

# Evaluación de la cingulotomía bilateral y la capsulotomía anterior en el tratamiento de la agresividad

Fiacro Jiménez-Ponce,\* Julián Eduardo Soto-Abraham,\* Ylián Ramírez-Tapia,\*\*  
Francisco Velasco-Campos,\* José Damián Carrillo-Ruiz,\* Paulina Gómez-Zenteno\*

## Resumen

**Introducción:** La agresividad es una conducta con alta prevalencia entre la población psiquiátrica y con frecuencia difícil de tratar por medios farmacológicos. Diversos procedimientos neuroquirúrgicos (hipotalamotomía, cingulotomía y amígdalotomía) han sido utilizados para su control, con resultados controversiales. Objetivo: realizar un análisis prospectivo sobre la eficacia y la seguridad de la cingulotomía bilateral y la capsulotomía anterior en el tratamiento de la agresividad.

**Material y métodos:** Se estudiaron 25 pacientes con diagnóstico principal de agresividad resistente al tratamiento convencional. Los sujetos fueron clínicamente evaluados con el *Mayo-Portland Adaptability Inventory* y la *Global Assessment of Functioning Score*. Las cirugías fueron realizadas por técnica estereotáxica y con confirmación por resonancia magnética posquirúrgica. Se evaluaron los cambios con la prueba de Wilcoxon después de tres y seis meses de seguimiento.

**Resultados:** Doce pacientes que cumplían con los criterios de inclusión fueron incluidos y operados, en quienes disminuyó significativamente la puntuación en el *Mayo Portland Adaptability Inventory* ( $p < 0.002$ ) y mejoró en la escala del *Global Assessment of Functioning Score* ( $p < 0.002$ ) a los tres y seis meses de seguimiento. Solo cinco pacientes presentaron complicaciones posquirúrgicas leves o transitorias.

**Conclusiones:** La combinación de capsulotomía anterior bilateral y cingulotomía reduce la agresividad y mejora la puntuación en la evaluación clínica. Estos efectos se obtienen con menores complicaciones que con los blancos quirúrgicos convencionales.

**Palabras clave:** Agresividad, leucotomía, cingulotomía, capsulotomía, psicocirugía.

## Abstract

**Background:** Aggressiveness is a psychiatric symptom that may be part of schizophrenia, mental retardation, drug abuse and other conditions. Surgical treatment remains controversial and few therapeutic options are available. We undertook this study to perform a prospective analysis on the efficacy and safety of bilateral cingulotomy and anterior capsulotomy in the treatment of aggressiveness behavior.

**Methods:** We studied 25 patients with a primary diagnosis of aggressiveness refractory to conventional treatment. Subjects were clinically evaluated with the Mayo-Portland adaptability inventory and the Global Assessment of Functioning score. Lesions were placed stereotactically in both targets and confirmed by postoperative magnetic resonance imaging. Significant changes were evaluated with Wilcoxon test after 3 and 6 months.

**Results:** According to inclusion and exclusion criteria, only 12 patients were finally included and surgical treated. Lesions significantly decreased using the Mayo-Portland adaptability inventory and the Global Assessment of Functioning score ( $p < 0.002$ ) at 3 and 6 months follow-up. Only five patients showed either mild or transitory postsurgical complications.

**Conclusions:** Combined bilateral anterior capsulotomy and cingulotomy successfully reduced aggressiveness behavior and improved clinical evaluations. These effects were obtained with fewer complications than previous described targets.

**Key words:** Aggressiveness, leucotomy, cingulotomy, capsulotomy, psychosurgery.

\* Unidad de Neurocirugía Funcional, Esterotaxia y Radiocirugía.

\*\* Departamento de Registro y Seguimiento de Proyectos.

Hospital General de México, Secretaría de Salud, México, D. F.

### Correspondencia:

Fiacro Jiménez-Ponce.

Unidad de Neurocirugía Funcional, Esterotaxia y Radiocirugía, Hospital General de México, Dr. Balmis 148, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06726 México, D. F.

Tel.: (55) 5652 2011, extensión 3011.

