

Obsesif Kompulsif Bozukluk ve Depresyon

Dr. K. Oğuz Karamustafalıoğlu¹, Dr. Nesrin Karamustafalıoğlu²

ÖZET:

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK VE DEPRESYON

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) ve depresyon çok sık birlikte gösteren durumlar olup, bir çok benzerliklerle ortaya çıkabilirler. Obsesyonlar ve olumsuz otomatik düşünceleri ayırt etmek klinik özellikleri tanımlamak için çok önemlidir. Obsesyonları olumsuz otomatik düşüncelerden ayıran başlıca öğeler, obsesyonların egodistonik ve mantıksız olmasıdır. Görüntüleme teknikleri, farmakolojik testler, EEG çalışmaları ve beyin- omurilik sıvısı araştırmaları da OKB ve depresyon farklılıklarına işaret etmektedir.

Anahtar sözcükler: *obsesif kompulsif bozukluk, depresyon.*

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2000; 10: 26-31.

SUMMARY:

OBSESSIVE COMPULSIVE DISORDER AND DEPRESSION

Obsessive Compulsive Disorder (OCD) and depression are very co-morbid conditions and present with many similarities. It is important to distinguish between obsessions and negative automatic thoughts in order to describe the clinical features. Being egodistonic, irrational are the main characteristics of obsessions that differ them from negative automatic thoughts. Imaging techniques, pharmacological challenge tests, EEG studies and CSF investigations also indicate the differences of OCD and depression.

Key words: *obsessive compulsive disorder, depression.*

Bull Clin Psychopharmacol 2000; 10: 26-31.

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) ile benzerlik gösteren çok sayıda psikiyatrik hastalık olmakla birlikte, birçok psikiyatrik bozukluk obsesif kompulsif semptomlarla komorbid olarak ortaya çıkabilmektedir (1). OKB ile aynı spektrumda olan hastalıklara alkolizm, madde kötüye kullanımı, kompulsif kumar oynama, yeme bozuklukları ve kompulsif seks yapma örnek verilebilirken (2); obsesif kompulsif bozuklukla komorbid olan bozukluklara Tourette Bozukluğu, şizofreni, organik akıl bozuklukları ve major depresyon örnek verilebilir (3).

Tanı sistemlerinde (DSM, ICD gibi) yıllarla birlikte hiyerarşik modelin terkedilmesi, alan çalışmalarının kapsamının genişletilmesi ve alan çalışmalarında obsesif kompulsif bozukluğun düşünülenden yaygın olduğunun bulunması, obsesif kompulsif bozuklukla en çok birlikteliği depresyonun gösterdiğinin saptanması; OKB depresyon ilişkisinin değerlendirilmesinin önemini arttırmıştır (4).

Obsesif kompulsif bozuklukta, diğer psikiyatrik bozukluklarda görülebilen semptomlar mevcut olabilir. Depresif semptomlar sıktır ve OKB'li hastaların 2/3 ünde major depresyon tanı ölçütlerini dolduracak kadar depresif semptomlar görülebilmektedir. Komorbid depresyonun varlığı daha ciddi bir OKB tablosunu ortaya çıkarabilir, kronikleşmeye eğilimi

arttırır, tedaviye yanıtın azalmasına ve prognozunu olumsuzluğuna yol açabilir (5).

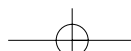
Hem OKB ve hem de depresyon ambivalans, ümitsizlik, özgüven azalması, endişe, anksiyete, kendini eleştirme, huzursuzluk, suçluluk duygusu, hipokondri gibi benzeyen fenomenolojik özellikler gösterebilirler (Tablo-1). Depresif takıntılar daha çok geçmiş olaylarla ilgiliyken, obsesif takıntılar gelecekte olabileceklerin önlenmesine yöneliktir. OKB'de semptomlar sıklıkla egodistonik, saçma, mantıksız ve dış dünyaya yönelmiştir. En azından ilk evrede bile olsa, OKB'de direnme çabası vardır. Depresif hastalıklarda endişe ve dayatma egosintondiktir, mantıklıdır, depresif yaşantıyla yakından bağlantılıdır. Depresyonda takıntı ve dayatmalara direnç çok az ve çok nadirdir (6).

