais recentemente, Swedo e colaboradores descreve-

ram a ocorrência de sintomatologia OC aguda em crianças infectadas por *streptococcus* β - hemolíticos do grupo A mas sem febre reumática ou coreia⁴⁴. Na amostra de doentes descrita por estes autores o episódio inaugural de SOC surgia muito precocemente (entre os 7 e os 8 anos) e era seguido por múltiplas recorrências agudas desencadeadas por reinfecções estreptocócicas. Os autores sugerem tratar-se de um síndrome neuropsiquiátrico com uma etiologia auto-imune semelhante à da coreia de Sydenham: a infecção estreptocócica original induziria em indivíduos geneticamente vulneráveis uma resposta imune "cruzada" com produção de anticorpos anti-neurais particularmente lesivos dos gânglios da base, em particular do estriado^{42,44-46}.

Existem poucos estudos dedicados especificamente à prevalência de patologia obsessivo-compulsiva na doença de Huntington, embora se encontrem na literatura várias referências à ocorrência de SOC em indivíduos afectados por esta situação clínica^{35,47-49}.

O síndrome de Gilles de La Tourette (SGT), de etiologia ainda não esclarecida, parece estar também intimamente relacionado com a POC: não só já foi demonstrada uma maior frequência de SOC e POC em indivíduos afectados por esta perturbação, como se verificou que numa população de pares de gémeos em que um dos elementos sofria de SGT, 83% dos indivíduos afectados apresentavam SOC⁵⁰. Nos pares em que pelo menos um dos indivíduos apresentava SOC, a concordância para estes últimos era de 52% nos pares monozigóticos e de 15% nos dizigóticos, sugerindo assim um substrato genotípico comum a ambas as patologias⁵⁰. Esta hipótese é ainda reforçada pela constatação de que a POC é mais prevalente entre familiares em 1º grau de indivíduos com SGT do que na população geral; concomitantemente, parece haver entre os indivíduos com POC uma maior prevalência de *tics*, enquanto que nos doentes com SGT/*tics* mais POC esta última surge mais precocemente e parece responder melhor à terapêutica com neurolépticos do que com inibidores da recaptação de serotonina^{25,35-36,50-54}.

Vários estudos têm sido dedicados à associação entre psicopatologia obsessivo-compulsiva e

lesões focais adquiridas do encéfalo^{34-36,38,55}. Os casos de POC adquirida secundária a lesões cerebrais focais tendem a surgir tardiamente, habitualmente de um modo abrupto e bem localizável no tempo, acompanhando-se quase sempre de uma história familiar negativa para a doença.

Berthier *et al.*⁵⁶ descrevem treze doentes com POC adquirida secundariamente a lesões cerebrais focais de natureza variada (neo-formativa, infecciosa, vascular, traumática, degenerativa), envolvendo exclusivamente o córtex (temporal anterior ou mesial, pré-frontal dorso-lateral, orbital lateral e cingulado anterior), os gânglios da base (putamen ou caudado), ou ambos: a psicopatologia obsessivo-compulsiva nestes doentes estava sobretudo associada a lesões esquerdas ou predominantemente esquerdas, e a comorbilidade com *tics* motores/vocais correlacionava-se positivamente com a precocidade lesional.

Existem ainda numerosos relatos isolados de POC ou SOC adquiridos associados a lesões bilaterais do caudado ou do pallidum, provocadas por intoxicação com monóxido de carbono, atrofia pós-anóxica do caudado e putamen esquerdos ou do pallidum e enfarto bilateral do caudado^{35,57-58}.

O conjunto destes estudos aponta, pois, para uma possível associação entre POC secundária e disfunção dos núcleos da base (local, ou envolvendo as suas conexões recíprocas com as regiões frontal e temporal do córtex cerebral): estabelecendo uma ponte com a primeira parte deste artigo, parece-nos da maior relevância o facto de os estudos disponíveis sobre distonias sintomáticas associadas a lesões focais do encéfalo reportarem um envolvimento predominante das mesmas estruturas basais (*lenticulum*, caudado, tálamo) que se encontram envolvidas nos doentes com POC secundária acima referidos⁵⁹.

Passemos agora aos estudos imagiológicos estruturais/funcionais e neuropsicológicos efectuados em indivíduos com POC.

Os estudos imagiológicos estruturais levados a cabo em doentes com POC primária, utilizando técnicas de tomografia axial computadorizada (TAC) e ressonância magnética nuclear (RMN), têm produzido resultados algo inconsistentes e

difíceis de interpretar⁵⁴. Se alguns estudos apontam para uma perda da normal assimetria dos núcleos caudados (o esquerdo é habitualmente maior que o direito) ou para um aumento bilateral do volume dos caudados com predomínio do aumento volumétrico da cabeça do caudado direito, outros estudos referem pelo contrário uma diminuição bilateral do caudado com aumento do volume ventricular, ou uma diminuição do volume dos núcleos lenticulares com caudados normais, sendo ainda de assinalar algumas referências ocasionais a alterações morfológicas da circunvolução anterior do cingulum^{25,34-36,54,60-63}.

Já os estudos funcionais têm, nos últimos anos, contribuído com um enorme repertório de informação consistente e, como tal, mais esclarecedora. A maior parte dos estudos, utilizando técnicas de tomografia por emissão de positrões (PET) ou de tomografia computadorizada por emissão de único positrão (SPECT), demonstraram um aumento significativo do metabolismo da glucose ou do fluxo sanguíneo no núcleo caudado e no córtex pré-frontal de indivíduos com POC, comparativamente ao verificado em controlos saudáveis^{54,64-68}.

