

Şizofrenide Obsesif Kompulsif Belirtiler

Dr. Bülent KAYAHAN¹, Dr. Özgür ÖZTÜRK¹, Dr. Baybars VEZNEAROĞLU²

ÖZET

Şizofreni ve Obsesif-Kompulsif bozukluk (OKB), bilinen en eski psikiyatrik hastalıklardandır. Bu iki hastalık, birbirinden çok farklı gözükseler de, şizofrenide obsesif-kompulsif öğelerin olması ya da, OKB'de psikotik bulguların olması eskiden beri bilinen bir durumdur.

Atipik antipsikotiklerin şizofrenik hastalarda obsesif belirtileri alevlendirdiğine ilişkin yayınlar ve obsesif-kompulsif bozuklukla şizofreni arasında bir biyolojik bağlantı olabileceğine yönelik bulguların ortaya çıkması, alana ilginin artmasına neden olmuştur. Şizofrenik hastaların neredeyse % 60'ında görülen OK belirtilerin etiyojisi konusunda 1990'lı yıllara kadar yeterli bilgi yoktur. Yakın zamanda hem OKB hem de şizofrenide yapısal ve işlevsel anomalileri açıklamak konusunda ilerlemeler olmuştur. Kortikosubkortikal devrelerle ilgili bilgiler bu iki hastalığı semptom örtüşmesini açıklayabilmektedir.

Her iki hastalıkta da prefrontal korteks işlev bozukluğu olduğu, ancak bu hastalıkların prefrontal korteksin birbirinden kısmen bağımsız ve farklı nöroanatomik bağlantıları olan iki ayrı nöroanatomik sistemiyle bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Şizofrenide dorsolateral prefrontal korteks (DLPK) ve OKB'de ventro-mediyal prefrontal korteks işlev bozukluğu olduğu ileri sürülmektedir.

Bu derlemede obsesif-kompulsif belirtilerin şizofrenideki görülme sıklığı, hastalığa etkisi, şizo-obsesif hasta grubunun özellikleri, şizofrenideki obsesif-kompulsif belirtilerin nörobiyolojik etiopatogenezi ve atipik antipsikotiklerin şizofreni hastalarında obsesif-kompulsif belirtileri ortaya çıkarma mekanizması gözden geçirilmiş, böylece şizofrenideki nörobiyolojik heterojeniteye ve hastalığın fenomenolojisine ışık tutulması amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, obsesif-kompulsif belirtiler, atipik antipsikotikler, nörobiyoloji

SUMMARY: Obsessive-Compulsive Symptoms in Schizophrenia

Schizophrenia and obsessive compulsive disorder (OCD) are among the oldest described psychiatric disorders. Although they appear to be two distinct psychiatric disorders, early literature about the existence of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia dates back to the 1920's.

The findings that atypical antipsychotics exacerbate obsessive-compulsive symptoms among schizophrenic patients and the emergence of a possible biological relation between the two diseases increased interest in this subject. Until the 1990's information about the aetiology of obsessive-compulsive symptoms which are observed in about 60% of schizophrenic patients, was insufficient. Recently there has been progress in explaining the structural and functional abnormalities in both OCD and schizophrenia. Knowledge of the cortico-subcortical circuits might explain the co-incidence of symptomatology in the two disorders.

It is shown that there is prefrontal cortex dysfunction in both disorders but the bases of dysfunctions are distinct from each other. These dyfunctions derive from two different neuro-anatomical systems partially connected with each other and with different neuro-anatomical connections. It is suggested that dorsolateral prefrontal cortex (DLPK) dysfunction occurs in schizophrenia and ventro-medial prefrontal cortex dysfunction (VMPC) in OCD.

In this review, the incidence of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia, their effect on the disorder, the features of the schizo-obsessive patient group and the mechanism of how atypical antipsychotics exacerbate obsessive compulsive symptoms are discussed. Thus, we aimed to highlight the neurobiologic heterogeneity and phenomenology of schizophrenic disorder.

Key Words: Schizophrenia, obsessive-compulsive symptoms, atypical antipsychotics, neurobiology

¹Uzm., ²Yrd. Doç., Ege Ü Tıp Fak. Psikiyatri AD., İzmir.

GİRİŞ

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) ve şizofreni, bilinen en eski psikiyatrik hastalıklardandır. Bu iki eski hastalık, aslında birbirinden çok farklı gibi gözükseler de, şizofrenide obsesif kompulsif (OK) öğelerin varlığına ilişkin ilk yayınlar seksen yıl öncesine dayanmaktadır (Fenton ve McGlashan 1986). 19. yüzyıl Fransız psikiyatri kaynaklarını inceleyen çalışmalarda aynı hastada hem psikotik, hem de OK belirtilerin tanımlandığı görülmüştür (Berios 1989). Yine benzer bir başka yayın 1926'da Almanya'da yapılmış ve şizofrenide obsesif belirtilerin %1 oranında görüldüğü belirtilmiştir (Tibbo ve Warneke 1999). Şizofrenide OK öğelerin olması da, OKB'de psikotik bulguların olması da eskiden beri bilinen bir durumdur. Her iki bozukluk için de düşünce sürecindeki bozukluk, algı patolojisi ve klinik gidiş açısından örtüşmeler olabileceği ve birinden diğerine geçişin mümkün olduğuna ilişkin yayınlar vardır (Yaryura-Tobias ve ark. 1995, Özdemir ve ark. 2000). On yıldır kullanılmaya başlanan atipik antipsikotiklerin şizofreni hastalarında OK belirtileri alevlendirdiğine ilişkin yayınlar ve OKB ile şizofreni arasında belirli bir biyolojik bağlantı olabileceğine ilişkin bulguların ortaya çıkması, bu alana ilginin artmasına neden olmuştur (Baker ve ark. 1992, Patel ve Tandon 1993). Bu derleme yazısında da şizofreni ve OK belirtiler ve OKB birlikteliği tüm yönleriyle gözden geçirilmiş ve MEDLINE'da tüm yıllar için "şizofreni, obsesyon, kompulsiyon, OKB ve atipik antipsikotikler" terimleri ile literatür taraması yapılmıştır.

Epidemiyoloji

Şizofrenide OK belirtilerin varlığıyla ilgili araştırmalar iki döneme ayrılabilir. 20. yüzyılın son çeyreğinden önce yapılan bazı kesitsel çalışmalarda, şizofreni hastalarında OK belirtilerin oranı % 1 ile % 3,5 arasında bildirilmiştir. Yine aynı çalışmacılar, şizofreni hastalarında OK belirtilerin, şizofreni tanısı almadan yıllar önce başladığını ve bu hastalarda prognozun genel olarak 'kötü gidişli' olmadığını belirtmişlerdir. Modern sınıflandırma sistemleri öncesinde yapılmış olan bu araştırmalar, tanımlama alanındaki eksiklikleri nedeniyle çelişkili sonuçlar ortaya koymuş olsa da, sonuç olarak psikotik bulgularla OK bulguların beraberliğine işaret etmeleri açısından önemlidirler (Tibbo ve Warneke 1999).