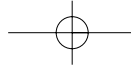
Tablo 1. OKB ve Depresyon'da Görülebilecek Ortak Belirtiler

Ambivalans
Ümitsizlik
Özgüven azalması
Endişe
Anksiyete
Kendini eleştirme
Huzursuzluk
Suçluluk duygusu
Hipokondri

¹Psikiyatri Doçenti; ²Psikiyatri Uzmanı Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi-İstanbul.

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Doç. Dr. Oğuz Karamustafalıoğlu Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Nevroz Bölüm Şefi Bakırköy/İstanbul
Tel: 0212 5436565/236





Kognitif teoriler açısından bakıldığında obsesif kompulsif bozuklukta obsesyonlar (istenmeyen, davetsiz düşünceler) ve depresyonda olumsuz otomatik düşünceler sözkonusudur. Rachman, obsesyonların içeriğinde olan istenmeyen davetsiz düşünceleri kabul edilemez ve/veya istenmeyen, tekrarlayan düşünce, görüntü ve dürtüler olarak tanımlamaktadır (7). Bir düşünce, görüntü ya da dürtüyü davetsiz olarak tanımlamak için gerekli ve yeter şartları da Rachman tanımlamıştır. Obsesyonlarda öznel olarak davetsiz düşünce, devam eden düşünce faaliyetini kesikliğe uğratar. Düşünce, görüntü ve dürtü iç kaynaklara atfedilmekte ve kontrol edilmesi güçtür. Kolay tespit edilebilirler, mantıksız bulunurlar ve egodistoniktirler. Beck ve arkadaşları (8) olumsuz otomatik düşünceleri; uyarılarla açığa çıkan, gerçek dış olaylar ve olaylarla ilgili düşünceler başkası tarafından doğal kabul edilmese bile kişi tarafından muhtemel ve makul olarak kabul edilen şeklinde tanımlamıştır. Tespit edilmeleri güçtür, mantıklı olarak algılanırlar ve egosinoniktirler (Tablo 2).

mesisi şeklinde yansıma etkisi ortaya çıkabilir. Çalışmanın hedefinden habersiz iki ayrı araştırmacıdan birinin OKB değerinin depresyonu araştırması yansıma etkisini kaldırmıştır. Araştırmanın uygulama sürecinde denek ardışır gelen bataryalar sebebiyle böyle bir ilişkinin araştırıldığını fark etmemelidir (10).

Anksiyete ve duygudurum bozuklukları arasında bazı ortak mekanizmaların varlığı olasılığını destekleyen birçok nöropsikofarmakolojik bulgular vardır. Komorbidite düzeneklerini araştırmak için geliştirilen psikososyal teoriler de mevcuttur. Psikososyal teoriler başlıca kognitif, psikodinamik, sosyokültürel ve nöropsikolojik teorileri içermektedir.

OKB'li hastalarda PET çalışmaları yaparken, depresyonun eşlik etmesi dışlama kriteri olarak kabul edilebilir. Çünkü OKB'ye eşlik eden tablolar inceleme çalışmalarını etkileyebilirler (11). Fonksiyonel taramalar esnasında obsesif kompulsif bozuklukta hiperfrontalite görülürken, depresyonda prefrontal faaliyet azalmaktadır (12). Obsesif kompulsif bozukluk ve depresyonun birarada bulduklarında tek başına olduklarından daha

Tablo 2. OKB-Obsesyon ve Depresyon-Olumsuz otomatik düşünceler ayrımı.