Foi também demonstrada uma diminuição do metabolismo glucídico do caudado e um aumento do metabolismo do córtex órbito-frontal em doentes com POC após tratamento farmacológico (clomipramina, inibidores específicos da recaptção da serotonina) ou comportamental^{67,69-73}. Revelaram-se ainda conclusivos alguns estudos de provocação, que demonstraram um aumento da actividade metabólica no caudado, tálamo, córtex pré-frontal inferior e córtex cingulado anterior, após exposição ao objecto da obsessão (e.g., luvas sujas)⁷⁴⁻⁷⁵. Por fim merecem especial referência os trabalhos de Rauch e seus colaboradores que, aplicando técnicas de PET e RMN funcional a amostras de indivíduos saudáveis durante a execução de tarefas de memória procedimental, constataram activação do córtex pré-motor, caudado e putamen inferior direitos e "desactivação" do tálamo homolateral durante a execução das tarefas. Os mesmos procedimentos aplicados a doentes com POC revelaram, nestes indivíduos, ausência de activação do estriado e de "desactivação" do tálamo e acti-

vação (ausente na primeira amostra) da região para-hipocámpica direita⁵⁴.

Os estudos neuropsicológicos em doentes com POC constituem uma outra forma de avaliar as alterações neuro-funcionais associadas a esta patologia, fornecendo um conjunto de dados que vêm em larga escala complementar e corroborar a informação acumulada pelos estudos neuro-imagiológicos.

A maior parte dos estudos neuropsicológicos publicados aponta para um padrão razoavelmente consistente de défice de funções não verbais, como sejam, a capacidade de reconhecimento visuo-espacial, a memória visual e a capacidade de focar selectivamente a atenção em estímulos relevantes⁷⁶ – todas estas alterações apontam para uma possível disfunção têmporo-parietal do hemisfério não-dominante, o que estaria de acordo com a diminuição do fluxo sanguíneo no córtex têmporo-parietal direito de doentes com POC constatada em alguns estudos com PET^{36,75}.

Parece ser também característica uma dificuldade significativa em gerar estratégias cognitivas alternativas em provas de função executiva (geralmente a *Wisconsin Card Sorting Test*), o que sugere a existência de uma eventual disfunção de áreas funcionais pré-frontais e/ou das suas conexões com as estruturas sub-corticais^{36,54,77-79}. Martinot e colaboradores lograram ainda demonstrar no seu estudo uma associação, em doentes com POC, entre um metabolismo glucídico diminuído no córtex pré-frontal lateral e dificuldade em suprimir respostas automáticas inadequadas no teste de Stroop⁸⁰.

MODELOS NEUROBIOLÓGICOS NA POC

Da informação acumulada podem-se extrair essencialmente dois modelos fisiopatológicos para a POC: o modelo "cortical", que propõe uma disfunção primariamente frontal, e o modelo "subcortical", que postula uma origem primariamente localizada nos gânglios da base ou suas conexões corticais^{25,29}.

O córtex pré-frontal (CPF), situado adiante das áreas pré-motoras frontais (6 e 8 de

Brodmann), é a mais recente aquisição filogenética do SNC humano, sendo considerado a sede do pensamento lógico hierarquicamente organizado, assim como das funções de controlo e regulação da conduta, incluindo a sua organização temporal (programação e antecipação).

Segundo Fuster⁸¹, é no CPF que se dá a integração entre informações sensoriais e límbicas e a antecipação de condutas motoras, devendo-se diferenciar um CPF ventral, responsável pela inibição de respostas condutuais inapropriadas (funcionando assim como um "auditor interno") e um CPF dorsal, sede da sequenciação de condutas motoras complexas. É ainda atribuída ao CPF, nomeadamente à região do córtex órbito-frontal (COF), a produção de indicadores internos de conduta e a génese de condutas mentais ou motoras não rotineiras ou seja, numa perspectiva clássica, da volição e da motivação^{34,82-84}.

O "*modelo cortical*" da neurobiologia da POC, com base no estado actual dos conhecimentos acerca das funções do lobo frontal e nos dados revelados pelos múltiplos estudos imagiológicos estruturais e funcionais acima expostos, postula a existência de uma *hiperactividade órbito-frontal* no doente OC, responsável pela produção de indicadores condutais internos alheios à vontade do indivíduo e independentes do condicionamento pela informação contextual de origem sensorial e límbica. Alternativamente, o excesso de indicadores internos egodistónicos teria a sua origem no CPF dorsal (preparação para o acto motor compulsivo), evocaria intensa resposta inibitória órbito-frontal (resistência) e levaria, eventualmente, à activação pré-motora e motora (acto motor compulsivo)^{29,36}.

A este propósito, merece natural referência o caso descrito por Damásio *et al.*⁸⁵, referente a um doente operado a um meningioma órbito-frontal bilateral, no qual a perda do COF coincidiu com o aparecimento de obsessões multi-temáticas e comportamentos compulsivos, aos quais o doente não opunha qualquer resistência – os autores concluíram que neste doente a perda da integração órbito-frontal de impulsos básicos hipotalâmicos e de informações límbicas e pré-frontais dorso-laterais (contingências ambi-

entais e regras adquiridas de conduta) resultou numa perda da motivação e da resolução automática de situações sociais. Por outras palavras, o doente não só se tornou incapaz de gerar indicadores condutais internos, como deixou de ser capaz de suprimir condutas automáticas desadequadas impostas por indicadores externos.