Bu tür araştırmalar için dönüm noktasını Fenton ve McGlashan'ın 1986 yılında yaptıkları çalış-

ma oluşturmaktadır. Bu çalışmada araştırmacılar, şizofrenideki OK belirtilerin araştırılmasında sistemik ampirik yöntemleri kullanmışlardır. DSM-III ölçütlerine göre ortalama 15 yıl önce şizofreni tanısı almış olan 163 hasta değişik işlev alanları ve OK belirtiler açısından değerlendirildiğinde, 21 (%12,9) hastada OK belirtiler saptanmıştır. Bu çalışma bir dosya tarama çalışması olduğu için, OK belirti ölçütü olarak DSM-III ölçütleri kullanılmamıştır. Özellikle OK belirtilere içgörü ve direnç gösterme ölçütlerini hasta dosyalarından saptamak zor olacağından, araştırmacılar OK belirtileri davranışsal olarak tanımlamayı ve sınıflandırmayı seçmişlerdir. En az iki OK belirtisi olan ve bu belirtileri en az 6 ay sürmüş olan hastalar "belirgin OK belirtileri" olan hastalar olarak sayılmıştır. Çalışmada bu grup hastanın, OK belirtileri olmayan şizofreni hastalarına göre işlev düzeyi zayıf ve klinik gidişi daha kötü olan hastalar olduğu belirtilmiştir. Ancak bu çalışma da bir dosya tarama çalışması olması nedeniyle eleştirilmiş, bu yüzden planladıkları bir çalışmada Berman ve arkadaşları (1995a), 108 şizofreni hastasını birebir takip eden psikiyatristlerle görüşmüş, yine OK belirtiler için Fenton ve McGlashan'ın ölçütlerini kullanmışlardır. 27 hastada (% 26,5) OK belirtiler saptarlarken, 33 hastada (% 30,6) hayatlarının bir döneminde OK belirti olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ne var ki, 1986 tarihli Fenton ve McGlashan çalışmasının dosya tarama çalışması olmasından kaynaklanan eksiklikleri gidermeyi amaçlayan bu çalışmada da, araştırmacılar hastalarla bire bir görüşmemişler ve bilgileri sadece bu hastaları muayene eden psikiyatristlerden almışlardır. Eisen ve arkadaşları (1997), çok sıkı bir protokol ve DSM-III-R ölçütleri ile Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (Y-BOKÖ) kullandıkları çalışmalarında, kronik şizofrenisi veya şizoafektif bozukluğu olan 77 hastanın 6'sında (% 7,8) OKB saptamışlardır. Bu çalışmada bulunan oranın diğer çalışmalara göre daha düşük çıkmasının nedenlerinden en önemlisi DSM-III-R'de obsesyonların sanrılarla ilişkili olabileceğinin göz ardı edilmesi olabilir. DSM-III-R'de obsesyonlar sürekli, tekrarlayıcı, rahatsız edici nitelikte olan ve sanrılarla ilişkisi olmayan düşünceler olarak tanımlanmaktadır.

Modern tanımlama ölçütleri kullanılan ve yöntemsel açıdan yeterli olan çalışmalar henüz az sayıdadır. DSM-IV için yapılandırılmış SCID ve Y-BOKÖ kullanılan ilk çalışmada kronik şizofrenisi olan 37 hasta araştırmaya dahil edilmiş ve bunların 16'sının (% 43,2) OK belirtiler gösterdiği, 11

hastanın (%29,7) ise OKB tanısı aldığı belirtilmiştir (Bermanzohn ve ark. 2000). Yine DSM-IV için yapılandırılmış SCID ve Y-BOKÖ kullanılan bir diğer çalışmada 52 şizofrenik hastanın % 25'inde OKB saptanmış olup hem OK belirtileri gösteren hem de şizofrenik olan hastalarda Pozitif ve Negatif Belirti Ölçeği (PANSS) negatif skorunda daha düşük olduğu ve İşlevselliğin Global Değerlendirilmesi Ölçeği'nde (İGD) işlev düzeyinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışmanın ilginçliği son yıllarda yapılan birçok yayının aksine, Rosen ve Stenghel'in ilk yayınlarıyla paralel bir şekilde OKB ve şizofreni beraberliğinde daha olumlu bir prognoz ileri sürmesidir (Tibbo ve Warneke 1999).

Tüm bu sözü geçen çalışmaların hepsinin birbirlerinden daha üstün ve yetkin olduğu alanlar olmakla birlikte, hepsinin ortak yönü, yatan veya tedavi arayışına girmiş hastalarla olmaları ve bu nedenle tüm şizofreni hastaları evrenini temsil etme özelliklerinin (örneğin herhangi bir tedavi arayışında olmayanlar gibi) olmamasıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde NIMH tarafından yapılan epidemiyolojik araştırmalarda, 20861 bireye ulaşılan bir bölgesel taramada şizofreni ve OKB arasında ektanı oranı % 12,2 olarak bulunmuştur (Karno ve ark. 1988). Kanada'da birinciye benzeyen şekilde tasarlanan ancak daha küçük örnekleme olan bir çalışmada da şizofreni hastalarında OK belirtilerinin oranı % 59,2 (Bland ve ark. 1987) olarak bulunmuştur. İki çalışma arasındaki yüksek farkın nedeni, birinci araştırmada şizofreni hastalarında eşlik eden OKB'nin, ikincisinde ise şizofreni hastalarında eşlik eden OK belirtilerinin araştırılmasıdır. Bilindiği gibi şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı % 1 ile % 1,5 arasında iken, OKB'nin % 2-3 arasındadır (Karno ve ark. 1988, Bland ve ark. 1987). Buna göre OKB ve şizofreni ektanısının her iki hastalığın birbirinden ayrı ayrı yaşam boyu yaygınlığından daha yüksek olduğu anlaşılmaktadır (Tibbo ve Warneke 1999).

Prognoz ve Şizo-Obsesif Hastaların Klinik Özellikleri

Bir gözden geçirme yazısında şizofreni ve OKB birlikteliğinin farklı bir psikopatolojiyi yansıttığı ileri sürülmüş ve bu farklı gruba şizo-obsesif alt tip ismi önerilmiştir (Zohar ve ark. 1998). Bu hasta grubuna ayrıca psikotik OKB, şizotipal OKB ve obsesyonel şizofrenisi olan hastalar da dahil edilmiştir (Hollander ve Wong 1995). Şizofrenideki OK belirtilerinin oranı % 20-30

arasında değişmektedir. Bu beraberliğin hem klinik hem de prognostik önemi vardır (Bermanzohn 1999). Poyurovsky ve Hramenkov'in (2001) başını çektiği ve yatan kronik şizofreni hastalarında OK belirtileri ve tedaviye yanıtın düzeylerini incelemeyi amaçlayan bir çalışmada, hastanede yatmakta olan 68 kronik şizofreni hastasıyla, doğrudan klinik araştırmacıların kendileri görüşmüştür. Bu çalışmanın en temel bulgularından bir tanesi, yatan kronik şizofreni hastalarının % 23,5 gibi önemli bir grubunda OKB bulunmuş olmasıdır. Çalışmaya başlanırken, OK belirtilerin, paranoid sanrılarla veya şizofrenik stereotipik davranışlarla karışabileceği her vakanın dışlanmış olması nedeniyle, gerçekte bu rakamın daha yüksek olması beklenebilir. Bu rakam daha önce bildirilen % 25'e de oldukça yakındır (Berman ve ark. 1995a). Hem şizofrenisi hem de OK belirtileri olan hasta grubunda prognozun daha kötü olduğuna dair yayınlar bulunduğundan (Fenton ve McGlashan 1986, Berman ve ark. 1995b), bu tür hastaların daha fazla hastane yatışının olduğu ve bu nedenle OK belirtilerin görülme sıklığının yüksek saptandığı iddia edilebilir. Aslında örneklem seçimi, şizofrenisi olan hastalarda OKB sıklığının saptanmasında oldukça belirleyici olabilmektedir.