	Obsesyon	Olumsuz Otomatik Düşünce
Düşünce	Gelecekte olabileceklerin önlenmesine yönelik	Daha çok geçmiş olaylarla ilgili
Semptomlar	Egodistonik Saçma ve mantık dışı Dış dünyaya yönelik Kişi tarafından geç ifade edilir	Egodistonik Mantıklı Kişi tarafından kısa zamanda ve kolayca ifade edilir.
Direnç	Tesbiti kolay En azından ilk evrede bile olsa direnme çabası vardır.	Tesbiti güç Direnç çok az ve nadirdir
Düşünce faaliyetine etkisi	Kesikliğe uğratar	Kesikliğe uğratmaz

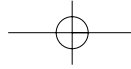
OKB ve depresyon arasında kronolojik bir ilişki kurulamamıştır. Yapılan klinik gözlemlere göre depresyon OKB tanısı konulmadan önce, aynı esnada veya sonra ortaya çıkabilir. OKB ve depresyon birbirlerinden bağımsız olarak gelişebilirler ya da her bir sendrom birlikte başlayabilirler. Değerlendirmeler genelde retrospektiftir ve OKB'nin depresyona göre daha güç ifade edilebilirliği ve gizlenmesi retrospektif değerlendirmeleri kuşkulu kılmaktadır (9).

OKB ve depresyonda komorbidite çalışmasının en ideali, yapılandırılmış ölççekler kullanılmasıdır. Fakat değerlendirici ve/veya denek OKB ve depresyon arasında ilişki olduğunu varsayıyorsa, ya da uygulanan yapılandırılmış değerlendirme ölçeği böyle bir ilişkinin mevcudiyetine göre hazırlanmışsa o zaman bir alanın değerlendirilmesinin diğer alanın değerlendirilmesini etkile-

farklı görüntüler verirler (13). Benkalfalt ve arkadaşları (14) OKB'ye eşlik eden depresyonu olan hastaları, depresyonu olmayan OKB hastaları ile karşılaştırmışlardır. Depresyonu olan OKB hastalarında beyin glikoz metabolik hızında medial ve sağ prefrontal kortekste belirgin azalma saptamışlardır.

Deksametazon supresyon testi uygulamalarında OKB'de depresyon gibi kortizolün baskılanmama oranlarında artış söz konusudur (15). TRH'ya TSH cevabında da yine depresyona benzer şekilde bir azalma saptanmıştır, fakat TRH'ya TSH cevabında diğer psikiyatrik bozukluklarda da azalma görüleceği gözden kaçmamalıdır (16). Klonidin verilerek büyüme hormonunun salınımında küntleşme yanıtı OKB'li hastalarda saptanmıştır. Bu durum hem depresyon skoru yüksek hem de düşük olanlarda bulunmuş bir sonuçtur (17).





Uyku EEG çalışmalarında hem OKB hem depresyonda REM latensi azalırken, OKB'de depresyondan farklı olarak REM yoğunluğunda artış saptanmamıştır (18).

Trombositlerde imipramin bağlanması hem OKB hem depresyonda azalırken, OKB'de depresyondan farklı olarak trombositlerde serotonin geri alınımı azalmamış olup normal bulunmuştur (19).

Beyin omurilik sıvısında 5-hidroksi indol asetik asit düzeyleri incelenmiş, OKB'de düzeyi artmış olarak saptanırken, depresyonda azalmış veya normal düzeyde tespit edilmiştir (Tablo 3).

çok küçük bir farkla kadınların lehinedir (22). OKB'nin görülme sıklığı çocukluk döneminde erkek çocuk lehine fazla iken, ergenlikle birlikte erkek-kadın oranı birbirine çok yakın olmaktadır. Depresyonda hayat evreleriyle birlikte kadın ve erkekler arasında ki oranda çarpazlaşmalar söz konusu olmamaktadır.

OKB ile unipolar depresyon beraberliği olduğu gibi bipolar bozuklukla birlikte de görülmektedir (23). Boyd ve arkadaşları (24) yapılmış üç epidemiyolojik çalışmayı gözden geçirerek, OKB'nin bipolar olgularda genel nüfusa göre farklılık gösterdiğini bildirmişlerdir. Mc Elroy ve arkadaşları (25) bir başka çalışmada mikst özel-