Os estudos neuropsicológicos em doentes OC parecem vir também corroborar estas ideias ao evidenciarem com alguma consistência dificuldades na resolução activa de problemas e na elaboração de estratégias alternativas perante mudanças de "set" cognitivo, assim como dificuldade na supressão de respostas automáticas (p. ex., no teste de Stroop).

Gastó²⁹, baseando-se nos trabalhos de Posner, que postula a existência na região pré-frontal de uma área responsável pela produção e atenção semânticas distinta das áreas que se activam em resposta a estímulos motores e visuais (atenção para a acção), propõe a existência, na POC, de uma dissociação neurofisiológica entre uma atenção semântica hiperactiva (responsável pelas cognições obsessivas) e uma atenção para a acção inibida (responsável pela hipoprosexia visuo-espacial e pela lentidão motora).

O "*modelo cortical*" atribui assim a patologia OC a um verdadeiro "síndrome disexecutivo" pré-frontal primário²⁹, no qual a hiperactividade cingulada anterior, tão frequentemente referida em estudos estruturais e funcionais, assumiria um carácter secundário, relacionado com a sintomatologia ansiosa comum a outras patologias psiquiátricas^{36,81}. A disfunção frontal consistiria não numa hipofrontalidade global, mas sim num padrão de reorganização funcional, em que determinadas áreas se tornam autónoma e selectivamente mais activas em detrimento de outras.

Não podemos a este propósito deixar de referir os trabalhos de Greenberg *et al.*⁸⁶, que constataram hiperexcitabilidade cortical e déficit dos mecanismos inibidores intra-corticais na região pré-frontal de doentes OC – é interessante a concordância destes achados com o modelo cibernético discutido por Gastó²⁹, segundo o qual ocorreria na POC uma focalização da actividade cortical em determinados módulos neuro-funcionais reverberantes, devido a uma

falência da inibição colateral entre módulos neuro-funcionais vizinhos e a uma disfunção de um sistema de inibição contínua, dependente do equilíbrio entre a actividade de projecções neocorticais de neurónios noradrenérgicos, com sede no *Locus Coeruleus* (activadores), e de neurónios serotoninérgicos, com sede nos núcleos da rafe mesencefálica (inibidores).

O "modelo subcortical" da neurobiologia da POC, mais propriamente córtico-subcortical, tem as suas raízes teóricas nos trabalhos de Alexander *et al.*⁸⁷⁻⁸⁸, que postulam a existência de cinco circuitos fronto-basais paralelos e segregados:

1,2 – os circuitos ocular-motor e motor, semelhantes, com origem no córtex motor suplementar, projectando-se sucessivamente no putamen-*globus pallidus/substantia nigra* (GP/SN)-tálamo (núcleo ventrolateral);

3 – o circuito dorsolateral pré-frontal, com origem no córtex pré-frontal dorsolateral, projectando-se no caudado dorsolateral-GP/SN-tálamo (núcleos ventroanterior e dorsomedial);

4 – o circuito órbito-frontal, com origem no córtex órbito-frontal lateral, projectando-se no caudado ventromedial-GP/SN-tálamo (núcleos ventroanterior e dorsomedial);

5 – o circuito cingulado anterior, com origem no córtex da porção anterior do cíngulo e órbito-frontal medial, projectando-se no núcleo *accumbens*-GP/SN-tálamo (núcleo dorsomedial).

Todas as cinco vias terminam em projecções tálamo-corticais activadoras (glutamatérgicas) da área cortical de partida. Segundo Cummings⁸⁹, os circuitos estão somatotopicamente organizados e segregados e lesões em pontos diferentes dentro de um mesmo circuito produzem alterações clínicas similares. Em cada um destes circuitos as vias cortico-caudadas e talamo-corticais seriam activadoras (glutamatérgicas) e as vias estriato-palidais/nígricas e palido/nigro-talâmicas inibidoras (GABAérgicas).

Existe concordância entre estes circuitos paralelos e os circuitos reguladores da actividade motora dos gânglios da base, já descritos. A organização anátomo-funcional intrínseca de cada um destes circuitos é também ela paralela, englobando uma via directa e outra indirecta⁸⁸ (Fig. 1). A via directa, submetida ao controlo da via indirecta (inibitória) e com um papel final de ac-

tivação cortical, constitui um circuito reverberante de reforço positivo, produtor de múltiplas cópias de uma mesma informação e permitindo a execução de tarefas motoras ou cognitivo-motoras complexas de um modo automático, rápido e com um mínimo de esforço consciente^{25,29,54,87,90}.

Este circuito poderá constituir o substrato neurobiológico da memória implícita, visuo-especial e de procedimentos, hipocampo-independente: em circunstâncias "normais", o circuito directo activa e reforça comportamentos pré-aprendidos em resposta a estímulos específicos, em detrimento de respostas indesejadas a estímulos inespecíficos, desadequados ao contexto sensorial e aperceptivo; a via indirecta, por seu lado, terá por função interromper a actividade na via directa face a uma mudança de contexto permitindo a activação, a nível pré-frontal, de um programa alternativo, adequado às novas circunstâncias²⁹.