Poyurovsky ve arkadaşları (2003) OKB ektanı alan 55 şizofreni hastasını, OKB ek tanısı olmayan 55 şizofreni hastası ile karşılaştırmış ve OKB ektanı alan şizofreni hastalarının, OKB ektanı olmayan şizofreni hastalarına göre daha düşük pozitif belirti şiddetine sahip olduğunu göstermiştir. Yine OKB ektanı alan şizofreni hastalarında daha fazla OKB-spektrum bozuklukları (özellikle beden dismorfik bozukluğu ve kronik tik bozukluğu) saptanmıştır. OKB ektanı alan şizofreni hastalarında daha fazla oranda klozapin kullanıldığı ve tedaviye ek olarak SSRI verildiği de bulunmuştur. Poyurovsky ve arkadaşları (2001) çalışmasında şizo-obsesif hasta grubunda, sadece şizofrenisi olan, ancak OKB'si olmayan hastalara göre daha bozuk bir sosyal davranış modeli saptamıştır. Uygulanan sosyal davranış ölçeğine göre (SDÖ) şizo-obsesif hastaların diğer hasta grubuna göre daha düşmanca davranış gösterdikleri, tedaviyi engelleyen belirtileri daha fazla gösterdikleri (sigara içme, aşırı yeme, uyku bozuklukları) ve anksiyete açısından daha fazla rahatsızlık yaşadıkları (daha fazla oranda panik nöbetler ve özel durumlarla bağlantılı fobiler) saptanmıştır. Şizo-obsesif grubu oluşturan hastaların, daha fazla toplum dışı yaşadıkları, bağımsız yaşayamadıkları,

işsizlik oranlarının daha yüksek olduğu ve daha fazla bakıma ihtiyaç duydukları bulguları, yapılan önceki çalışmaları destekler niteliktedir (Fenton ve McGlashan 1986, Hwang ve ark. 2000). Sonuç olarak kronik şizofreni hastalarında da OKB etkisine oldukça sık rastlandığı ve OKB'si olmayan kronik şizofreni hastalarına kıyasla, bu bireylerin işlevselliklerinin düşük ve tedaviye uyumlarının zayıf olduğu öne sürülmektedir (Poyurovsky ve ark. 2001).

Şizo-obsesif hastaların ilaç yan etkilerine duyarlılıkları söz konusu olduğunda, Poyurovsky ve arkadaşları (2001) nöroleptikle ortaya çıkan EPS açısından her iki grup yani şizo-obsesif ve OKB'si olmayan şizofrenik hastalar arasında bir fark olmadığını ileri sürmüşlerdir. Ancak Kruger ve arkadaşları (2000) şizo-obsesif hasta grubunda ciddi akatizi ve anormal istemsiz hareket saptadıklarını bildirmişler, Tibbo ve Warneke (1999) ise parkinsonizm belirtilerinde bir artma eğiliminden bahsetmişlerdir. Bu farklılıklar, hasta örneklem grubu seçimi ile ilgili olabileceği gibi, hastaların kullandıkları antipsikotiklerin cinsine de bağlı olabilir.

OKB ve şizofreninin fizyopatolojisinde bazal gangliyonlarla ilgili teorilerin ortaya konmasıyla (Cummings 1993), hem OKB hem şizofrenisi olan hastaların daha ağır bir bazal ganglion patolojisi ve buna bağlı artmış ekstrapiramidal tutuluş riskine sahip oldukları iddia edilmiştir (Poyurovsky ve ark. 2001).

Şizo-obsesif hastalarla, OK belirtileri olmayan şizofreni hastaları arasında, pozitif, negatif, dezorganize şizofreni belirtileri açısından bir fark olmadığı bildirilmiştir (Berman ve ark. 1998, Poyurovsky ve ark. 2001). Henüz tedavi almamış ilk atak şizofreni hastalarında ise, şizo-obsesif gruptaki hastaların, bazı alanlarda, (örneğin yapısal düşünce bozukluğu ve duygulanımda küntleşme) Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SAPS) ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği'nden (SANS) daha düşük puanlar aldıkları gözlenmiştir (Poyurovsky ve ark. 1999). Bu bulgular, eldeki diğer verilerle beraber değerlendirildiğinde, OK belirtilerin, en azından hastalığın başlangıç döneminde şizofreni belirtileri açısından koruyucu bir etki sağladığı ileri sürülebilir. Bu çıkarım, Tibbo ve arkadaşları (2000) tarafından yapılan ve şizo-obsesif hastalarda negatif belirtilerin daha hafif şiddette ve işlevselliğin daha yüksek olduğuna dair yayını destekler niteliktedir. Bunların dışında, Y-BOKÖ ile saptanan OK belirtiler ile, SANS

ve SAPS ile saptanan negatif ve pozitif bulgular arasında bir bağlantı bulunmamış olması, şizo-obsesif grupta OK belirtilerin şizofreninin çekirdek belirtilerinden daha farklı bir fenomen olduğu düşüncesini desteklemektedir (Poyurovsky ve ark. 2001).

Bu arada Özdemir ve arkadaşları (2003) bir şizo-obsesif hasta grubu ile başka bir OKB hasta grubunu klinik ve demografik özellikler açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında, iki grup arasında OK belirtilerin sıklığı ve şiddeti açısından fark bulmazken, şizo-obsesif grupta OK belirtilere içgörüyü anlamlı olarak daha iyi bulmuşlardır.

OK belirtileri olan veya olmayan şizofreni hastalarının bilişsel işlevleri de değerlendirilmiştir (Berman ve ark. 1998). Şizo-obsesif grupta yer alan hastaların belirli bilişsel alanlarda (görsel-uzaysal yetenekler, gecikmiş sözel bellek ve bilişsel geçiş yapabilme yetisi) daha kötü sonuçlar aldıkları bildirilmiştir.

Şizofrenide Obsesif-kompulsif Belirtilerin Etiyopatogenezi

Şizofreni hastalarının neredeyse % 60'ında görülen OK belirtilerin etiolojisi konusunda 1990'lı yıllara kadar fazla bir bilgi yoktu (Berman ve ark. 1998). Yakın zamanda hem OKB hem de şizofrenide yapısal ve işlevsel anomalileri açıklamak konusunda belirgin ilerlemeler olmuştur. Kortiko-subkortikal devrelerle ilgili son yayımlar bu iki hastalıktaki belirti örtüşmesini açıklayabilmektedir (Tibbo ve Warneke 1999). Literatürde prefrontal korteksin birbirinden farklı alanlarını kapsayan üç devreden bahsedilmektedir: dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), lateral orbital korteks, anterior singulat korteks (Cummings 1993). Bu devreler aralarında frontal lob, striatum, globus pallidus ve talamusun olduğu bazı yapıları ortaklaşa kullanırlar. DLPFK devresinin şizofreni ile, lateral orbital devrenin ise OKB ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (Tibbo ve Warneke 1999).

OKB'nin Nöroanatomik Yerleşimi

Lateral orbital devrenin hasar görmesi sonucu OK belirtilerin ortaya çıktığı iddia edilmiştir. Bu iddia, orbitofrontal alan ve orta hat talamik nukleus cerrahisi sonrası OKB bulgularının gerilemesi ile destek bulmuştur. Chiocca ve Martuza (1990), OK belirtilerin orbitofrontal alanla, anksiyete belirtilerinin ise daha geleneksel olarak bilinen Papez devresiyle ilgili olduğunu iddia ederek bu devreyi

