

Şizofrenide Obsesif Kompulsif Fenomenler: Bir Gözden Geçirme

Agah Aydın¹, Mehmet Emin Ceylan², Ahmet Türkcan³

ÖZET:

Şizofrenide obsesif kompulsif fenomenler: Bir gözden geçirme

Son yıllarda şizofreni ve obsesif kompulsif bozukluk/obsesif kompulsif semptom (OKB/OKS) ilişkisine olan ilgi artmıştır. OKB ve şizofreni arasında epidemiyolojik ve nörobiyolojik bir bağlantının varlığını destekleyen kanıtların artmasına rağmen, hala bu bağlantı yeterince anlaşılamamıştır. Bu yazıda beş alanda yayınlanmış makaleler gözden geçirildi: Hiyerarşik model ve terminoloji, şizofreni ile OKS'ler, OKB ile psikotik semptomlar, atipik antipsikotiklerin oluşturduğu OKS'ler, şizofreni ve OKB'nin nörobiyolojisi. MEDLINE taraması 1980'den 2007'ye kadar olan ilgili makalelere yönelik yapıldı. Belirgin komorbidite derecesi göz önünde tutulduğunda, epidemiyolojik veriler, bu iki hastalık arasında güçlü bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Varsayılan şizofreni ve OKB alt tipine özgül olarak odaklanan sınırlı sayıda nörobiyolojik araştırma olmasına rağmen, her bir bozukluktaki nörobiyolojik veriler, ortak beyin alanları ve nörotransmitter sistemlerinin tutulumunu telkin etmektedir. İki bozukluğun (muhtemelen farklı bir tanınal durumu temsil edecek şekilde) daha karmaşık bir sendromun bir parçası olup olmadığı sorusu hala yanıtlanmamıştır ve bu yazının ana odağıdır.

Anahtar sözcükler: Şizofreni, obsesif kompulsif bozukluk, obsesif kompulsif semptom, şizo-obsesif

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008;18:222-234

ABSTRACT:

Obsessive-compulsive phenomena in schizophrenia: a review

The relationship between schizophrenia and obsessive-compulsive disorder/obsessive-compulsive symptom (OCD/OCS) has increasingly become the focus of clinical attention in the last years. Despite the growing body of evidence supporting the existence of an epidemiologic and neurobiologic relation between OCD and schizophrenia, the association remains poorly understood. This paper reviews published articles from five perspectives: Hierarchical model and terminology, schizophrenia with obsessive-compulsive symptoms, obsessive-compulsive disorder (OCD) with psychotic symptoms, obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics and neurobiology of schizophrenia and OCD. A MEDLINE search was conducted to identify relevant articles from 1980 until 2007.

The epidemiologic data strongly suggest a unique relation between these two disorders, given the marked degree of comorbidity. The neurobiologic data on each disorder suggest the involvement of common brain regions and neurotransmitter systems, although there is very limited neurobiologic research focusing specifically on the putative schizophrenia-and-OCD subtype. The question of whether the two disorders are part of a more complex syndrome (possibly representing a distinct diagnostic entity) remains unanswered and is the core focus of the present paper.

Key words: Schizophrenia, obsessive-compulsive disorder, obsessive-compulsive symptom, schizo-obsessive

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008;18:222-234

GİRİŞ

Psikotik bozukluklarda obsesif kompulsif semptomların (OKS) varlığı ve/veya birlikteliği bir asırdır bilinmesine rağmen, yaygınlıkları, tanınması ve tedavisi konusunda tam bir uzlaşma yoktur (1). Temel sorun, obsesif kompulsif (OK) fenomenlerle psikotik fenomenlerin iç içe geçmiş karmaşık ilişkisi ve henüz etkili tedavi stratejilerinin belirlenememiş olmasıdır. Şizofrenide görülen OKS'ler veya OKB kimi zaman hastalığın prodromal döne-

minde ortaya çıkmakta bazen de hastalığın seyri içinde görülmektedir. Son zamanlarda, psikozun atipik antipsikotiklerle tedavisi sırasında OKS'lerin ortaya çıkmasının veya alevlenmesinin gözlenmesi ve komorbidite oranının beklenenden yüksek olması konuya olan ilgiyi arttırmıştır (2-4). OKB ve şizofreni arasında özel bir nörobiyolojik ilişki olabileceğine dair bulgular, etiyopatogenetik ve nozolojik tartışmalara yeni bir boyut kazandırmıştır.