Destaque-se, neste modelo de organização anátomo-funcional córtico-subcortical, o papel crucial do estriado como centro responsável, em cada momento, pelo equilíbrio rigoroso entre as vias directa e indirecta de cada circuito (e de cada um dos inumeráveis subcircuitos possíveis). A nível micro-estrutural o estriado é constituído por pequenos ilhéus de neurónios acetilcolinesterase-negativos e ricos em substância P (sP) e encefalina (Enk), os chamados estriossomas, embebidos numa matriz de neurónios acetilcolinesterase-positivos. Entre os estriossomas e a SN pars compacta (SNc) existem conexões recíprocas, sendo os neurónios estrio-nigrais, GABAérgicos, inibidores dos neurónios dopaminérgicos nigro-estriados. Estes últimos, via receptores dopaminérgicos D1, são activadores dos neurónios estriossomais sP+ (que se projectam sobre a SN *pars reticulata*/GP *interno*, incorporando assim a via directa) e, via receptores D2, inibidores dos neurónios estriossomais Enk+ (que se projectam sobre o GP *externo*, incorporando a via indirecta). O tónus dopaminérgico nigro-estriado é assim activador da via directa e inibidor da via indirecta, enquanto o tónus da via estrio-nigral reduz a actividade do sistema⁸⁸. De grande relevância no que toca à POC, é nos estriossomas do estriado ventral, que recebem aferências corticais de origem predominantemente órbito-frontal e cingu-

lada anterior, que se verifica a maior concentração de receptores D1.

Segundo o modelo proposto por Baxter^{70,90}, na POC ocorreria um funcionamento deficitário da via indirecta por falência do "filtro" caudado, permitindo, assim, a libertação e reverberação auto-sustentada de programas pré-preparados (*pre-packaged*), independentemente do contexto sensorial e aperceptivo; a disfunção caudada obrigaria ainda a um esforço consciente suplementar na manutenção do comportamento adequado ao estímulo relevante. No plano micro-estrutural a falência do caudado dever-se-ia a desenvolvimento anómalo, degeneração ou disfunção do seu compartimento estriossomal afectando predominantemente, no caso da POC, o caudado ventro-medial. Poder-se-ia especular a partir deste modelo que o consequente aumento do tónus dopaminérgico nigro-estriossomal origine no estriado um fenómeno de "down-regulation" dos receptores D2, fenómeno constatado experimentalmente em ratos após destruição selectiva da matriz estriatal⁹¹ e que explicaria o achado aparentemente paradoxal de uma menor concentração destes receptores no estriado de doentes distónicos.

Baseando-se nos estudos em animais por Rapoport *et al.*, Baxter⁷⁰ propõe ainda que na POC ocorreria desinibição de comportamentos pré-preparados filogeneticamente arcaicos, tais como a agressividade, o *grooming*, a sexualidade e a territorialidade (presumivelmente sediados no COF), que assim chegariam à consciência na forma das obsessões e compulsões características desta doença: esta teoria, altamente especulativa e tributária dos modelos etológicos do comportamento humano, permitiria assim compreender a regularidade transcultural dos conteúdos temáticos dos fenómenos obsessivos^{70,90,92-93}.

De grande relevo para a investigação dos eventuais mecanismos comuns entre POC e distonias primárias, o mesmo modelo propõe finalmente uma tripartição anátomo-funcional dos síndromes relacionados com os gânglios da base: na origem dos quadros eminentemente cognitivo-emocionais, estariam a disfunção do caudado ventro-medial e do núcleo *accumbens*, em conexão com o COF e o cingulum, respectivamente; os síndromes predominantemente "hi-

permétricos" (blefaroespasma, distonias cranianas, etc.) estariam relacionados com a disfunção do putamen, em conexão com o córtex pré-motor e área motora suplementar; os quadros OC com sintomas motores ou características "touretoídes" dever-se-iam por fim à disfunção do conjunto das estruturas anteriores^{29,90}.

INVESTIGAÇÃO E DIFICULDADES METODOLÓGICAS

A soma das diversas investigações realizadas na área das distonias e da POC parece apontar para uma concordância cada vez mais evidente no que concerne às áreas cerebrais comprometidas nestas entidades clínicas, nomeadamente os gânglios da base, e possivelmente os circuitos que os ligam ao córtex cerebral.

A maior parte dos estudos referentes à ocorrência de psicopatologia nas distonias primárias tem explorado a associação inespecífica entre os sintomas distónicos e quadros depressivos e/ou ansiosos, frequentemente reactivos à disfunção social e à alteração da imagem corporal provocadas pela doença⁹⁴⁻⁹⁸.

São menos consensuais, porém, os trabalhos que tentam encontrar uma base etiológica comum aos dois géneros de patologia. Estudos baseados na avaliação psicopatológica de doentes com câibra do escrivão, comparativamente a um grupo de controlo de indivíduos saudáveis, utilizando questionários dirigidos para as perturbações de ansiedade, pretenderam mostrar que não existe relação entre as duas doenças⁹⁹. Investigação de tipo caso-controlo, destinada a avaliar os factores de risco para distonias de início na idade adulta, excluiu, entre outros factores, a ansiedade e a depressão¹⁰⁰⁻¹⁰¹. Num outro trabalho, no qual foram utilizados instrumentos de avaliação psiquiátrica e testes de função motora, não se encontraram quaisquer associações entre as alterações da função motora e os resultados da avaliação psiquiátrica, nem diferenças significativas entre o grupo de doentes distónicos e o grupo de controlo¹⁰².

Outros estudos levaram em conta o viés que pode surgir ao avaliar-se patologias como a depressão ou a ansiedade, nas quais o factor de reactividade não é desprezível. Um destes trabalhos

estudou um grupo de doentes com blefaroespasm, utilizando um grupo de controlo constituído por doentes com espasmo hemifacial (não tendo relação com patologia dos gânglios da base, o espasmo hemifacial reproduz a sintomatologia do blefaroespasm, e consequentemente a incapacidade funcional e as alterações psicológicas dela resultantes). Foram utilizados instrumentos de avaliação psicológica e questionários para avaliação da gravidade da distonia (incluindo os aspectos sociais, pessoais e familiares da doença), não tendo sido encontradas diferenças significativas entre os dois grupos¹⁰³.