Tablo 3. OKB ve Depresyonda Biyolojik Belirleyiciler

	OKB	Depresyon
DST	Non supresyon artar	Non supresyon artar
TRH-TSH yanıtı	Azalma	Azalma
Klonidin'e GH yanıtı	Azalma	Azalma
REM latensi	Azalma	Azalma
REM yoğunluğu	Normal	Artmış
Trombositlerde imipramin bağlanması	Azalmış	Azalmış
BOS5-HIAA düzeyi	Artmış	Azalmış veya normal.
Trombositlerde serotonin geri alınımı	Normal	Azalmış

Yapılmış ikiz ve aile çalışmaları hem nicelik hem de nitelik olarak yetersiz bulunmuştur. Rasmussen ve Tsuang (20) gözden geçirme çalışmalarında monozigot ikizlerde OKB konkordansını %63 saptamışlardır. Bu oran depresif monozigotlardaki konkordans oranından yüksektir.

Yapılmış aile çalışmalarında metodolojik sorunlar mevcuttur. Obsesif kompulsif bozukluk ve şiddeti, obsesif kompulsif özellikler ve obsesif kompulsif kişilik için eşik değerlerin ne olacağı açık olarak tayin edilmelidir. OKB'de birinci derecede aile yakınlarında OKB oranı genel nüfustan fazla bulunmazken, depresyonda birinci derecede aile yakınlarında depresyon oranının genel nüfusa oranla 2-10 kat fazla olduğu görülmüştür (21).

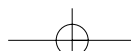
Her iki cinsde diğer birçok psikiyatrik hastalıkta olduğu gibi depresyon ve OKB'de farklılık göstermektedir. Depresyonda erkek/kadın oranı belirgin olarak kadınlar lehine fazla iken, OKB'de ise erkek/kadın oranı

likli bipolar olgularda olağan manilere göre daha fazla OKB görüldüğünü saptamışlardır. Pigott ve arkadaşlarını (3) ise OKB'de bipolar bozukluk komorbiditesini %13 bulmuştur. Bipolar ve unipolar bozukluklu hastalarda OKB tablosu farklılık göstermektedir (26). Her ikisinde de OKB'nin başlangıç yaşı benzerlik gösterse de bipolar OKB'li hastalarda OKB daha yavaş seyirle başlar, major depresif epizodlar daha sık görülür, panik bozukluk ve agorafobi bunlara daha fazla eşlik eder, madde kullanımı daha fazladır, cinsel, dini ve simetri obsesyonları daha sık görülür, kompulsyonlar daha az ve bekar kalma oranı daha fazladır. Unipolar depresyonda kronisite daha sık, hospitalizasyon ve intihar teşebbüsü daha fazladır. Eşlik eden genelleşmiş anksiyete bozukluğu, saldırganlık obsesyonları, filozofik veya garip içerikli obsesyonlar da daha fazladır (Tablo 4).

Obsesif Kompulsif Bozukluk tedavisinde etkili olduğu bilinen tüm ilaçlar antidepresanlardır. Obsesif

Tablo 4. Unipolar veya Bipolar Depresyon OKB İlişkisi

	Unipolar Depresyon + OKB	Bipolar Depresyon+OKB
Başlangıç yaşı	Benzer	Benzer
Başlangıç seyri	-	Daha yavaş
Major Depresif Epizod	-	Daha sık
Eşlik eden anksiyete bozukluğu	GAB fazla	Panik bozukluk ve agorafobi fazla
Kompulsiyon	-	Daha az
Obsesyon tipi	Saldırganlık, filozofik ve garip içerikli obsesyonlar fazla	Cinsel, dini, simetri obsesyonları fazla
Madde kullanımı	-	Daha fazla
Suisid girişimi	Daha fazla	-
Hospitalizasyon	Daha fazla	-
Bekar kalma	-	Daha fazla



Kompulsif Bozuklukta %30-65 semptom azalması tedaviye yanıt olarak kabul edilmektedir. Antidepresanların depresyon tedavisinde olan etkinlikleri OKB' de görülmemektedir. OKB'li hastaların yaklaşık %50 si farmakoterapiden fayda görmektedir (27).