bölgelere ayırma çabasına girmişlerdir. Sözü geçen devrenin OK belirtilerle ilgili olduğuna ilişkin diğer bir kanıt da, singulat korteksin uyarılmasının stereotipik hareketlere ve tipik kompulsiyonlara yol açmasıdır (Talairach ve ark. 1973). OKB için yapılan en başarılı ameliyat olan limbik lökotomide bilateral singulat lezyonlar orbitomedial frontal alan lezyonları ile birleştirilmektedir, yani fronto-kaudat-talamik devre kapsanmış olmaktadır. Bu alanları ilgilendiren lezyonlarda, örneğin, orbitofrontal infarkt ve tümörlerde “orbitofrontal sendrom” ortaya çıkmaktadır. Bu sendromda karşıdaki kişinin hareketlerini taklit etme ve çevreyle ilişkinin kısmen sınırlanması gibi belirtiler vardır. Bu OKB devresinin işlevsel teorisi ise şöyledir: orbitofrontal-singulat korteksten artmış uyarı veya artmış kaudat aktivite, dorsal talamusun inhibisyonuna, böylelikle korteksin artmış uyarılmasına yol açarak obsesyonel düşüncelere neden olmaktadır (Tibbo ve Warneke 1999). Rauch ve arkadaşları (1994), OKB’de bazal gangliyonların önemine dikkat çekerek putamenin motor işlevlerle ilgili olduğunu, kaudatın ise daha çok bilişsel işlevlerle ilgili görev aldığını belirtmişlerdir. Sağaltım çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre, hem farmakolojik hem de davranışçı sağaltımlar sonrasında kaudat, orbitofrontal korteks ve singulat korteks, hatta talamusta bölgesel kan akımında bir normalleşme olmaktadır (Baxter LR ve ark. 1992, Swedo SE ve ark. 1992).

Talamus, bu devrede oldukça ilginç bir görev yapmaktadır. Talamusun duyuşsal veya motor bilgiye süzgeç görevi aldığı, böylelikle davranışlarımızın kontrolünde önemli bir işlevi olduğu sanılmaktadır. Talamusu oluşturan çekirdeklerin korteksin çeşitli bölgelerine uzantıları vardır. Aynen kaudata benzer şekilde, dorsal nukleus, orbitofrontal alan ve mediyo-dorsal prefrontal kortekse uzantıları vardır. Talamus, hem OKB hem de şizofreni etiolojisinde adı geçen bir bölgedir. Talamusun dejeneratif hastalıklarının ve infarktlarının “frontal lob sendromuna” benzer bir şekilde içgörünün kaybolduğu, apatik ve dürtüsel davranışlarla karakterize bir tablo ortaya çıkardığı bilinmektedir (Deymeer ve ark. 1989, Moosy J ve ark. 1987).

Şizofreninin Nöroanatomik Yerleşimi

Şizofrenide DLPFK devresi, OKB’nin orbitofrontal devresine benzer şekilde, aynı anatomik yapıları kullanır. Literatürde OKB’nin orbitofrontal devresine göre daha az söz edilmiş olsa da, Cummings (1993), şizofrenide DLPFK devresini

tanımlamıştır. Bu devre prefrontal kortikal alandan başlayarak (Brodmann 9 ve 10. alanlar), ilk önce kaudatın dorsolateral bölümüne doğru uzanır (OKB devresinde ise ventro-medial bölüme uzanır). Buradan globus pallidusa geçen lifler, aynen OKB devresinde olduğu gibi ventro-anterior ve mediyo-dorsal talamusa uzanır ve oradan da geriye dorsolateral prefrontal kortekse dönerler. Çok iyi tanımlanmış olan dorsolateral prefrontal sendromda, yüksek yönetici işlevlerde belirgin bozulmalar vardır (Tibbo ve Warneke 1999). Andreasen ve arkadaşları (1994) ile Flaum ve arkadaşları (1995), şizofreni hastalarında talamik anomaliler saptadıklarını belirtmişlerdir. Şizofreni hastalarında yapılan PET çalışmalarında talamusta bellek işlevleri sırasında anomaliler saptanmıştır (Andreasen 1997). Talamusun gereksiz bilgiyi engelleyerek sadece gerekli bilginin işlenmesi için bir süzgeç görevi yaptığı iddia edilmektedir. Bu süreçteki bir bozulmanın pozitif psikotik belirtilere yol açtığı söylenmektedir. Andreasen (1997) şizofreni belirtilerini açıklamak için prefrontal-talamik-serebellar-prefrontal bir devre de öne sürmüştür. Şizofreni ile ilgili birçok teorik açıklamalar bir yana, “girdi fazlalığı” veya bilginin süzgeçlenmesinde bozukluk düşüncesi OKB’nin etiolojisine çok benzerdir.

Cavallaro ve arkadaşları (2003) yaptıkları bir çalışmada DLPFK işlev bozukluğu ile şizofreni ve ventro-medial prefrontal korteks (VMPK) işlev bozukluğu ile OKB arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir. 110 şizofreni hastası ve 67 OKB hastası ve 56 kontrol ile yaptıkları çalışmada, deneklere DLPFK işlevini değerlendiren Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), VMPK işlevini değerlendiren Kumar İşlemi Testi (Gambling Task) (GT) ve genel prefrontal korteks işlevini değerlendiren Hanoi Kulesi Testi-dört disk versiyonu nöropsikolojik testlerini uygulamışlardır. Şizofreni hastalarının, OKB hastaları ve kontrollere göre WKET’de anlamlı olarak daha kötü performans gösterdiği, OKB hastalarının, şizofreni hastaları ve kontrollere göre GT testinde anlamlı olarak daha kötü performans gösterdiği ve hem şizofreni, hem de OKB hastalarının, kontrollere göre Hanoi Kulesi Testi’nde anlamlı olarak daha kötü performans gösterdiği bulunmuştur. Bu çalışma şizofreni ve OKB’de prefrontal korteks işlev bozukluğu olduğunu ve bu işlev bozukluğunun şizofreni ve OKB’de birbirinden kısmen bağımsız, iki farklı frontal lob alt nöroanatomik sistemiyle (DLPFK-şizofreni ve VMPK-OKB) bağlantılı olduğu hipotezi desteklenmiştir.

Şizofreni ve OKB’de Nörotransmitter Düzeyindeki Benzerlikler

Psikotik ve OK belirtilerin varlığını basit bir nörotransmitter teorisine indirgemek yanlış olur. Her iki hastalığı bu düzeyde incelerken, dopamin, serotonin, norepinefrin ve GABA’nın uzantılarını, reseptör alt tiplerini ve bunların klinik anlamını iyi bilmek gerekir. Dopamin sistemi şizofrenide çok çalışılmakla birlikte, OKB’deki olası rolü hakkında sınırlı sayıda çalışma vardır. Bunun tam tersi serotonin ve OKB için geçerlidir. İlk bakışta raphe nukleusundan köken alan serotonin nöronları, beyne yaygın olarak dağılır. Ancak aynı işlevsel devreler gibi, bunlar arasında da farklılaşmalar vardır. Korteks göz önüne alındığında, kortekste serotonin nöronları, dopamin ve norepinefrine göre çok daha fazladır (Tibbo ve Warneke 1999).

Serotonin reseptör alt tiplerinden en fazla çalışılmış olanlar 5-HT1A ve 5-HT2’dir. 5-HT1A reseptörü hem pre hem de post sinaptiktir. Presinaptik olduğunda serotonerjik nöronların ateşleme hızını düzenler. 5-HT1A post sinaptik reseptörü sadece limbik alana sınırlı gibi gözükmektedir. 5-HT2 reseptörü ise esas olarak serebral kortekste postsinaptik olarak bulunur; daha az miktarlarda ise amigdala, singulat ve hipotalamus gibi limbik yapılarda izlenir. Ayrıca serotonerjik sistem içinde karşılıklı inhibisyonlar, alt tipler arasında düzenleme ilişkileri gibi karmaşık olaylar da söz konusudur (Tibbo ve Warneke 1999).