Um estudo mais recente, utilizando também doentes com blefaroespasm e doentes com espasmo hemifacial, mas servindo-se de escalas dirigidas especificamente para a perturbação obsessivo-compulsiva, chegou a resultados diferentes, tendo encontrado mais sintomatologia obsessivo-compulsiva no grupo de doentes com blefaroespasm, em relação ao grupo de doentes com espasmo hemifacial¹⁰⁴. Resultados semelhantes foram obtidos noutro estudo, também dirigido à perturbação obsessivo-compulsiva, feito em doentes com câibra do escrivão e utilizando como grupo de controlo doentes com síndrome do túnel cárpico, radiculopatia, PDIC e Miastenia Gravis¹⁰⁵.

Doenças de causa genética, como a Distonia-Parkinsonismo de Início Rápido e a Distonia Mioclónica, parecem estar também associadas a maior frequência de sintomas obsessivo-compulsivos, sendo que em relação a esta última é sugerida uma alteração genética comum¹⁰⁶⁻¹⁰⁷. Finalmente, estudos por Estimulação Magnética Transcraniana, feitos em doentes com perturbação obsessivo-compulsiva, mostram alterações semelhantes àquelas que foram encontradas nos estudos feitos em doentes com câibra do escrivão, nomeadamente um aumento da excitabilidade cortical⁸⁶.

Estes dados, embora controversos, apontam para a existência de uma provável associação entre as distonias primárias e a perturbação obsessivo-compulsiva. A concordância de mecanismos etiopatogénicos, nomeadamente a disfunção dos gânglios da base, demonstrados em ambas as patologias, sugere a possibilidade de uma base estrutural semelhante. No entanto, a escassez de trabalhos nesta área, assim como o baixo

número de doentes habitualmente avaliados, constituem obstáculos a um maior conhecimento acerca da fisiopatologia destas duas entidades, assim como dos seus eventuais aspectos em comum, o que justifica plenamente um incremento da investigação, tanto na vertente clínica como na das neurociências básicas.

Abstract

For decades primary dystonias have been attributed a psychological origin. More recently, neurophysiological changes have been demonstrated in various structures of the central nervous system. These changes have been mainly attributed to a dysfunction of the basal ganglia, compromising both the inhibition of inadequate motor programs and the selectivity of muscular contraction. Recent progress in neuroscience, especially in neuroimaging, has also greatly contributed to the understanding of Obsessive-Compulsive Disorder and its physiopathology. One theory regards this disorder as part of a neuropsychiatric spectrum of the basal ganglia and their cortical connections. This would predict an association between obsessive-compulsive psycho-pathology and primary dystonias. Studies so far have produced contradicting results and are based on small samples and inadequate methodology. Further investigation is needed.

Key-words: Primary dystonias; Obsessive-compulsive disorder; Basal ganglia; Neuropsychiatry.

Declaração de Interesses

Este artigo foi elaborado no contexto de um projecto de investigação apresentado pelas Instituições proponentes à Secção de Doenças do Movimento da Sociedade Portuguesa de Neurologia, o qual foi galardoado com uma Bolsa Novartis de Iniciação à Investigação em Doenças do Movimento, em 2002.

BIBLIOGRAFIA

1. Fahn S, Bressman S, Marsden C. Classification of Dystonia. *Advances in Neurology* 1998; 78: 1-10.
2. Cavenar JO, Branteley LJ, Braasch E. Blepharospasm: organic or functional? *Psychosomatics* 1978; 19: 623-628
3. Diamond EL, Trobe JB, Belar CD. Psychological aspects of essential blepharospasm. *J Nerv Ment Dis* 1984; 172: 749-756.
4. Crisp AH, Moldofsky H. A psychosomatic study of writer's cramp. *Br J Psychiatry* 1965; 111: 841-858.