E-mail: fiacroj@yahoo.com

Recibido para publicación: 13-09-2010

Aceptado para publicación: 08-11-2010

## Introducción

La agresividad no es una entidad fácil de definir debido a la falta de consenso internacional sobre la misma, sin embargo, para el propósito del estudio consideramos la definición propuesta por Yudofsky y colaboradores:<sup>1,2</sup> condición específica de ira incontrolable seguida de violencia secundaria como resultado de lesiones cerebrales. Los autores categorizan este tipo de comportamiento y lo refieren como un “desorden de neuroagresividad”. Los criterios diagnósticos para este desorden incluyen la recurrencia de ataques agresivos de origen físico y verbal, ataques desproporcionados en ausencia de situaciones desencadenantes y antecedentes en la historia clínica o durante el examen físico de daño orgánico. Otros síntomas agregados podrían ser la paranoia, la manía, la personalidad narcisista, la personalidad limítrofe y el desorden de personalidad antisocial. Todos ellos incluidos en el DSM IV-R.<sup>3</sup>

Casi 10% de los pacientes psiquiátricos crónicos es hospitalizado por ataques de agresividad. Aproximadamente 40 a 48% del personal de hospitales psiquiátricos ha sido atacado físicamente al menos una vez durante su carrera profesional, y cerca de 75% de las familias consideran esta entidad como la condición más seria y difícil de controlar.<sup>4</sup>

El tratamiento de la agresividad incluye medidas farmacológicas, terapias concomitantes (terapia electroconvulsiva, hospitalización crónica o cuidados de contención) y cirugía neurológica.<sup>5,6</sup>

La terapia farmacológica incluye medicamentos anti-epilépticos (valproato de sodio y magnesio, lamotrigina, carbamazepina, litio), antipsicóticos (haloperidol, tioridazina, perfenazina), neurolépticos (clozapina, olanzapina, risperidona), betabloqueadores a bajas dosis (propranolol, metoprolol), inhibidores de la MAO (fenelzina), inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (fluoxetina) y ansiolíticos para episodios de agresividad aguda en asociación con insomnio o ansiedad. A pesar del amplio espectro de opciones farmacológicas, los casos de difícil control o resistentes al tratamiento farmacológico van de 8 a 30%.<sup>4,7</sup>

Actualmente, la neurocirugía para la agresividad incluye únicamente dos procedimientos: amigdalotomía e hipotálamo-tomía.<sup>8</sup> La amigdalotomía fue descrita por primera vez en 1966 por Narabayashi y colaboradores como una opción terapéutica basada en la lesión de la amígdala temporal. El estudio original incluyó a 40 pacientes en quienes se obtuvieron buenos resultados (30.8 a 68.2%) sin complicaciones, sin embargo no se registró el seguimiento.<sup>9</sup> En 1974, Kiloh y colaboradores reprodujeron la técnica de Narabayashi e informaron 18 casos con mejoría de los síntomas en un rango de 39 a 50%, con seguimiento de dos a seis años; las principales complicaciones fueron convulsiones y hemiparesia.<sup>10</sup> En 1966, Sano y colaboradores describie-

ron por primera vez la hipotálamo-tomía en un grupo de 22 pacientes; informaron buenos resultados en un seguimiento de dos meses a tres años.<sup>11</sup> En 1972, Schvarcz y colaboradores reprodujeron la hipotálamo-tomía en 11 pacientes, sin resultados o complicaciones específicas en un seguimiento de seis meses a cuatro años.<sup>12</sup>

La cingulotomía (lesión de la corteza del cíngulo supra-genual) fue descrita inicialmente por Fulton<sup>13</sup> y difundida después por Ballantine y colaboradores.<sup>14,15</sup> La capsulotomía consiste en lesión de las fibras anteriores de la cápsula interna. Talairach fue el pionero de esta técnica en 1949 y después fue promovida por Leksell.<sup>16,17</sup> Tanto la cingulotomía como la capsulotomía son procedimientos indicados para el tratamiento de dolor, de desorden obsesivo-compulsivo, de adicciones y de depresión mayor. El cíngulo y la cápsula interna forman parte del sistema límbico, por lo tanto, la cingulotomía y la capsulotomía están basadas en la interrupción del anillo límbico en dos estructuras anatómicamente diferentes sin efectos adversos graves. El objetivo de este artículo es describir la seguridad y la eficacia de estos procedimientos en pacientes con agresividad.