Serotonin sisteminin karmaşıklığı göz önüne alındığında, dopamin ve serotonin ilişkisi OKB ve şizofreni açısından önem kazanmaktadır. Anatomik yapılar ve işlevsel devrelerde ortaya çıkan benzerlik ve örtüşmeler, nörotransmitter patolojisi için de geçerli olabilir. Dopamin nöronları üzerindeki 5-HT2 reseptörleri aracılığıyla, striatum ve kortekste, dopamin düzeyinin, serotonin tarafından azaltılabileceği ve ateşleme hızının düşürülebileceği gösterilmiştir (Olpe HR ve Koella WP 2000). Bu nedenle, SSRI’lar gibi serotonerjik seviyede artıma yapan ajanlar, beynin belirli bölgelerinde dopaminerjik iletimi baskılayabilirler. Bunun tam tersi şekilde, 5-HT1A agonistleri (presinaptik) ve 5-HT2 antagonistleri serotonin seviyesini düşürerek, dopaminerjik sistemde sentez ve salınımı artırabilirler (Tibbo ve Warneke 1999). Dewey ve arkadaşları (1995) yaptıkları bir PET çalışmasında, bir 5-HT2 antagonisti olan altanserinin primatlarda dopamin salınımı artırdığını, tam tersine sitalopramın (SSRI) düşürdüğünü göster-

miştir. OKB’de serotonerjik işlev bozukluğunun kanıtı serotonerjik maddelerin iyileşme sağlamasıdır. Ancak bu hastalıkta dopaminin rolü konusundaki bilgilerimiz sınırlıdır. Pittman ve arkadaşları (1999), bazal ganglionlardaki hiperdopaminerjik durumun, kompulsiyonlara yol açtığını iddia etmişlerdir. Ancak bazal ganglionlardaki dopamin nöronlarının fazlalığı nedeniyle, OKB’de birincil patolojinin dopamine ait olduğunu söylemek pek doğru olmaz, çünkü bu durum beyinde herhangi bir başka yerde serotonin sisteminin dopamin üzerine etkisinin bir sonucunu yansıtmıyor olabilir. Tourette hastalığı gibi bazı OKB benzeri hastalıklarda, dopamin bloke edici maddeler yarar sağlamışlardır (Tibbo ve Warneke 1999).

Şizofrenide tipik antipsikotiklerin D2 dopamin reseptörlerini bloke edici özellikleri bu hastalıkta ilgiyi dopaminerjik sistem patolojilerine yönlendirmiş olsa da yeni çıkan ve daha etkili atipik antipsikotikler 5-HT2 antagonizması yaparak ve dopaminerjik reseptörleri daha az bloke ederek etki göstermektedirler. Böylece serotonin azalması aracılığıyla, özellikle frontal kortekste dopamin üzerindeki baskı kalkmakta ve bu da negatif belirtilerin azalmasına yol açmaktadır. Yeni ilaç araştırmaları 5-HT2/dopamin antagonizması oranlarına odaklanmış durumdadır (Tibbo ve Warneke 1999).

Atipik Antipsikotikler ve Şizofrenide OK Belirtiler

Şizofreni tedavisinde atipik antipsikotik ilaçlar (özellikle klozapin) gündeme geldiğinden bu yana, şizofreni ve OK belirtiler arasındaki ilişkiye olan ilgi yeniden canlanmıştır. Şizofreni tedavisinde atipik antipsikotik ilaçların kullanıma girmesiyle şizofreni hastalarındaki OK belirtiler daha çok dikkat çekmiş ve tanınmaya başlamıştır. Atipik antipsikotik tedavisi sonucu şizofreni hastalarında obsesif-kompulsif belirtiler ortaya çıktığını veya daha önceden var olan OK belirtilerin şiddetlendiğini bildiren çok sayıda olgu bildirimleri vardır. 1990 ve 2002 yılları arasında 30 bildirim yapılmıştır ve bu bildirimler toplam 55 hastayı içermektedir. Bu hastaların 30’u klozapin, 16’sı risperidon, 8’i olanzapin ve bir tanesi ketiyapin kullanımı ile ilgili olarak bildirilmiştir. Klozapin kullanımı ile bildirilen hastalarının tümü şizofreni tanısı alırken, risperidon ile bildirilen hastaların 10 tanesi ve olanzapin ile bildirilen hastaların üçü şizofreni tanısı alıyordu. Ketiyapinle bildirilen bir hasta ise şizofreni tanısı almıyordu ve sanrılı bozukluğa eş-

lik eden çoğul tanıları vardı (OKB, trikotillomani ve bipolar bozukluk). Risperidonla bildirilen diğer olgularda iki hasta bipolar bozukluk tanısı, bir hasta şizoaffektif bozukluk bipolar tip tanısı, bir hasta OKB tanısı, bir hasta psikotik bulgulu depresyon ve OKB ektanısı, bir hasta psikotik bozukluk BTA ve OKB ektanısı almıştır. Olanzapinle bildirilen diğer olgularda ise iki hasta şizofreni ve OKB ektanısı, bir hasta şizoaffektif bozukluk depresif tip ve OKB ektanısı, bir hasta psikotik özellikleri olan OKB tanısı, bir hasta psikotik özellikleri olan majör depresif atak ve bulimi ektanısı almıştır. Klozapinin 125-800 mg/g dozlar arasında verildiğinde OK belirtilerin ortaya çıkmasına veya var olan OK belirtilerin şiddetlenmesine neden olduğu bildirilmiştir. Klozapin kullanan hastaların 12 tanesi 400 mg/g veya daha yüksek dozlarda ilaç almıştır. Risperidonla bildirilen olgularda üç olgu dışında tüm olgularda dozun 3 mg/g'dan daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Olanzapin kullanan olgularda ise OK belirtilerin bir hastada 5 mg/g, üç hastada 10 mg/g, iki hastada 15 mg/g ve iki hastada 20 mg/g dozlarda ortaya çıktığı bildirilmiştir. Ketiyapinle bildirilen bir hastada ise kullanılan doz 50 mg/g olarak bildirilmiştir. Klozapinle tedavi edilen tüm hastalarda OK belirtilerin tedavinin dördüncü haftasından sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu süre beş hafta ve 15 ay arasında değişmektedir. Diğer taraftan risperidon kullanan iki hasta ve olanzapin kullanan bir hasta dışında risperidon ve olanzapin kullanan tüm hastalarda OK belirtiler dört haftadan daha kısa sürede ortaya çıkmıştır. Ketiyapinle bildirilen tek olguda da OK belirtilerin şiddetlenmesi dört haftadan daha kısa sürede olmuştur (Lykouras ve ark. 2003). Literatürde bu konuyla ilgili az sayıdaki araştırmada ise değişik sonuçlar elde edilmiştir. Baker ve arkadaşları (1992) tarafından yapılan bir çalışmada klozapinle tedavi edilen 49 şizofreni hastası gözden geçirildiğinde, beş hastada obsesif- kompulsif belirtilerin ortaya çıktığı veya daha önceden var olan obsesif-kompulsif belirtilerin şiddetlendiği saptanmıştır.

Ghaemi ve arkadaşlarının (1995) yaptığı bir çalışmada klozapin kullanan ve randomize olarak seçilen 142 şizofreni hastasının hastane kayıtları geriye dönük olarak gözden geçirildiğinde, klozapin tedavisi sonucu OK belirtiler görülen ya da mevcut belirtileri kötüleşen hiçbir hastaya rastlanmamıştır.

Baker ve arkadaşlarının (1996) yaptığı bir başka çalışmada 25 şizofreni hastasında, olanzapinin

iki farklı dozu ve plasebo OK belirtilere yol açmaları yönünden karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda farklı olanzapin dozları ve plasebo arasında OK belirtilerin sıklığı ve şiddeti bakımından anlamlı fark saptanmamıştır.