5. Bindman E, Tibbets RW. Writer's cramp, a rational approach to treatment? *Br J Psychiatry* 1977; 131: 143-148.
6. Chen RS, Tsai CH, Lu CS. Reciprocal inhibition in writer's cramp. *Mov Disord* 1995; 10: 556-561.
7. Panizza M, Lelli S, Nilsson J, Hallet M. H-reflex recovery curve and reciprocal inhibition of H-reflex in different kind of dystonia. *Neurology* 1990; 40: 824-828.
8. Carella F, Ciano C, Musico M, Scaioli V. Exteroceptive reflexes in dystonia: A study of the recovery cycle of the R2 component of the blink reflex and of the exteroceptive suppression of the contracting sternocleidomastoid muscle in blepharospasm and torticollis. *Mov Disord* 1994; 9(2): 183-187.
9. Tolosa E, Montserrat L, Bayes A. Blink reflexes studies in focal dystonias: enhanced excitability of brainstem interneurons in cranial dystonia and spasmodic torticollis. *Mov Disord* 1988; 3(1): 61-69.
10. Topik H, Hallet M. Perioral reflexes in orofacial dyskinesia and spasmodic dystonia. *Muscle Nerve*, 1992; 15: 1016-1022.
11. Frasson E, Priori A, Bertolasi L, Mauguière F, Fiaschi A, Tinazzi M. Somatosensory disinhibition. *Mov Disord* 200; 16: 674-682.
12. Bly N, Merzih MM, Jenkins WM. A primate genesis model of focal dystonia and idiopathic strain injury: Learning-induced dedifferentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkeys. *Neurology* 1996; 23: 234-244.
13. Ceballos-Bauman AO, Passingham RE, Warner T, Playford ED, Marsden CD, Brooks DJ. Overactive prefrontal and unreactive motor cortical areas in idiopathic dystonia. *Ann Neurol* 1995; 37: 363-372.
14. Kabe H, Holthoff VA, Rudolf J, Herholz K, Heiss WD. Positive emission tomography demonstrates frontal cortex and basal ganglia hypometabolism in dystonia. *Neurology* 1992; 42: 1540-1544.
15. Deuschl G, Toro C, Matsumoto, Hallet M. Movement-related cortical potentials in writer's cramp. *Ann Neurol* 1995; 38: 862-868.
16. Ridding MC, Sheehan, Rothwell JC, Inzelberg R, Kujiurai T. Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 493-498.
17. Bathia KP, Marsden CD. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain* 1994; 117: 859-876.
18. Eidelberg D, Moeller JR, Ishikawa T, et al. The metabolic topography of idiopathic torsion dystonia. *Brain* 1995; 118: 1473-1484.
19. Horstink CA, Booij J, Berger HJC, van Royen EA, Horstink MWIM. Striatal D2 receptor loss in writer's cramp. *Mov Disord* 1996; 11(Suppl 1): 209.
20. Hallet M. Physiology of Dystonia. *Advances in Neurology* 1998; 78: 11-16.
21. Wooten GF, Lopes MB, Harris WO, Reagan TJ, Vandenberg SR. Pallidotomy against Dystonia and basal ganglia functional anatomy. *Neurology* 1993; 43: 1764-67.
22. Factor SA, Podskalny GD, Molho ES. Psychogenic movement disorders: clinical profile, and characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 406-412.
23. Lennox RB, Lennox GG. Mind and movement: the neuropsychiatry of movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(Suppl 1): 128-131.
24. Ring HA, Serra-Mestres JN. Neuropsychiatry of the basal-ganglia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 12-21.
25. Macedo AF, Pocinho FE. Obsessões e Compulsões – As múltiplas faces de uma doença. Coimbra: Quarteto Editora, 43-60, 2000.
26. Nelson E, Rice J. Stability of Diagnosis of Obsessive-Compulsive Disorder in the Epidemiologic Catchment Area Study. *Am J Psychiatry* 1997; 154(6): 826-831.
27. Skoog G, Skoog I. A 40-Year follow-up of patients with Obsessive-Compulsive Disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1999; 56: 121-127.
28. Vallejo J. Clínica de los trastornos obsesivo-compulsivos. In: *Estados Obsesivos*. Ruiloba JV, Berrios GE; Barcelona: Masson, S.A., 1995; 27-54.
29. Gastó C. Modelos neuroanatómicos y cibernéticos. In: *Estados Obsesivos*. Ruiloba JV, Berrios GE; Barcelona: Masson, S.A., 1995; 223-260.
30. Sharfetter G. *Allgemeine Psychopathologie – Eine Einführung*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1976.
31. Schneider K. *Klinische Psychopathologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1950.
32. Sims A. *Symptoms in the Mind – An introduction to descriptive psychopathology*. London: W.B. Saunders Company Ltd; 1995.
33. Burchard J. *Lehrbuch systematischen Psychopathologie*. Stuttgart-New York: F.K. Schattauer; 1980.
34. Insel T. Toward a neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 739-744.