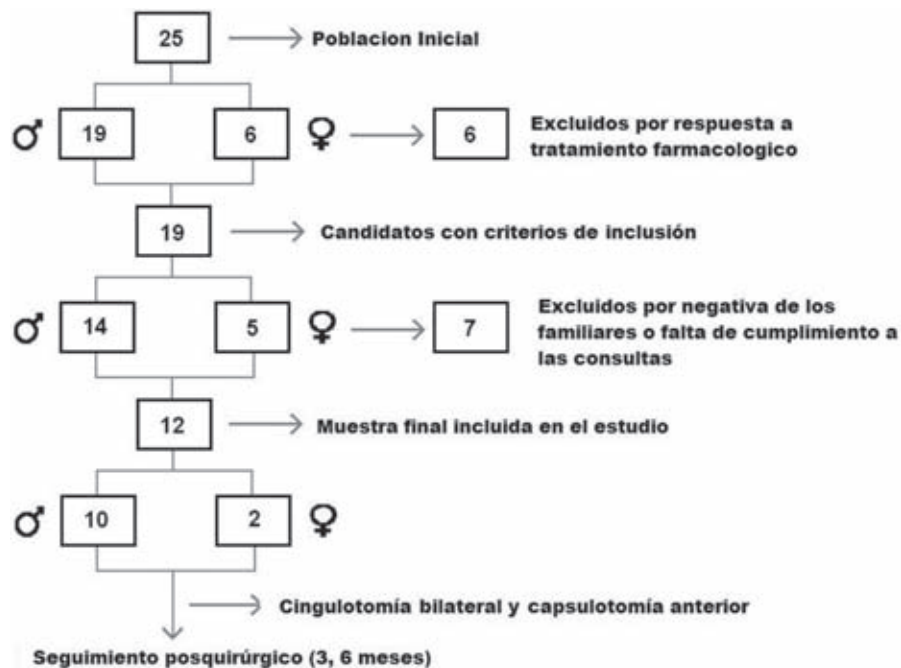
## Material y métodos

En un periodo de siete años (del 24 de marzo de 1997 al 8 de septiembre de 2004), 25 pacientes con diagnóstico de agresividad fueron propuestos para tratamiento neuroquirúrgico (19 hombres y seis mujeres) con edades entre los 17 y 59 años. Del grupo inicial, seis respondieron al cambio en el tratamiento farmacológico. Tres pacientes no se consideraron para tratamiento quirúrgico debido a la asistencia irregular a las consultas y cuatro sujetos fueron excluidos debido a la negativa para el procedimiento por parte de los familiares. Finalmente, solo 12 pacientes (10 hombres y dos mujeres) fueron operados, nueve con diagnóstico de retraso mental y tres de esquizofrenia. En la figura 1 se representa el proceso de selección de los pacientes.

### Evaluación clínica

Todos los pacientes fueron evaluados individualmente por un grupo de psiquiatras, neurocirujanos, neurólogos, neurofisiólogos y neuropsicólogos. Cada caso fue estrictamente revisado por el Comité de Ética del Hospital General de México de acuerdo con la Declaración de Helsinki y el estudio se realizó de acuerdo con los estatutos de las buenas prácticas clínicas del Comité de Investigación del hospital.

Los criterios de inclusión fueron agresividad resistente al tratamiento farmacológico (varios esquemas por un mínimo de cinco años de duración), agresividad física peligrosa para



**Figura 1.** Población incluida en el estudio. Los tres criterios principales de exclusión fueron el mejoramiento con los ajustes farmacológicos, ausentismo en las consultas o rechazo de la cirugía y a participar en el protocolo. Predominó el sexo masculino.

la vida del individuo y de otros sujetos, y la plena aprobación por parte de los pacientes y los familiares para el procedimiento quirúrgico, previa valoración por el Comité de Ética del hospital. Se consideraron criterios de exclusión la mejoría de los síntomas agresivos con tratamiento farmacológico, la falta de apego terapéutico y la negativa al procedimiento quirúrgico. Los tratamientos farmacológicos previos fueron evaluados en la Clínica Neuroquirúrgica de Desórdenes Psiquiátricos (por psiquiatras y neurocirujanos), los medicamentos y las dosis fueron ajustados o cambiados completamente, con lo que algunos pacientes mejoraron. Además de las evaluaciones psiquiátricas y neurológicas se realizaron estudios auxiliares (resonancia magnética, tomografía computarizada y electroencefalograma). Para calificar el nivel de agresividad se aplicó el *Mayo-Portland Adaptability Inventory* (MPAI), escala clínica diseñada para evaluar la actividad física, cognitiva, emocional y de comportamiento que, además, proporciona información sobre la dinámica en el ambiente social del individuo y el desenvolvimiento interpersonal. El otro instrumento utilizado fue la *Global Assessment of Functioning Scale* (GAF), con la que se evalúa la agresividad en cuatro aspectos, entre ellos el verbal y el físico.