Mevcut literatürde 3 varsayım öne sürülmüştür. Belki de en sık dile getiri-

¹Dr., ²Doç. Dr., Klinik Şefi, ³Uzm. Dr., Klinik Şef Yrd., Bakırköy Ruh Sağlığı ve Hastalıkları E.A.H., 4. Psikiyatri Kliniği, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Agah Aydın, Karadolap Mah. Neşe Sokak Uygun Apt. No:12 Alibeyköy Eyüp, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-572-9595

Faks / Fax: +90-212-572-9595

Elektronik posta adresi / E-mail address: agahaydin@hotmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 14 Mayıs 2007 / May 14, 2007

len birinci varsayım, OKS'lerle giden şizofreninin kötü prognozlu bir "alt tip" olabileceğidir. İkinci varsayım, iki farklı bozukluk olarak şizofreni ve OKB'nin eşzamanlı bir arada olduğudur. Üçüncüsü ise hastalarda izlenen OKS'lerin ayrı bir alt tip veya ayrı iki hastalığın eşzamanlılığı değil, şizofreninin bir bileşeni olarak değerlendirilmesi iddiasıdır.

Biz OKS'lerin görüldüğü şizofreni için Hwank ve arkadaşlarının önerdiği, eşlik eden sendromlar anlamında "obsesif kompulsif şizofreni" (OK-şizofreni) terimini kullanacağız (5). Yukarıda bahsi geçen üç varsayımı da kapsayan, ancak herhangi bir iddia taşımayan bu terimi, daha kolay anlaşıldığını düşündüğümüz için seçtik.

Bu yazıda beş alanda yayınlanmış makaleler gözden geçirildi: Hiyerarşik model ve terminoloji, şizofreni ile OKS'ler, OKB ile psikotik semptomlar, atipik antipsikotiklerin oluşturduğu OKS'ler, şizofreni ve OKB'nin nörobiyolojisi. Medline taraması "OKS, OKB, şizofreni, şizoobsesif, atipik antipsikotik, hiyerarşik tanı" anahtar kelimeleri kullanılarak 1980'den 2007'ye kadar olan ilgili makalelere yönelik yapıldı. Bu yöntemle elde edilen araştırma ve gözden geçirme yazılarına ek olarak bu konuda yapılmış olan bazı uzmanlık tezleri ve konuyla ilgili bazı kitaplar da kaynak olarak kullanılmıştır.

Bu yazıda, ilk önce konuyla ilgili bugüne dek yapılmış çalışmalarda kullanılan terimleri ve sınıflandırma sistemlerinin sınırlılığını ele alacağız. Ardından OKS'lerle giden şizofreninin tanısı, epidemiyolojisi ve tedavisiyle ilgili bilinenleri gözden geçireceğiz. Son olarak, genetik ve nörobiyolojik bulguların kuramsal tartışmalara kattığı boyut ve bunun nozolojik anlamını açıklığa kavuşturmaya ve bu konuyla ilgili araştırmaların bulgularını değerlendirmeye çalışacağız.

TERMİNOLOJİ VE SINIFLANDIRMA SİSTEMLERİ

Şizofreniye eşlik eden sendromları inceleyen araştırmacıların bazen aynı nitelikleri taşıyan olguları farklı isimlerle, bazen de farklı ölçütler kullanılarak belirlenenler için aynı terimi kullandıklarını görmekteyiz. Bu konuda o kadar çok terim türetilmiş ve kullanılmıştır ki bir çok çalışmanın sonuçlarını birbirleriyle kıyaslamak olası değildir. Terminoloji karmaşasının yarattığı bu kargaşayı anlayabilmek için ilk olarak kavramsallaştırma sürecini iki başlık halinde inceleyeceğiz.

1-Şizofreni ile birlikte görülen sendromların isimlendirilmesi

Literatürde şizofreni ile birlikte görülen psikopatolojik sendromlar, çeşitli isimlerle tanımlanmıştır. Bunlar arasında, "sekonder sendromlar", "eşanlı durumlar", "hiyerarşik olmayan sendromlar" ve "eşlik eden psikiyatrik sendromlar" sayılabilir (6-12). Ayrıca bazı yazarlar OKB ve şizofreni birlikteliğini bir şizofreni alt tipi varsayarak "şizo-obsesif" terimini (benzer şekilde "şizopanik", "şizo-depresif" gibi) kullanmışlardır (13,14). İsimlendirmeye yönelik bu yaklaşımlardan bazıları tanımlanan sendromların doğasına aykırı çıkarsamalara ve karışıklığa yol açabilir.