35. Maia A, Barbosa E, Menezes P, Filho E. Relationship between obsessive-compulsive disorders and diseases affecting primarily the basal ganglia. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 1999; 54(6): 213-221.
36. McGuire P. The brain in obsessive-compulsive disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 457-459.
37. Schilder P. The organic background of obsessions and compulsions. *Am J Psychiatry* 1938; 94: 1397-1414.
38. Daniele A, Bartolomeo P, Casseta E, Bentivoglio AR, Gainotti G, Albanese A. Obsessive-compulsive behaviour and cognitive impairment in a parkinsonian patient after left putaminal lesion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 288-302.
39. Alegret M, Junqué C, Vendrell P, Valldorola F, Martí M J, Tolosa E. Obsessive-compulsive symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 394-396.
40. Sharma P, Gupta N. Obsessive-compulsive phenomenon and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(3): 420-421.
41. Swedo SE, Rapoport JL, Cheslow DL, Leonard HL, Ayoub EM, Hosier DM, Wald ER. High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with sydenham's chorea. *Am J Psychiatry* 1989; 146(2): 246-249.
42. Swedo SE. Sydenham's chorea: a model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. *JAMA* 1994; 272: 1788-1791.
43. Swedo SE, Leonard HL, Schapiro MB, Casey BJ, Mannheim GB, Lenane MC, Rettew MC. Sydenham's chorea: Physical and psychological symptoms of St. Vitus Dance. *Pediatrics* 1993; 91(4):706-713.
44. Swedo S, Leonard H, Garvey M, Mittleman B, Allen A, Perlmutter S, Dow S, Zankof J, Dubbert B and Lougee L. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998; 155(2): 264-271.
45. Swedo SE, Leonard HL, Kiessling LS. Speculations on antineuronal anti-body-mediated neuropsychiatric disorders of childhood. *Pediatrics* 1994; 93(2): 323-326.
46. Kiessling LS, Marcotte AC, Culpepper L. Antineuronal antibodies in movement disorders. *Pediatrics* 1993; 92(1): 39-43.
47. Scicutella A. Late-life obsessive-compulsive disorder and Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12(2): 288-289.
48. Rosenblatt A, Leroi I. Neuropsychiatry of huntington's disease and other basal ganglia disorders. *Psychosomatics* 2000; 41: 24-30.
49. De Marchi N, Morris M, Mennella R, La Pia S, Nestadt G. Association of obsessive-compulsive disorder and pathological gambling with Huntington's disease in an Italian pedigree: possible association with Huntington's disease mutation. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97: 62-65.
50. Price RA, Kidd KK, Cohen DJ, Pauls DL, Leckman JF. A twin study of Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 815-820.
51. Miguel E, Rosário-Campos M, Shavitt R, Hounie A, Mercadante M. The Tic-related obsessive-compulsive disorder phenotype and treatment implications. *Advances in Neurology* 2001; 85: 43-55.
52. Jankovic J. Tourette's syndrome. *N Engl J Med* 2001; 345(16): 1184-1192.
53. Singer HS. Current issues in Tourette syndrome. *Mov Disord* 2000; 15(6): 1051-1063.
54. Rauch S, Whalen P, Curran T, Shin L, Coffey B, Savage C, McInerney S, Baer L, Jenike M. Probing striato-thalamic function in obsessive-compulsive disorder and tourette syndrome using neuroimaging methods. *Advances in Neurology* 2001; 85: 207-224.
55. Saba P, Dastur K, Raji M, Keshavan M, Katerji M. Obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome, and basal ganglia pathology on MRI. *J Neuropsychiatry* 1998; 10(1): 116.
56. Berthier ML, Kulisevsky J, Gironell A, Heras JA. Obsessive-compulsive disorder associated with brain lesions: Clinical phenomenology, cognitive function, and anatomic correlates. *Neurology* 1996; 47: 353-361.
57. Chacko R, Corbin M, Harper R. Acquired obsessive-compulsive disorder associated with basal ganglia lesions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12(2): 269-272.
58. Mahendran R. Obsessive compulsive disorder following left middle cerebral artery infarct. *Singapore Med J* 2000; 41(10): 498-499.
59. Kost V, Stojanovi-Svetel M, Kaar A. Symptomatic dystonias associated with structural brain lesions: Report of 16 cases. *Can J Neurol Sci* 1996; 23: 53-56.
60. Behar D, Rapoport J, Berg C, Dengckla M, Mann Lee, Cox C, Fedio P, Zahn T, Wolfman M. Computerized tomography and neuropsychological test measures in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1984; 141(3): 363-369.
61. Rosenberg D, Keshavan M, O'Hearn K, Dick E, Bagwell W, Seymour A, Montrose D, Pierri J, Birmaher B. Frontostriatal measurement in