#### Procedimientos quirúrgicos

En todos los pacientes se realizaron lesiones combinadas del cíngulo anterior y del brazo anterior de la cápsula in-

terna. Se utilizó el marco estereotáxico de Zamorano-Dujovny® (Stryker-Leibinger, Freiburg, Alemania) para la fijación. La tomografía axial se realizó con un aparato helicoidal (General Electric Healthcare Company) para identificar las comisuras anterior y posterior. Debido a la agitación de los pacientes, los procedimientos fueron realizados bajo anestesia general y con monitorización cardiaca y respiratoria. Las coordenadas estereotáxicas fueron calculadas con el programa Praezis® (Tamed Inc., Heidelberg, Alemania). Los blancos quirúrgicos fueron el tercio medio del brazo anterior de la cápsula interna (X = 15 mm, Y = 15 mm ventral al punto de la comisura anterior y Z = +5 mm sobre el plano comisura anterior-comisura posterior) y el tejido entre los tercios anterior y medio del cíngulo supracaloso (X = 12 mm, Y = 20 mm ventral al punto de la comisura anterior y Z = +40 mm sobre el plano comisura anterior-comisura posterior). Las coordenadas se ajustaron conforme a los hallazgos tomográficos durante la cirugía. Se planearon dos trayectorias por el mismo orificio en cada lado, la primera para la ablación de la cápsula interna y la segunda para el cíngulo. Las lesiones fueron realizadas por radiofrecuencia (85 °C de temperatura por 120 segundos).

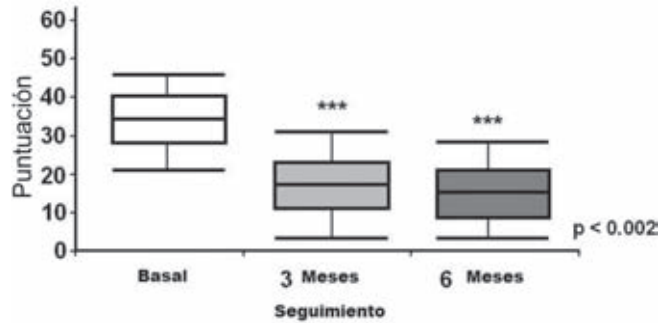
El análisis estadístico inferencial se efectuó con la prueba no paramétrica de Wilcoxon para ambas escalas. Los resultados se expresaron en medianas y valores máximos y mínimos. Las diferencias se establecieron con valores estadísticamente significativos, con un alfa < 0.05, una beta de 0.20 y dos colas de la curva. Las complicaciones se registraron en porcentajes.

## Resultados

El rango de edad final osciló entre los 17 y 59 años, con media de  $28.6 \pm 12.5$  años. El tiempo de evolución de la agresividad fue de cuatro a 19 años, con media de  $9 \pm 4.50$  años; 17% de los pacientes fue del sexo femenino y 83% del masculino. Se incluyeron datos importantes de la historia clínica tales como adicción a la cocaína y a la marihuana, herida por arma de fuego, traumatismo cerebral, encefalitis posherpética y hemiparesia. Respecto a la escolaridad, siete tenían retraso mental y a pesar de haber asistido a escuelas especiales, ninguno era capaz de leer o escribir; cinco acudieron a escuelas normales, tres cursaron estudios de primaria, uno de preparatoria y otro de licenciatura. Tres de estos pacientes, aquellos con mayor grado de escolaridad, tenían el diagnóstico de esquizofrenia y siete habían sido hospitalizados por agresividad al menos una vez en su vida. En el cuadro I se describen los diagnósticos principales, sexo y edad de cada uno.

El análisis de la puntuación global para el MPAI mostró que los signos principales de agresividad tanto verbal como física disminuyeron más de 60% después de solo tres meses y 63.3% en el seguimiento a los seis meses (figura 2).

El análisis estadístico de la puntuación del GAF indicó diferencias significativas ( $p < 0.002$ ) entre el resultado basal y el obtenido durante el seguimiento. En la figura 3 se muestran estos resultados.



**Figura 2.** Cambio global del MPAI en 12 pacientes posterior al procedimiento quirúrgico. Para todo el grupo, la puntuación media de inadaptabilidad (comportamiento agresivo) fue de 35.5 (barra negra). La prueba de Wilcoxon mostró significación estadística con  $p < 0.002$  (asteriscos). Los extremos representan los valores mínimos y máximos y la caja representa 75% de la muestra.