Risperidon ve olanzapinle yapılan ileriye dönük ve kör olmayan bir çalışmada ise, şizofreni hastaları ve diğer psikotik bozukluk tanıları alan hastalarda obsesif kompulsif belirtilerin sıklığında ve şiddetinde bir artış saptanmamıştır (de Haan 2002).

Veznedaroğlu ve arkadaşlarının (2003) yaptığı bir çalışmada da risperidon kullanan ve şizofreni tanısı alan 40 hastanın iki aylık izlemi sonucunda, hastaların OK belirtilerinin şiddetinde risperidon tedavisiyle artış değil tersine anlamlı bir azalma saptanmıştır.

Görüldüğü gibi atipik antipsikotik kullanımı ile OK belirtilerin ortaya çıkması veya önceden varolan OK belirtilerin şiddetlenmesi arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılan ileriye dönük ve kontrollü çalışmalar çok az sayıdadır ve bu ilişkiyi açıklamakta yetersizdir.

Atipik Antipsikotiklerle OK Belirtilerin Ortaya Çıkma Mekanizması

OKB'nin, serotonin iletimindeki anormallik sonucu oluşabileceği gösterilmiştir. SSRI'lar ve klomipramin gibi serotonerjik ilaçlar OKB'nin tedavisinde en etkili ilaçlardır. SSRI'lar ile tedavi edilen hastalara, deneysel olarak 5-HT₁/5-HT₂ antagonisti olan metergolin veya 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} antagonisti olan ritanserin verildiğinde, SSRI'ların tedavi edici etkilerinin geriye döndüğü saptanmıştır (Stein ve ark. 1997, Remington 1994). M-CPP (m-klorofenilpiperazin) gibi beyindeki serotonin sentezini azaltan maddelerin de OKB'si olan hastalarda belirtilerin şiddetlenmesine neden olduğu gösterilmiştir (Alzaid 1997).

Ancak OK belirtilerin ortaya çıkmasını, sadece beyinde serotonin aktivitesinin azalmasıyla açıklamaya çalışmak, bu konuyu çok basitleştirmek olur. Çünkü OKB'si olan hastaların % 40-60'ı SSRI'lara klinik olarak yanıt vermemektedir. Yukarıda belirtilen, OKB'de SSRI'lar ile meydana gelen düzelmeyi 5-HT antagonistleri veya triptofan kısıtlamasının geriye döndürdüğü şeklindeki sonuçlarla uyumlu olmayan çalışma sonuçları da vardır (Remington 1994).

Atipik antipsikotikler ve SSRI'ların serotonin

reseptörleri üzerinde zıt etkileri vardır. Atipik antipsikotikler yüksek oranda 5-HT₂ reseptör antagonizmasına neden olurlar ve bu açıdan baktığımızda özellikle yatkınlığı olan şizofreni hastalarında OK belirtilerin gelişmesine neden olabilirler (Steingard 1993, Patel ve Tandon 1993, Remington 1994).

Atipik antipsikotiklerin, yatkınlığı olan şizofreni hastalarında obsesif kompulsif belirtilerin ortaya çıkmasına neden olması, serotonin–dopamin sistemleri arasındaki etkileşimin OK belirtilerin gelişimine neden olabileceğini düşündürmüştür. Beyinde serotonerjik sistem ile dopaminerjik sistem arasında güçlü bağlar mevcuttur. Dorsal raphe çekirdeği kortikal ve striatal bölgelere uzantılar gönderirken, median raphe çekirdeği limbik bölgelere uzantılar gönderir. 5-HT₂ reseptörleri dorsal raphe çekirdeği ile substantia nigra arasındaki iletme aracılık eder ve dopaminerjik nöronların ateşlenmesini inhibe eder. 5-HT₂ antagonizması dopaminerjik sistem üzerindeki baskının kalkmasına neden olur ve özellikle striatumda dopaminerjik sistemin aşırı aktif hale gelmesi OK belirtilerin ortaya çıkmasına neden olabilir (Biondi 1999, Remington 1994). Poyurovsky iki olguda, klozapin dozuyla bağlantılı geçici OK belirtiler bildirmiştir. Bu olgularda kısmen düşük doz (125-150 mg/gün) klozapin ile OK belirtiler ortaya çıkarken, daha yüksek dozlara çıkıldığında (350-400 mg/gün) OK belirtilerin kendiliğinden kaybolduğu bildirilmiştir. OK belirtilerin, klozapinin düşük dozlarda serotonerjik reseptörlerdeki antagonistik etkisi sonucunda ortaya çıkmış olabileceği; ancak dozun artırılmasıyla dopamin reseptörlerindeki antagonistik etkisinin daha belirginleştiği, böylece hem şizofrenik hem de OK belirtilerin kaybolmasına neden olabileceği öne sürülmüştür (Steingard 1993, Poyurovsky 1996).

Atipik antipsikotiklerle OK belirtilerin ortaya çıkmasından sorumlu tutulan 5-HT₂ reseptörünün alt tipiyle ilişkili olarak da değişik görüşler vardır. Bazı araştırmacılar, atipik antipsikotik kullanımı sonrasında ortaya çıkan veya şiddetlenen OK belirtilerin 5-HT_{2A} reseptör antagonizmasına bağlanamayacağını ileri sürmüşlerdir. Bu araştırmacılara göre, klorpromazin, flufenazin, loksapin ve tiyori-dazin gibi diğer bazı antipsikotik ilaçların da belli oranda 5-HT_{2A} reseptörlerine antagonistik etkisi vardır, fakat bu ilaçların OK belirtilerin ortaya çıkmasına veya var olan belirtilerin şiddetlenmesine yol açtığı bildirilmemiştir. Bu araştırmacılara göre OK belirtilerin gelişiminde özellikle 5-HT_{2C}

reseptörleri rol oynamaktadır. Antipsikotik ilaçlar arasında 5-HT_{2C} reseptörlerine en yüksek bağlanma oranına sahip olan klozapindir. Özellikle kronik klozapin kullanımı sonucu 5-HT_{2C} reseptörlerinde blokaj meydana gelmekte olup D₁ ve 5-HT₂ reseptörlerinde uyumsal değişiklikler oluştuğuna ilişkin kanıtlar da vardır. Radyografik çalışmalar farelerde klozapinle kronik tedavi (üç hafta süreyle 30 mg/kg/g) sonucu bazal ganglia ve mezolimbik bölgelerdeki D₁ reseptör yoğunluğunda % 30-40 civarında artış saptarken, korteksin değişik bölgeleri ile ventral striatumda 5-HT₂ reseptör yoğunluğunda azalma olduğunu göstermiştir. Bu azalma sonucunda 5-HT_{2C} reseptörlerinde aşırı duyarlılık gelişeceği ve aşırı duyarlı 5-HT_{2C} reseptörlerinin OK belirtilerin ortaya çıkmasına veya var olan belirtilerin şiddetlenmesine neden olabileceği ileri sürülmüştür (Steingard 1993, Dursun 1994, Poyurovsky 1996). Aksi görüşü savunan araştırmacılara göre ise, klorpromazin gibi ilaçlar 5-HT_{2A} reseptör antagonizması yapsa da, ilaçların in vivo etkileri, in vitro etkilerinden farklı olabileceğinden, bu ilaçlar atipik antipsikotik ilaçlar gibi OK belirtilerin gelişmesine yol açmayabilir (Eales 1994).