Obsesif Kompulsif Bozukluk tedavisinde etkili olan antidepresanların serotonerjik antidepresanlar olduğu dikkati çekmektedir. Serotonin geri alımını belirgin olarak etkileyen klomipramin ve seçici serotonin geri alım inhibitörü olan fluoksetin, fluvoksamin, sertralin, paroksetin ve sitalopram kontrollü çalışmalar sonucu OKB tedavisinde etkili olduğu bildirilen ajanlardır (28).

OKB'li hastalarda komorbid depresyonları olmasa dahi serotonerjik antidepresanların etkili olduğu bilinmektedir. Obsesif kompulsif bozukluk ve depresyon birlikte görülen hastalarda serotonerjik özellikli olmayan bir antidepresan kullanıldığında obsesif kompulsif bozukluk semptomları devam ederken, depresyon semptomları ortadan kalkabilmektedir (29). Foa ve arkadaşları(30) plasebo kontrollü bir çalışmada imipraminin depresyon eşlik etsin veya etmesin obsesif kompulsif bozukluk semptomlarını etkilemediği, fakat depresif semptomları ortadan kaldırdığını göstermişlerdir.

Thoren ve arkadaşları (31) nortriptilin ve klomipramini obsesif kompulsif bozukluklu hastalarda kullanmış ve beyin omurilik sıvısında norepinefrin metaboliti 3 metoksi-4 hidroksi fenil glikol (MHPG) ve serotonin metaboliti 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) düzeylerini ölçmüştür. Klomipraminin ana metaboliti desmetil klomipramin ise norepinefrin geri alımının güçlü bir inhibitörüdür. Nortriptilin MHPG düzeyinde azalmaya, klomipramin ise hem MHPG hemde 5-HIAA düzeyinde azalmaya yol açmıştır. Plasebo MHPG ve 5-HIAA düzeylerinde bir değişmeye yol açmamıştır. 5-HIAA düzeyinde azalma tedavinin sonucunda önemli bir değişken olarak saptanmış, MHPG düzeyi ise önemli bulunmamıştır.

Tollefson ve arkadaşları (32) komorbid depresyonda dışlanmadığı 355 OKB'li hastada plasebo ve fluoksetini karşılaştırmış ve OKB üzerine olumlu etkileri antidepresan yanıtından bağımsız bulmuştur.

Goodman ve arkadaşları (33) 40 OKB'li hastada fluvoksamini ve desipramini çift kör olarak karşılaştırmıştır. Fluvoksamin desipraminden etkili bulunurken, depresyon da sadece fluvoksamin grubunda düzelmiştir. Başlangıçtaki depresyon düzeyiyle OKB semptomları değişiklik düzeyi arasında bağlantı bulunmamıştır. Tüm bu veriler serotonerjik ajanların

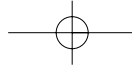
anti obsesyonel etkinliklerinin herhangi bir antidepresan etkiden bağımsız olduğunu göstermektedir.

Obsesif Kompulsif Bozuklukta farmakoterapiye cevap depresyona göre geç ortaya çıkabilmektedir. OKB de antiobsesyonel ilaç maksimum dozda 10 hafta süre kullanılmadıkça etkili olmadığı söylenebilir, bu süre depresyonda en fazla 8 hafta olarak tanımlanmıştır (34). Obsesif kompulsif bozuklukta etkin tedavi dozu genelde depresyon etkin tedavi dozunun iki katıdır. Tedavinin süresi de OKB ve depresyon arasında farklılık göstermektedir. OKB için önerilen en kısa tedavi süresi 1 yılken depresyonda tedavi 6 ay sonra sonlandırılabilir. Obsesif kompulsif bozuklukta farmakoterapinin sonlandırılmasını ardından relaps hem kısa sürede hem de %65-90 gibi yüksek bir oranda iken; depresyonda tedavi sonlandırılmasının ardından relaps oranı hem daha düşük hem de daha geç olmaktadır (35).

Tedaviye direnç ortaya çıktığında hem depresyon hem de OKB de lityum, buspiron, benzodiazepinler ve nöroleptikler augmentasyon için kullanılmaktadır (36). Psikotik özellikli depresyonlarda antipsikotikler tedavide etkili olurken, OKB-zayıf içgörülü tipinde antipsikotikler tedaviye ancak çok düşük dozda eklendiğinde etkilidir (37). Elektrokonvulsif terapi depresyonda çok etkin bir tedavi iken obsesif kompulsif bozuklukta sadece eşlik eden depresyonun tedavisinde etkilidir.