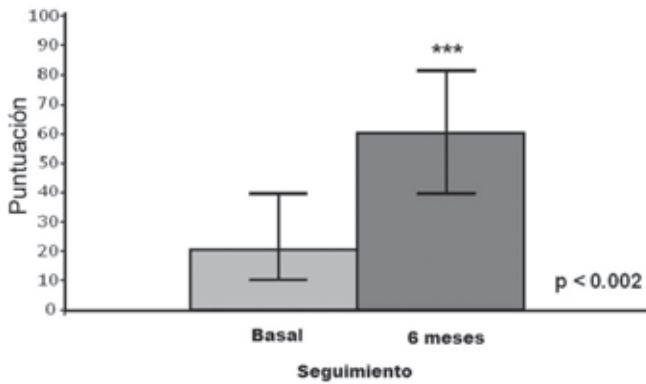
Se tomaron imágenes de control con tomografía o resonancia magnética en todos los pacientes. Se evidenciaron las lesiones en la localización correcta en el brazo anterior de la cápsula interna y el cíngulo. Las lesiones en la cápsula interna tuvieron una extensión de 8 mm de diámetro (rango de 5 a 12 mm)  $\times$  10 mm de largo (rango de 8 a 12 mm). Las ablaciones del cíngulo tuvieron un diámetro de 7 mm (rango de 5 a 10 mm)  $\times$  12 mm de largo (rango de 10 a 15 mm). En la figura 4 se muestra un ejemplo de las lesiones.

**Cuadro I.** Características del grupo de estudio

Paciente	Edad (años)	Sexo	Diagnóstico inicial	Comorbilidades	Medicamentos antes cirugía	Duración agresividad (años)
1	23	M	DS, AA, HA	DA	AP, SSRI, NL, LS, AEDS	4
2	19	M	MR, HA	RH, PHE	AP, SSRI, AEDS	14
3	19	M	MR, HA	-	AP, NL, LS, AEDS	7
4	57	M	PS, HA	-	AEDS, LS, NL, AP, AL	6
5	17	F	MR, HA	FAI, RH	AEDS, AP, SSRI	12
6	17	M	MR, HA	Asma	AL, AP, AEDS, LS	8
7	33	F	MR, HA	-	AP, LS, AEDS, AL	19
8	43	M	PS, AA, HA	-	AP, AL, AEDS, NL	4
9	34	M	MR, HA	Epilepsia	AP, AEDS, NL, AL	10
10	24	M	MR, HA	-	AEDS, AP, NL, AL, LS	7
11	39	M	MR, HA	TBI	AEDS, AP, SSRI, AL	11
12	22	M	MR, HA	-	AEDS, AP, AL	5

M = masculino, F = femenino, DS = esquizofrenia con pensamiento desorganizado, AA = autoagresividad, HA = heteroagresividad, MR = retraso mental, PS = esquizofrenia paranoide, DA = adicción a drogas, RH = hemiparesia derecha, PHE = encefalitis posherpética, FAI = lesión por arma de fuego, TBI = traumatismo cerebral, AP = antipsicóticos, SSRI = inhibidores de la recaptura de serotonina, NL = neurolépticos, LS = sales de litio, AEDS = antiépilépticos, AL = ansiolíticos.





**Figura 3.** Calificación prequirúrgica y durante el seguimiento de acuerdo con la *Global Assessment of Functioning Score* (puntuación de 0 a 100). La puntuación menor de 30 equivale a deterioro severo de la dependencia. El seguimiento de los pacientes en su grado máximo (puntuación de 60) se considera como aislamiento parcial con síntomas moderados y grado bajo de dependencia. Se indica la significación estadística con los asteriscos ( $p < 0.002$ ).

No se encontró evidencia de complicaciones en 58.3% de los pacientes, sin embargo, el resto del grupo mostró un total de 13 efectos adversos relacionados con el procedimiento quirúrgico. Se manifestaron desinhibición y somnolencia en cinco pacientes durante el periodo posquirúrgico inmediato, manejadas con medidas anti edema y resueltas después de 24 a 48 horas. La paraparesia fue resuelta con esteroides y rehabilitación a los 28 días; probablemente esta complicación fue secundaria a la proximidad al brazo posterior de la cápsula interna. En todos los pacientes se presentaron complicaciones transitorias, que desaparecieron en un periodo de tres a seis meses. No hubo sangrados ni convulsiones con los procedimientos. En el cuadro II se describen los efectos adversos.