Bir başka görüşe göre ise, SSRI'lar uzun süreli ve yüksek dozda kullanıldıklarında atipik antipsikotiklere benzer etki göstermektedir. SSRI'lar uzun dönemde birçok presinaptik ve postsinaptik serotonerjik reseptörde duyarlılığın azalmasına neden olurlar. Atipik antipsikotik ilaçlar da serotonin reseptörlerinde blokaja neden olurlar. Benzer etki mekanizmaları, atipik antipsikotik ilaçların OKB'nin tedavisinde de etkili olabileceğini veya SSRI'ların etkisini artırabileceğini düşündürmektedir (Mahendran 1999). Gerçekten atipik antipsikotik ilaçların OKB'de sınırlı da olsa tedavi edici etkisi olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (Mc Dougle ve ark. 1995a, Mc Dougle 1995b, Stein 1997, Weiss ve ark. 1999, Mc Dougle ve ark. 2000, Poyurovsky ve ark. 2000, Ramasubbu ve ark. 2000). O halde atipik antipsikotikler şizofrenide OK belirtilerin ortaya çıkmasına veya var olan belirtilerin şiddetlenmesine neden olurken, OKB'de sınırlı da olsa nasıl tedavi edici etki göstermektedir? OKB ve şizofreni, etiyopatogenezi farklı iki hastalıktır. Yapılan çalışmalarda bu iki hastalıkta reseptör işlevlerinin birbirinden farklı olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden atipik antipsikotik ilaçlar OKB'de sınırlı tedavi edici etki gösterirken, bazı şizofreni hastalarında OK belirtileri şiddetlendirmektedir. Bu ilaçların şizofrenisi veya

başka bir psikotik hastalığı olan hastalarda, OKB veya Tourette Bozukluğu olan hastalara göre OK belirtilere daha sık neden olduğu belirtilmektedir (Mc Dougle 1995).

Şizofreni hastalarında atipik antipsikotiklerin etkisiyle OK belirtilerin ortaya çıkmasına veya kötüleşmesine neden olabilecek serotonerjik sistem anomalisi bulunabilir. Şizofreni hastalarının bir bölümünde OK belirtiler zaten hastalığın bir parçasıdır. Belki de şizofreninin etiyolojik bakımından birçok alt grubu bulunmaktadır ve bu alt gruplardan birinde etiyolojiden beyindeki serotonerjik sistem sorumludur. Tedaviye dirençli olup, klozapin tedavisine iyi yanıt veren hastaların da böyle bir alt grubu oluşturduğu düşünülebilir. Bu hasta grubu atipik antipsikotik tedaviyle OK belirtilerin şiddetlenmesi yönünden özellikle risk altındadır (Mahendran 1999, Remington 1994, Patil 1992).

SONUÇ

Şizofreni ve OKB ilişkisi, yaklaşık 75 yıldan beri psikiyatri için bir ilgi konusudur. İlk zamanlarda tanımsal anlamda bazı benzerlikler gösterilen ve daha sonra biyolojik gelişmeler ışığında fizyopatolojik açıklamalar ve tanımlamalar bulunmaya çalışılan bu ilişki, günümüzde de tartışmalıdır. Bu ilişki tam olarak anlaşıldığında obsesif-kompulsif belirtileri olan şizofreni hastaları, “şizofreninin farklı bir alt grubunu oluşturan hastalar mıdır yoksa iki ayrı hastalığa sahip ektanlı hastalar mıdır?”, sorusu da yanıtlanmış olacaktır.

KAYNAKLAR

- Alzaid K (1997) A case report of risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms. *J Clin Psychopharmacol*, 17: 58-59.
- Andreasen NC (1997) The role of the thalamus in schizophrenia. *Can J Psychiatry*, 42:27-33.
- Andreasen NC, Arndt S, Swayze V ve ark. (1994) Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging. *Science*, 266:294-8.
- Baker RW, Chengappa KNR, Baird JW ve ark. (1992) Emergence of obsessive compulsive symptoms during treatment with clozapine. *J Clin Psychiatry*, 53:439-42.
- Baker RW, Ames D, Umbricht DSG ve ark. (1996) Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: A comparison of olanzapine and placebo. *Psychopharmacol Bull*, 32: 89-93.
- Baxter LR, Schwartz JM, Bergman KS ve ark. (1992) Caudate glucos metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 49: 681-9.
- Berios GE (1989) Obsessive-compulsive disorder: its conceptual history in France during the 19th century. *Compr Psychiatry*, 30:283-95.
- Berman I, Kalinowski A, Berman SM ve ark. (1995a) Obsessive

and compulsive symptoms in chronic schizophrenia. *Compr Psychiatry*, 36: 6-10.

Berman I , Sapers BL, Chang HH ve ark. (1995b) Treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients with clomipramine. *J Clin Psychopharmacol*, 15: 206-10.

Berman L, Merson A, Viegner B ve ark. (1998) Obsessions and compulsions as a distinct cluster of symptoms in schizophrenia: a neuropsychological study. *J of Nerv and Men Dis*, 186: 150-51.

Bermanzohn PC (1999) Prevalance and prognosis of obsessive-compulsive phenomena in schizophrenia : a critical view. *Psychiatric Ann*, 29: 508-512.

Bermanzohn PC, Porto L, Arlow PB ve ark. (2000) Hierarchical diagnosis in chronic schizophrenia : a clinical study of co-occurring syndromes. *Schizophrenia Bulletin*, 26 : 517-525.

Biondi M (1999) Development of obsessive-compulsive symptoms during clozapine treatment in schizophrenia and its positive response to clomipramine. *Psychother Psychosom*, 68: 111-12.

Bland RC, Newman SC, Orn H (1987) Schizophrenia: Lifetime comorbidity in a community sample. *Acta Psychiatr Scandinavia*, 75:383-91.

Cavallaro R, Covedini P, Mistretta P ve ark. (2003) Basal-

corticofrontal Circuits in schizophrenia and obsessive-compulsive disorder. A Controlled, double dissociation study. *Biol Psychiatry*, 54 : 437-443.

Chiocca EA, Martuza RI (1990) Neurosurgical therapy of the obsessive-compulsive disorder. In: Jeneke MA, Baer L, Minichiello WE (editors). *Obsessive-Compulsive disorders: theory and management*. 2nd ed. Chigago (IL): Mosby Yearbook Medical, p.283-4.

Craig T, Hwang M, Bromet E (2002) Obsessive-compulsive and panicsymptoms in first admission psychosis. *Am J Psychiatry*, 159: 592-8

Cummings JI (1993) Frontal-subcortical circuits and Human behavior. *Arch Neu Rot*, 50:873-80.

de Haan L, Beuk N, Hoogenboom B ve ark. (2002) Obsessive-compulsive symptoms during treatment with olanzapine and risperidone:a prospective study of 113 patients with recent-onset schizophrenia orrelated disorders. *J Clin Psychiatry*, 63: 104-107.

Dewey SL, Smith GS, Logan J ve ark. (1995) Serotonergic modulation of striatal dopamine measured with positron emmission tomography (PET) and in vivo micro- dialysis. *J Neurosci*, 15: 821-29.

Deymeer F, Smith IW, De Girolami U ve ark. (1989) Thalamic dementia and motor neuron disease. *Neurology*, 39:58-61.

Dursun SM (1994) Obsessive-compulsive symptoms and clozapine. *Br J Psychiatry*, 165: 267-68.

Eales MJ (1994) Exacerbation of obsessive-compulsive symptoms associated with clozapine. *Br J Psychiatry*, 164: 687-88.

Eisen JL, Beer DA, Pato MI ve ark. (1997) Obsessive-compulsive disorder in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*, 154:271-3.

Fenton WS, McGlashan TH (1986) The prognostic significance of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 143:437-41.

Flaum M, Swayze VWII, O'Leary DS ve ark. (1995) Effects of diagnosis, laterality, and gender on brain morphology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 5: 84-88.

Ghaemi SN, Zarate CA, Popli AP (1995) Is there a relationship between clozapine and obsessive-compulsive disorder? A retrospective chart review. *Compr Psychiatry*, 36: 267-270.