"Eşanlılık" ile, genellikle apayrı veya örtüşen etyolojileri olan, iki veya daha çok sayıda farklı bozukluğun eşzamanlı ortaya çıkışı kastedilmektedir. Ancak şizofreni ve eşzamanlı sendromlar arasında kanıtlanmış hiçbir etyoloji yoktur. Beri yandan bunların ayrı bozukluklar mı yoksa şizofreninin boyutları mı olduğu henüz aydınlatılamamıştır (10,12). Sekonder sözcüğü "daha sonra" ve "daha az" anlamlarına gelmektedir. Bu bilişle "sekonder sendrom" teriminin iki anlamı olabilir; ya söz konusu sendrom şizofreniden sonra ortaya çıkar ya da sendrom şizofreniden daha az morbidite yaratır. Oysaki araştırmacılar OKS'lerin genellikle şizofreniden önce başladığını bildirmektedirler (8,15,16). Ayrıca birçok çalışmada "eşanlı" anksiyete bozuklukları olan şizofren hastaların işlevselliklerinin daha kötü olduğu bildirilmiştir (12). Dolayısıyla "sekonder sendromlar" teriminin kullanımı doğru görünmemektedir.

"Hiyerarşik olmayan" terimi ise eşzamanlı sendromların fenomenolojisi hakkında bilgi vermemektedir. Hiyerarşik yapıdaki tanı sistemleri, şizofreniye eşlik eden depresyon ve anksiyete bozuklukları gibi komorbid durumların tanınmasındaki gecikmenin ve bu konudaki terminolojik karmaşanın önemli bir nedenidir. DSM-III (Mental Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel Elkitabı-Üçüncü Baskı) şizofreni varlığında depresyon ve anksiyete bozuklukları gibi ek tanılarının konmasını yasaklamıştır (5,8). Bu anlayışın kısmen DSM-III-R (Mental Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel Elkitabı-Yeniden Gözden Geçirilmiş Üçüncü Baskı) ve DSM-IV'te (Mental Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel Elkitabı-Dördüncü Baskı) terk edilmesi, eşanlılığın farkına varılmasının ve ayrıntılı olarak tanınmasının yolunu açmıştır (8,12,17,18). Hiyerarşik bir yaklaşımla çeşitli dışlama öl-

çütlerine yer verilen DSM-III'te, tanı hiyerarşisinde en üstte yer alan şizofreninin hiyerarşide daha aşağıdaki bozuklukların (örneğin anksiyete bozuklukları) belirtilerinden birçoğunu göstereceği varsayılıyordu. Genellikle bu dışlama kuralları daha aşağılardaki bozukluklara tanı konacaksa, bunların hiyerarşinin daha yukarılarındaki bir bozukluğa bağlı olmamasını gerektiriyordu. Başka bir bozukluğa "bağlı olmayan" bir belirtiler kümesinin belirlenebilmesi oldukça zordu ve bunun nasıl yapılacağına açıklık getirilemedi. Dolayısıyla şizofreni varlığında anksiyete ve depresif bozukluklara tanı konmuyor, aslında bunlar şizofreniye mal ediliyordu. DSM-IV ise Eksen I'de çoklu tanılara izin vermekle komorbidite üzerine birçok çalışmanın yolunu açmıştır. Öte yandan DSM-IV'de öncülü gibi bazı belirtilerin başka bir bozukluk tarafından "daha iyi açıklanamaz" olduğunun nasıl belirleneceğine ilişkin çok açıklayıcı bir yol göstermez (12,16,18,19). Bu durum, klinisyeni, komorbiditeyi fark edememesine ya da göz ardı etmesine yol açarak indirgemecilik tuzağına düşürebilir.

2-OK-şizofrenide kullanılan terimler ve kavramsallaştırmanın mantığı

Araştırmacılar ve klinisyenlerin karşılaştığı temel sorun, obsesyonlar ve hezeyanlar ilişkili görüldüğünde iki belirtiyi ayırt etmedeki güçlülüdür. Hem obsesyonlar hem de hezeyanlar yanlış, saçma veya aşırı fikirlere dayanır ve içgörü temelinde ayrılabilir oldukları varsayılır. Buradaki klinik bakış, obsesyonların ego-distonik, hezeyanlarınsa ego-sintonik olduğudur. Hastalar obsesyonları mantıksız ve patolojik zorlamalar olarak görerek bu aşırı uğraşlara karşı direnirler, diğer yandan hezeyanlar hasta tarafından benimsenir ve inanılır. Buna göre obsesyonlarla hezeyanlar arasındaki ayrım açıkça içgörünün korunması ve zorlayıcı düşüncelere ve/veya davranışlara direnme yetisiyle yapılır (5,17-19).

Obsesif hastaların obsesyonlarına karşı içgörülerini, tümüyle korunmuş olabileceği gibi tamamen kaybolmuş da olabilir. Insel ve Akiskal'e göre direnç ve içgörü kaybolduğunda obsesyonlar hezeyana dönüşebilmektedir (20). OKB olan hastaların büyük çoğunluğunda içgörü ve direncin sürekli olmadığı bildirilmiştir (21). İçgörünün tamamen kaybolduğu klinik formlar için "habis (malign) OKB" veya "psikotik OKB" gibi terimler kullanılmıştır (20,22). Aynı hasta grubunu tanımlamak için Weis ve arkadaşları "obsesif psikoz", Rasmussen

ve Tsuang "kronik ilerleyici bozukluğa yol açan OKB", Jenike ve arkadaşları "şizoobsesif bozukluk", Solyom ve arkadaşları (1985) ve Hwang ve Hollander (1993) "atipik OKB" tanımlamalarını kullanmışlardır (23).