- treatment-naïve children with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 824-830.
62. Szeszko P, Robinson D, Alvir J, Bilder R, Lencz T, Ashtari M, Wu H, Bogerts B. Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 913-919.
 63. Garber H, Jambur A, Chiu L, Griswold V, Oldendorf W. Nuclear magnetic resonance study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1001-1005.
 64. Swedo S, Schapiro M, Grady C, Cheslow D, Leonard H, Kumar A, Friedland R, Rapoport S, Rapoport J. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 518-523.
 65. Rauch S, Savage C, alpert N, Miguel E, Baer L, Breiter H, Fischman A, Manzo P, Moretti C, Jenike M. A Positron emission tomographic study of simple phobic symptom provocation. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 20-28.
 66. Baxter L, Schwartz J, Maziotta J, Phelps M, Pahl J, Guze B, Fairbanks L. Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145(12): 1560-1563.
 67. Swedo S, Pietrini P, Leonard H, Schapiro M, Rettew D, Goldberger E, Rapoport S, Rapoport J, Grady C. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder-revisualization during pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 690-694.
 68. Machlin S, R, Harris G, Pearlson G, Hoehn-Saric, Jeffrey P, Camargo E. Elevated medial-frontal cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients: A SPECT Study. *Am J Psychiatry* 1991; 148(9): 1240-1242.
 69. Benkelfat C, Nordahl T, Semple W, King C, Murphy D, Cohen R. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 840-848.
 70. Baxter L, Schwartz J, Bergman K, Szuba M, Guze B, Maziotta J, Alazraki A, Selin C, Ferng H, Munford P, Phelps M. Caudate Glucose Metabolic Rate Changes With Both Drug and Behaviour Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 681-689.
 71. Baxter L, Phelps M, Maziotta J, Guze B, Schwartz J, Selin C. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 211-218.
 72. Hoehn-Saric R, Pearlson G, Harris G, Machlin S, Camargo E. Effects of fluoxetine on regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients. *Am J Psychiatry* 1991; 148(9): 1243-1245.
 73. Schwartz J. Neuroanatomical aspects of cognitive-behavioural therapy response in obsessive-compulsive disorder: An evolving perspective on brain and behaviour. *Br J Psychiatry* 1998; 173(suppl. 35): 38-44.
 74. Rauch S, Jenike M, Alpert N, Baer L, Breiter H, Savage C, Fischman A. Regional blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 62-70.
 75. McGuire P, Bench C, Frith C, Marks I, Frackowiak R, Dolan J. Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 459-468.
 76. Okasha A, Razaat M, Mahallawy N, El Nahas G, Seif El Dawla A, Sayed M, El Kholi S. Cognitive dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 281-285.
 77. Hollander E, Schiffman E, Cohen B, Rivera-Stein M, Rosen W, Gorman J, Fyer A, Papp L, Liebowitz M. Signs of central nervous system dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 27-32.
 78. Rapoport J, Elkins R, Langer D, Seery W, Buchsbaum M, Gillin J, Murphy D, Zahn T, Lake R, Ludlow C, Mendelson W. Childhood obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1981; 138(12): 1545-1554.
 79. Kant R, Smith-Seemiller L, Duffy J. Obsessive-compulsive disorder after closed head injury: review of literature and report of four cases. *Brain Injury* 1996; 10(1): 55-63.
 80. Martinot JL, Allilaire JF, Mazoyer BM, Hantouche E, Huret JD, Legaut-Demare F, Deslauriers AG, Hardy P, Pappata S, Baron JC, Syrota A. Obsessive-compulsive disorder: a clinical, neuropsychological and positron emission tomography study. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82: 233-242.
 81. Fuster JM. *The Prefrontal Cortex – Anatomy, Physiology, and Neuropsychology of the Frontal Lobe*. Philadelphia-New York: Lipincott-Raven Publishers, 1997.
 82. Robert PH, Benoit M. Bases neuroanatomiques des comportements et émotions. *Encycl Méd Chir (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés). Psychiatrie*, 37-530-A-15, 2001, 7p.
 83. Bourdet C, Césaro P. Bases neuroanatomiques et fonctionnelles de la psychiatrie: cortex préfrontal, schizophrénie. *Encycl Méd Chir (Paris-France), Psychiatrie*, 37-033-A-10, 1995, 11p.
 84. Davidson R, Putnam K, Larson C. Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation: A possible prelude to violence. *Science* 2000; 289: 591-594.
 85. Eslinger JE, Damasio A. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR. *Neurology* 1985; 35: 1731-1741.
 86. Greenberg B, Ziemann U, Corà-Locatelli G, Harmon A, Murphy D, Keel J, Wassermann E. Altered cortical excitability in obsessive-compulsive disorder. *Neurology* 2000; 54: 142-147.
 87. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 1996; 9: 357-381.
 88. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990; 13(7): 266-271.
 89. Cummings J. Frontal-subcortical circuits and human behaviour. *Arch Neurol* 1993; 50: 873-880.
 90. Saxena S, Brody AL, Baxter LR. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1998; 173(suppl. 35): 26-37.
 91. Kaneko S, Híkida T, Watanabe D, Ichinose H, Nagatsu T, Kreitman, Pastan I, Nakanishi S. Synaptic Integration Mediated by Striatal Cholinergic Interneurons in Basal Ganglia Function. *Science* 2000; 289: 633-637.
 92. Verdoux H, Jouvent R et Le Moal M. Applications des modèles animaux de psychopathologie. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Psychiatrie* 37-040-C-20, 1997, 5p.
 93. Stein DJ. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 2002; 360: 397-405.
 94. Jahanshahi M, Marsden CD. Depression in tic disorders: a controlled study. *Psychological Medicine* 1988; 18: 925-933.
 95. Matthews WB, Beasley P, Parry-Jones W, Garland G. Spasmodic tic disorder: a combined clinical study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978; 41: 485-492.
 96. Jahanshahi M, Marsden DC. Psychological functioning before and after treatment of tic disorders with botulinum toxin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 229-231.
 97. Skorzewska A, Lal S. Spasmodic tic disorder and phobic neurosis. *Neuropsychobiology* 1990-91; 24: 8-11.
 98. Gundel A, Wolf A, Kidara V, Busch R, Ceballos-Baumann A O. Social phobia in spasmodic tic disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 499-504.
 99. Harrington RC, Wieck A, Marks IM, Marsden CD. Writer's Cramp: not associated with anxiety. *Movement Disorders* 1988; 3(3): 195-200.
 100. Defazio G, Berardelli A, et al. Possible risk factors for primary adult onset dystonia: a case-control investigation by the Italian movement disorders study group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 25-32.
 101. Defazio G, Livrea P. Research review – epidemiology of primary blepharospasm. *Movement Disorders* 2002; 17(1): 7-12.
 102. Grafman J, Cohen LG, Hallett M. Is focal hand dystonia associated with psychopathology? *Movement Disorders* 1991; 6(1): 29-35.
 103. Scheidt CE, Schuller B, Rayko O, Kommerell G, Deuschl G. Relative absence of psychopathology in benign essential blepharospasm. *Neurology* 1996; 47: 43-45.
 104. Brooks A, Thiel A, Angerstein D, Dressler D. Higher prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with blepharospasm than in patients with hemifacial spasm. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 555-557.
 105. Kubota Y, Murai T, Okada T, Hayashi A, Toichi M, Sakihama M, Sakamoto M, Asanuma K, Matsumoto K, Kaji R. Obsessive-compulsive characteristics in patients with writer's cramp. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 412-418.
 106. Pittcock SJ, Joyce C, O'Keane V, Huggle B, Hardiman O, Brett F, Green AJ, Barton DE, King MD, Webb DW. Rapid-onset dystonia-parkinsonism – A clinical and genetic analysis of a new kindred. *Neurology* 2000; 55: 991-995.
 107. Saunders-Pulman R, Shriberg J, Heiman G, Raymond D, Wendt K, Kramer P, Schilling K, Kurlan R, Klein C, Ozelius LJ, Risch NJ, Bressman SB. Myoclonus dystonia – Possible association with obsessive-compulsive disorder and alcohol dependence. *Neurology* 2002; 58: 242-245.