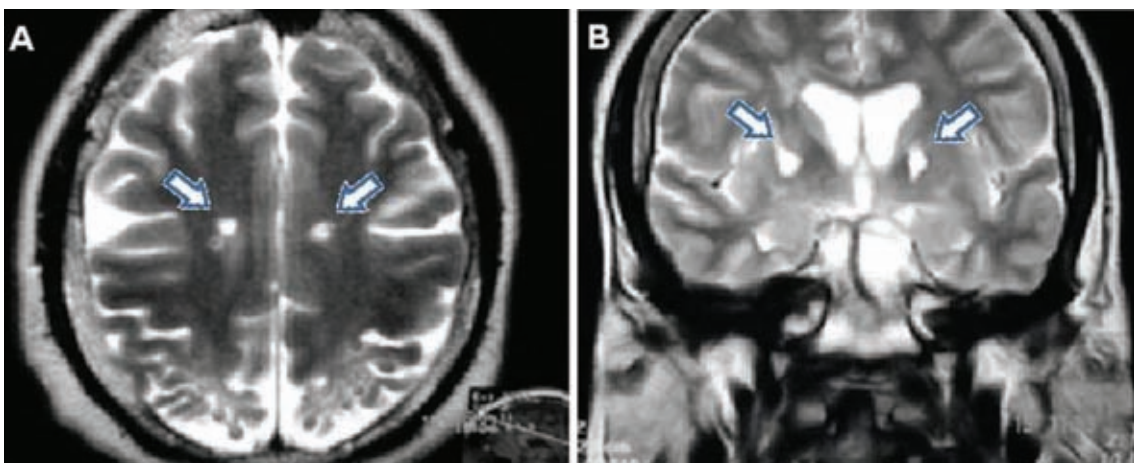
**Cuadro II.** Complicaciones del procedimiento quirúrgico en el grupo de estudio

Efecto adverso	Frecuencia	
	n	%
Hiperfagia	4	31
Somnolencia	3	23
Desinhibición	2	15
Hipersexualidad	2	15
Infección	1	8
Paraparesia	1	8
Total	13	100

Se presentaron en cinco pacientes (41.6%) y en forma transitoria (un día a cuatro semanas). Destaca que en 80% de los pacientes con complicaciones la hiperfagia fue un síntoma recurrente. Ningún efecto adverso fue grave.

## Discusión

Los resultados mostraron que la combinación de la lesión bilateral de la porción más caudal del brazo anterior de la cápsula interna y de la porción supragenua del cíngulo puede disminuir la escala de inadaptabilidad social de forma significativa, con mejoría en la calidad de vida que se expresó como una puntuación de 30 y 40 en la escala de GAF.<sup>3</sup> Específicamente la agresividad se redujo a tal punto que algunos pacientes pudieron reintegrarse a las actividades escolares y laborales (30%). La mayoría de los pacientes regresó a su entorno familiar y pudo realizar actividades de convivencia social sin necesidad de restricción física constante. Las complicaciones secundarias al procedimiento quirúrgico fueron siempre transitorias y en su mayoría relacionadas con el edema de las regiones que rodean las lesiones. El periodo de hiperfagia en uno de los pacientes desapareció a las cuatro semanas del procedi-



**Figura 4.** A) Lesión típica entre las porciones anterior y en el tercio medio del cíngulo; diámetro medio de 7 mm (flechas). B) Lesión promedio de 8 mm (flecha) en la porción media del brazo anterior de la cápsula interna.

miento quirúrgico y no tuvo repercusiones importantes en el peso corporal a largo plazo.

Nuestros resultados no pueden ser comparados con los obtenidos por Sano, Narabayashi, Kiloh y Schvarcz en sus investigaciones, ya que en ellas no se registró suficiente información sobre el instrumento de medición, los efectos adversos y la metodología.<sup>9-12</sup> Nuestro estudio pretende ofrecer la posibilidad de una modalidad quirúrgica para tratar pacientes psiquiátricos con agresividad resistente al tratamiento farmacológico. En el pasado, el tratamiento neuroquirúrgico de pacientes con trastornos del comportamiento ha provocado secuelas y complicaciones. Cada paciente debe ser adecuadamente seleccionado y monitoreado por un Comité de Ética, desde el inicio de la evaluación hasta el final del seguimiento, para estimar con precisión el mejoramiento real y las posibles complicaciones.