Davranış tedavisinin farmakoterapi olmaksızın OKB tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir. Depresyon eşlik ettiğinde davranış tedavisinin OKB'de etkin olmadığı da bilinen diğer bir gerçektir. OKB'de uygulanan davranış tedavisi relaps oranını belirgin bir şekilde azaltırken depresyonda relaps önlemede davranış tedavisi bu oranda etkin değildir (27).

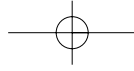
Çok sık komorbid olarak bulunan obsesif kompulsif bozukluk ve depresyon bazı benzerlikler gösterse bile birbirlerinden temel olarak önemli farklılıklar göstermektedirler. Fakat obsesif kompulsif bozuklukta depresyon komorbiditesi tanı ve tedavi açısından güçlükler ortaya çıkarmakta ve olağan tedavi yaklaşımlarında bazı uyarlamaları beraberinde getirmektedir. Bu konuda henüz aydınlığa kavuşmamış ve aydınlatılması gereken noktalar olduğunda çok belirgin olup OKB ile ilgili çalışmaların artması da bu konuda daha ümitkar olmamızı yüreklendirmektedir.



Kaynaklar:

1. Rasmussen SA, Eisen JL. The Epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1994;55(suppl.10):5-10.
2. Hollander E. Obsessive-compulsive disorder: The Hidden epidemic. *J Clin. Psychiatry* 1997;58(suppl. 12):3-6.
3. Pigott TA, L'Heureux F, Dubbert B, Bernstein S, Murphy DL. Obsessive compulsive disorder: Comorbid conditions. *J Clin. Psychiatry* 1994;55(suppl.10):15-27.
4. Black DW. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder: Cross culture and economy. *CNS Spectrums* 1999; Volume 4, Number 5(suppl.3):6-11.
5. Demal U, Lenz G, Mayrhofer A, Zapotoczky HG, Zitterl W. Obsessive compulsive disorder and depression. *Psychopathology* 1993;26:145-150.
6. Veale D. Cognitive therapy in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Advances in Psychiatric Treatment* 1999;vol 5:61-70.
7. Rachman SJ. Special issue on unwanted intrusive cognitions. *Adv Behav Ther.* 1981;3:87-123.
8. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. Cognitive therapy of depression. Newyork: Guilford Press, 1979.
9. Zitterl W, Lenz G, Mairhofer A, Zapotoczky HG. Obsessive compulsive disorder: Course and interaction with depression. *Psychopathology* 1990;23:73-80.
10. Tabo A: Obsesif Kompulsif Bozukluk'ta Komorbidite. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi. Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi. 1997, İstanbul.
11. Baxter LR, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Schwartz JM, Selin CE. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Arch. Gen. Psychiatry* 1987;44:211-218.
12. Baxter LR, Schwartz JM, Mazziotta JC, Phelps ME, Pahl JJ, Guze BH, Fairbanks L. Cerebral glucose metabolic rates in non-depressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J. Psychiatry* 1988;145:1560-1563.
13. Rauch SL. Neuroimaging in OCD: Clinical Implications *CNS Spectrums* 1998; Volume 3, Number 5 (suppl.1):26-29.
14. Benkelfalt C, Nordahl TE, Semple WE, King C, Murphy DL, Cohen RM. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive compulsive disorder. Patients treated with clomipramine. *Arch. Gen. Psychiatry* 1990;47:840-848.
15. Lieberman J, Kane JM, Sarantahos S. Dexamethasone suppression tests in patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1985;142:747-751.
16. Gross Isseroff R, Kindler S, Kotler M, Sasson Y, Dolberg O, Hendler T, Zohar J. Pharmacological Challenges In: Current Insights in Obsessive-Compulsive Disorder. Hollander E, Zohar J, Marazitti D, Oliver B (eds) Chicester: John Wiley and Sons, 1994;137-148.
17. Siever LJ, Insel TR, Jimerson DC. Growth hormone response to clonidine in obsessive-compulsive patients. *Br. J Psychiatry* 1983;142:184-187.
18. Hohagen F, Lis S, Krieger S, Winkelmann G, Riemann D, Fritsch-Montero R, Rey E, Aldenhoff J, Berger M. Sleep EEG of patients with obsessive compulsive disorder. *Eur. Arch Psychiatry Clin. Neurosci.* 1994;243:273-278.
19. Marazitti D. New biological models of OCD. Implications of subtypes. *CNS Spectrums* 1998; Volume 3, Number 5(suppl.1):24-25.
20. Rasmussen SA, Tsuang MT. DSM-III Obsessive compulsive disorder: Clinical characteristics and family history. *Am J Psychiatry* 1986;143:317-322.
21. Pato MT, Pato CN, Kennedy JL, Pauls DL. Summary of the genetics of obsessive compulsive disorder proceedings of the third IOCDC. *CNS Spectrums* 1999; Volume 4, Number 5(suppl.3):22-24.
22. Lensi P, Cassano GB, Correddu G, Ravagli S, Kunovac JL, Akiskal HS. Obsessive compulsive disorder familial-developmental history, symptomatology, comorbidity and course with special reference to gender related differences. *Brit J Psychiatry* 1996;169:101-107.
23. Krüger S, Cooke RG, Hasey GM, Jorna T, Persad E. Comorbidity of obsessive compulsive disorder in bipolar disorder. *J Aff Dis* 1995; 34:117-120.
24. Boyd JH, Burke JD, Gruenberg E, Holzer CE, Rae DS, George LK, Kamo M, Stolzman R, McEvoy L, Nestadt G. Exclusion criteria of DSM-III. A study of co-occurrence of hierarchy-free syndromes. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:983-989.
25. Mc Elroy SL, Strakowski SM, Keck PE, Tugrul KL, West SA, Lonczak HS. Differences and similarities in mixed and pure mania. *Comp Psychiatry* 1995;36:187-194.
26. Perugi G, Akiskal HS, Pfanner C, Presta S, Gemignani A, Milanfranchi A, Lensi P, Ravagli S, Cassano GB. The clinical impact of bipolar and unipolar affective comorbidity on obsessive-compulsive disorder. *J Aff. Dis* 1997;46:15-23.