Hwang MY, Morgan JE, Losoncz MF (2000) Clinical and neuropsychological profiles of OCD and schizophrenia. *Neuropsychiatrv and Clin Neurosci*, 12:91-94.

Hollander E, Wong C (1995) Introduction to obsessive-compulsive spectrum disorders. *J Clin Psychiatry*, 56 (Suppl.):3-6.

Kaplan HI, Sadock BJ (1998) *Synopsis of Psychiatry*, 8th edition, Masspublishing, Giza, p: 479.

Karno M, Golding JM, Sorensen SB ve ark. (1988) The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry*, 45:1094-9.

Kozak MJ, Foa EB (1994) Obsessions, overvalued ideas and delusions in obsessive- compulsive disorder. *Behav Res Ther*, 32: 343-353.

Kruger S, Braunig P, Hoffer J ve ark. (2000) Prevalance of obsessive-compulsive disorder in schizophrenia and significance of motor symptoms. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 12: 16-24.

Lykouras L, Alevizos B, Michalopoulou P ve ark. (2003) Obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases. *Progress in Neuro-Psychopharmacol and Biol Psychiatry*, 27: 333-346.

Mahendran R (1999) Obsessive-compulsive symptoms with risperidone. *J Clin Psychiatry*, 60: 261-263.

Mc Dougle CJ, Barr LC, Goodman WK ve ark. (1995a) Lack

of efficacy of clozapine monotherapy in refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 152: 1812-1814.

Mc Dougle CJ, Fleischmann RL, Epperson CN ve ark. (1995b) Risperidone addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: three cases. *J Clin Psychiatry*, 56: 527-528.

Mc Dougle CL, Epperson CN, Pelton GH ve ark. (2000) A double blind placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 57: 794-801.

Modell SC, Mountz JM, Curtis CC ve ark. (1989) Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1: 27-36.

Moosy J, MartinezJ, Hanin I ve ark. (1987) Thalamic and subcortical gliosis with dementia. *Arch Neurol*, 44: 510-513.

Olpe HR, Koella WP. (2000) The response of striatal cells upon stimulation of the dorsal and median raphe nuclei. *Brain Res*, 122: 357-60.

Özdemir Ö, Tükel R, Türksoy N ve ark. (2000) Şizofreninin eşlik ettiği obsesif-kompulsif bozuklukta klinik özellikler. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 11:169-178.

Özdemir Ö, Tükel R, Türksoy N ve ark. (2003) Clinical characteristics in obsessive- compulsive disorder with schizophrenia. *Compr Psychiatry*, 44 : 311-16.

Patel B, Tandon R (1993) Development of obsessive-compulsive symptoms during clozapine treatment. *Am J Psychiatry*, 150:836.

Patil VJ (1992) Development of transient obsessive-compulsive symptoms during treatment with clozapine. *Am J Psychiatry*, 149: 272.

Pittman RK, Green RC, Jenike MA ve ark. (1989) Clinical comparison of Tourette's disorder and obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 144:1166-71.

Porto L, Bermanzohn PC, Pollack S ve ark. (1997) A profile of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *CNS Spectr*, 2:21-25.

Poyurovsky M (1996) Fluvoxamine treatment in clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients. *Clin Neuropharmacol*, 19: 305-313.

Poyurovsky M, Fuchs C, Weizman A (1999) Obsessive-compulsive disorder in patients with first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 156:1998-2000.

Poyurovsky M, Dorfman-Etrop P, Hermesh H ve ark. (2000) Beneficial effect of olanzapine in schizophrenic patients with obsessive compulsive symptoms. *Int Clin Psychopharmacol*, 15: 169-173.

Poyurovsky M, Hramenkov S, Isakov V ve ark. (2001) Obsessive- compulsive disorder in hospitalized patients with chronic schizophrenia. *Psychiatry Research*, 102: 49-57.

Poyurovsky M, Kriss V, Weisman G ve ark. (2003) Comparison of clinical characteristics and comorbidity in schizophrenia patients with and without obsessive-compulsive disorder: schizophrenic and obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 64: 1300-7.

Ramasubbu R, Ravindran A, Lapierre Y (2000) Serotonin and dopamine antagonism in obsessive-compulsive disorder: effect of atypical antipsychotic drugs. *Pharmacopsychiatry*, 33: 236-238.

Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM ve ark. (1994) Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry*, 51:62-70.

Remington G (1994) Risperidone and obsessive-compulsive Symptoms. *J Clin Psychopharmacol*, 14/5: 358-59.

Stein DJ, Bouwer C, Hawkridges ve ark. (1997) Risperidone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive and related disorders. J Clin Psychiatry, 58: 119-22.

Steingard S (1993) Clozapine, obsessive symptoms and serotonergic mechanisms. Am J Psychiatry, 150: 1435.

Stengel E (1945) A study of some clinical aspects of the relationship between obsessional neurosis and psychotic reaction types. J Ment Sci, 41:166-87.

Swedo SE, Pietrini P, Leonard HL ve ark. (1992) Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder: revisualisation during pharmacotherapy. Arch Gen Psychiatry, 49: 690-4.

Talairach J, Bancaud J, Geier S ve ark. (1973) The cingulate gyrus and human behavior. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 34:45-52.

Tibbo P, Kraetsch M, Chue P ve ark. (2000) Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia. J Psychiatry Res, 34:139-146.

Tibbo P, Warneke L (1999) Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: epidemiologic and biologic overlap. J Psychiatry Neuroscience, 24:15-24.

Veznedaroğlu B, Ercan ES, Kayahan B ve ark. (2003) Reduced short-term obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients treated with risperidone: a single-blind prospective study. Hum Psychopharmacol Clin Exp, 18: 1-6.

Weiss EL, Potenza MN, Mc Dougle CJ ve ark. (1999) Olanzapine addition in obsessive compulsive disorder refractory to selective serotonin reuptake inhibitors. An open-label case series. J Clin Psychiatry, 60:524-527.

Yaryura-Tobias JA, Campisi TA, McKay D (1995) Schizophrenia and obsessive compulsive disorder spectrum: pathogenesis, diagnosis and treatment. Neur Psych Brain Res, 3:143-148.

Zohar J, Sasson Y, Chopra M (1998) Schizo-obsessive subtype, obsessions and delusions. CNS spectrums, 3 (suppl 1):38-39.

Şizofreni Dernekleri ruh hekimlerinin ilgi ve desteğini bekliyor

Şizofreni Gönüllüleri ve Dayanışma Derneği

Ethemefendi Cad. Fırın Sok., Can Apt. No: 5/5, Erenköy, İSTANBUL

Tel. 0216 363 77 26 • Faks. 0216 302 19 94

www.sizofrenigonullululeri.org

e-mail: bilgi@sizofrenigonullululeri.org

Şizofreni Dostları Derneği

Lamartin Cad., 23/4, Talimhane, Taksim, İSTANBUL

Tel. 0212 256 36 61 • Faks. 0212 256 53 91

Şizofreni Hastaları ve Yakınları Dayanışma Derneği

Kuveyt Cad. (Güven Sokak) 7/18, Aşağıyancı, ANKARA • Tel. 0312 466 54 66

İzmit Bizimbahçe Şizofreni Yakınları Dayanışma Derneği

Yenimahalle, KOCAELİ • Tel. 0262 226 69 54

Şizofreni Dayanışma Derneği

1469 Sok. Alsancak, Konak, İZMİR • Tel. 0232 465 05 15

Şizofreni Gönüllüleri Derneği

Ferhuniye Cad., No:1, KONYA • Tel. 0332 350 89 00

Şizofreni ile Yaşam Derneği

Tunca Mah. İzmir Cad. No: 172/2, Karaköy, Manisa • Tel: 0 236 239 64 71