Una limitación de nuestro estudio fue el corto periodo de seguimiento (seis meses), ya que desafortunadamente muchos pacientes no asistieron a sus consultas de forma regular. La información registrada después de este periodo no sería consistente y tendría sesgos. No obstante, los pacientes que acudieron al seguimiento posterior de manera regular mostraban efectos benéficos al año del procedimiento.

La efectividad definitiva de estos procedimientos quirúrgicos es difícil de establecer ya que en estudios previos son evidentes las deficiencias técnicas y metodológicas, que complican la interpretación de la información en el análisis de la seguridad y de la respuesta quirúrgica.<sup>18-21</sup> La falta de un instrumento estandarizado de medición y la ausencia de pruebas clínicas internacionales para este desorden dificultan la evaluación uniforme. Otra complicación es la falta de un concepto que unifique los criterios diagnósticos para definir la agresividad, ya que la clasificación de este desorden proviene de la sintomatología descrita en el DSM IV-R pero no es específica para esta entidad como tal.<sup>3,22</sup>

A pesar de los avances, en investigaciones anteriores no se ha encontrado una respuesta fisiopatológica definitiva que justifique la intervención neuroquirúrgica en los pacientes psiquiátricos,<sup>19,23-27</sup> sin embargo, los resultados obtenidos sugieren que el principio terapéutico de la capsulotomía anterior está basado en la interrupción de las conexiones límbicas entre el lóbulo frontal y los ganglios basales.<sup>28-30</sup> Otros procedimientos quirúrgicos para mejorar la agresividad-impulsividad —tales como la cingulotomía, la tractotomía del núcleo subcaudado y la amigdalotomía— refuerzan el efecto de desconexión sobre los circuitos límbicos;<sup>9,20</sup> específicamente en la cingulotomía y en la tractotomía del núcleo subcaudado se requieren lesiones más amplias en comparación con las de la capsulotomía y la amigdalotomía, y se pueden obtener resultados diferenciales si se realizan en la zona corticomedia del núcleo basal lateral. Las conexiones tálamo-frontales recorren la zona

inferior de la rodilla de la cápsula, contienen fibras bidireccionales entre el núcleo dorsomedial del tálamo, la corteza del cíngulo y la corteza prefrontal.<sup>28,29,31,32</sup> Finalmente, se debe considerar a esta área cerebral como la zona más controversial y de difícil evaluación, ya que la implantación de un instrumento mecánico en el cerebro puede modificar un comportamiento adecuado establecido.<sup>22</sup> Por lo tanto, deben efectuarse estudios clínicos prospectivos y modelos experimentales para describir de manera certera los efectos reales de esta cirugía.

## Conclusiones

La capsulotomía anterior bilateral y la cingulotomía disminuyen de manera exitosa la puntuación del MPAI y mejoran el resultado en el GAF. Estos procedimientos combinados reducen la agresividad de forma tan significativa que permiten a los pacientes reintegrarse a sus actividades diarias normales. Los efectos benéficos se obtuvieron con complicaciones escasas y menores. La presente investigación es la primera que utiliza en forma prospectiva instrumentos de medición sistematizados para la evaluación de los resultados y que analiza las repercusiones sobre la funcionalidad en la vida de los pacientes.

## Agradecimientos

Este trabajo fue realizado con financiamiento del Hospital General de México.

## Referencias

1. Yudofsky SC, Silver JM, Jackson W, Endicott J, Williams D. The Overt Aggression Scale for the objective rating of verbal and physical aggression. *Am J Psychiatry* 1986;143:35-39.
2. Silver JM, Yudofsky SC. The Overt Aggression Scale: overview and guiding principles. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991;3:22-29.
3. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales (DSM IV-R). Barcelona: Masson; 2002. p. 1049.
4. Taber KH, Hurley RA, Yudofsky SC. Diagnosis and treatment of neuropsychiatric disorders. *Annu Rev Med* 2010;61:121-133.
5. Pedrosa-Sánchez M, Sola RG. Modern day psychosurgery: a new approach to neurosurgery in psychiatric disease. *Rev Neurol* 2003;36:887-897.
6. Swartz MS, Swanson JW, Hiday VA, Borum R, Wagner HR, Burns BJ. Violence and severe mental illness: the effects of substance abuse and nonadherence to medication. *Am J Psychiatry* 1998;155:226-231.
7. Dieckmann G, Schneider-Jonietz B, Schneider H. Psychiatric and neuropsychological findings after stereotactic hypothalamotomy, in cases of extreme sexual aggressivity. *Acta Neurochir Suppl* 1988;44:163-166.
8. Ramamurthi B. Stereotactic operation in behaviour disorders. Amygdalotomy and hypothalamotomy. *Acta Neurochir Suppl* 1988;44:152-157.