27. Leonard HL. New developments in the treatment of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(suppl.14):39-45.
28. Pigott TA. OCD: Where the serotonin selectivity story begins. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(suppl.6):11-20.
29. den Boer JA. Psychopharmacology of comorbid obsessive-compulsive disorder and depression. *J Clin. Psychiatry* 1997; 58(suppl.8):17-19.
30. Foa EB, Steketee G, Kozak MJ, Digger D. Imipramine and placebo in the treatment of obsessive-compulsives: Their effect on depression and obsessional symptoms. *Psychopharmacol. Bull.* 1987; 23:28.
31. Thoren P, Asberg M, Bertilsson L, Mellstrom B, Sjoquist F, Traskmah L. Clomipramine treatment of obsessive compulsive disorder. II. Biochemical aspects. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37:1289-1294.
32. Tollefson GD, Rampey AH, Potvin JH. A multicentre investigation of the fixed-dose fluoxetine in the treatment of obsessive compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:559-567.
33. Goodman WK, Price LH, Delgado PL. Specificity of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder: comparison of fluvoxamine and desipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:577-585.
34. Ravizza L, Barzega G, Bellino S, Bogetto F, Maina G. Predictors of drug treatment response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:368-373.
35. Pato M, Zohar-Kadouch R, Zohar J, Murphy DL. Return of symptoms after discontinuation of clomipramine in patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145:1521-1525.
36. McDougle CJ. Update on pharmacologic management of OCD: Agents and augmentation. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(suppl.12):11-17.
37. Hwang MY, Hollander E. Schizo-obsessive disorders. *Psychiatr Ann* 1993; 23:396-401.