9. Narabayashi H, Uno M. Long range results of stereotaxic amygdalotomy for behavior disorders. *Confin Neurol* 1966;27:168-171.
10. Kiloh LG, Gye RS, Rushworth RG, Bell DS, White RT. Stereotactic amygdalotomy for aggressive behaviour. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;37:437-444.
11. Sano K, Yoshioka M, Ogashiwa M, Ishijima B, Ohye C. Postero-medial hypothalamotomy in the treatment of aggressive behaviors. *Confin Neurol* 1966;27:164-167.
12. Schwarcz JR, Driollet R, Rios E, Betti O. Stereotactic hypothalamotomy for behaviour disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972;35:356-359.
13. Fulton JF, Jacobsen CF. The functions of the frontal lobes: a comparative study in monkeys, chimpanzees and man. Abstracts of the Second International Neurological Congress; 1935. pp. 61-73.
14. Ballantine HT Jr, Bouckoms AJ, Thomas EK, Giriunas IE. Treatment of psychiatric illness by stereotactic cingulotomy. *Biol Psychiatry* 1987;22:807-819.
15. Spangler WJ, Cosgrove GR, Ballantine HT Jr, Cassem EH, Rauch SL, Nierenberg A, et al. Magnetic resonance image-guided stereotactic cingulotomy for intractable psychiatric disease. *Neurosurgery* 1996;38:1071-1076.
16. Leksell L, Herner T, Leksell D, Persson B, Lindquist C. Visualisation of stereotactic radiolesions by nuclear magnetic resonance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:19-20.
17. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 1951;102:316-319.
18. Harvey PD, Mohs RC, Davidson M. Leukotomy and aging in chronic schizophrenia: a followup study 40 years after psychosurgery. *Schizophr Bull* 1993;19:723-732.
19. Knight G. The orbital cortex as an objective in the surgical treatment of mental illness. The results of 450 cases of open operation and the development of the stereotactic approach. *Br J Surg* 1964;51:114-124.
20. Moniz E. How I came to perform prefrontal leucotomy. Proceedings of The First International Psychosurgery Congress, Atica, Lisbon, August 4<sup>th</sup>-7<sup>th</sup> 1948.
21. Kavoussi R, Armstead P, Coccaro E. The neurobiology of impulsive aggression. *Psychiatr Clin North Am* 1997;20:395-403.
22. Anderson CA, Arciniegas DB. Neurosurgical interventions for neuropsychiatric syndromes. *Curr Psychiatry Rep* 2004;6:355-363.
23. Binder DK, Iskandar BJ. Modern neurosurgery for psychiatric disorders. *Neurosurgery* 2000;47:9-21.
24. Feldman RP, Goodrich JT. Psychosurgery: a historical overview. *Neurosurgery* 2001;48:647-657.
25. Hansen H, Andersen R, Theilgaard A, Lunn V. Stereotactic psychosurgery. A psychiatric and psychological investigation of the effects and side effects of the interventions. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1982;301:1-123.
26. Rafael H. Modern neurosurgery for psychiatric disorders. *Neurosurgery* 2001;48:1193-1194.
27. Marino R, Cosgrove R. Neuropsychiatry of the basal ganglia. *Psychiatr Clin North Am* 1997;20:934-943.
28. Rück C, Andréewitch S, Flyckt K, Edman G, Nyman H, Meyerson BA, et al. Capsulotomy for refractory anxiety disorders: long-term follow-up of 26 patients. *Am J Psychiatry* 2003;160:513-521.
29. Velasco M, Lindsley DB. Role of orbital cortex in regulation of thalamocortical electrical activity. *Science* 1965;149:1375-1377.
30. Best M, Williams JM, Coccaro EF. Evidence for a dysfunctional prefrontal circuit in patients with an impulsive aggressive disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:848-853.
31. Eichelman B. The limbic system and aggression in humans. *Neurosci Biobehav Rev* 1983;7:391-394.
32. Kelly D, Richardson A, Mitchell-Heggs N. Stereotactic limbic leucotomy: neurophysiological aspects and operative technique. *Br J Psychiatry* 1973;123:133-140.