Kronik şizofren hastalarda psikotik temalı obsesyonlara ilişkin bildirimler bu klinik ayırımı daha da karmaşıktır. Bu obsesif hezeyanlar melez fenomenlerdir, şekli obsesif, içeriği psikotiktir; obsesif hezeyanlar şizofrenik fenomenlerden kesitsel olarak ayrılamayabilir (24).

Westphal ve Bleuler gibi Alman ekolünden psikiyatristler OKB'yi psikoz sınırları içerisinde bir olgu olarak değerlendirirken, Janet ve Esquirol OKS'ler için içgörünün tam olması ve egoya yabancı olması ölçütlerini koyarak nevroz tanımı içinde değerlendirmişlerdir (18). Benzer bir mantıkla DSM-III'te belirtilere yönelik içgörü ve direnç olması ölçütü konmuştur. Ardından bu ölçütlere uymayan vaka bildirimleri olmuş ve sonuçta DSM-III-R'nin gözden geçirilmesiyle DSM-IV'te "zayıf içgörü" bir OKB alt tipi yer almıştır (17,23).

PSİKOZ VARLIĞINDA OKS'LERİN BELİRLENMESİ

DSM-IV zayıf içgörüsü olanlarda OKB'nin tanısına izin verir ancak bu zayıf içgörü obsesyonu hezeyanlardan ayırt etmede zorluğa neden olur. Psikotik bozukluktan OKS'lerin ayırt edilmesi ego-distonik oluşları ve içgörünün varlığı temelinde yapılır. Öte taraftan "psikotik OKB" ve "iyileşen hezeyanlar" şeklinde tarif edilen klinik tablolar bu ayırımı belirsizleştirir (20,22,25). Hezeyanlı hastaların mutlak inanç içinde olmadıkları bildirilmiştir (26). Hezeyanlı içgörüdeki bu değişkenliğin tanımı sistemli biçimde araştırılmamıştır (27).

Hem obsesyonlarda hem de hezeyanlardaki içgörüde bu tür bir değişkenlik göz önüne alınırsa, içgörünün obsesyonlarla hezeyanlar arasında ayırım yapmak üzere güvenilir bir temel olmadığı anlaşılır. Obsesyonlar ve hezeyanlar zaman zaman örtüşebilirler, bu da şizofren hastalardaki OKS'lerin tanınmasını zorlaştırır (24). Bu konuda olgu düzeyindeki bildirimler belirsiz kalmıştır ve hezeyanlardan ayrı tutulan zayıf içgörü OKB kavramı psikiyatri literatüründe yeniden dikkat çekmektedir (28).

Gerçekten, şizofrenili hastalarda OKS'leri saptamak

için kabul gören bir teknik yoktur. Bu tanısal sorunlara rağmen, çağdaş araştırmacılar daha açık belirti tanımlamaları, standart tanı ölçütleri ve eski çalışmalardan daha katı protokoller uygulamak için çeşitli önlemler almışlardır (30). Bu önlemler şunları içermektedir:

- 1- Belirtilerin daha sistematik ve objektif olarak değerlendirilmesi için, DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşme eksen I psikiyatrik bozukluklar ve Yale-Brown Obsesif-Kompulsif Ölçeği gibi standart tanısal ölçütlerin uygulanması,
- 2- Bozukluğun evresine göre hasta topluluklarının belirlenmesi,
- 3- Yaşa göre eşlenen kontrol grupları ve kesitsel çalışma planlarının kullanımı,
- 4- Obsesyon içeriği yalnız psikotik nedene bağlı hastaların hariç tutulması (29,30).

EPİDEMİYOLOJİDE TARİHSEL BOYUT

OK-şizofreniyle ilgili araştırmalar daha önce söz ettiğimiz nedenlerden ötürü DSM-IV öncesinde ve sonrasında yapılan çalışmalar olarak iki dönemde incelenebilir. Hwank ve Bermanzohn'un aktardıklarına göre, birçok eski hekim (Bleuler 1911/1950; Bumke 1944; A. Freud 1966; S. Freud 1908/1957; Westphal 1878) obsesif kompulsif fenomenlerin şizofreninin bir parçası olduğunu düşünmüş ve bunun için çeşitli açıklamalar öne sürmüşlerdir (5,31). Bazı klinik bildirimlerde OKS'leri olan şizofren hastaların diğer şizofrenlere göre klinik gidişinin ve sonlanımlarının görece daha iyi olduğu saptanmıştır. Bu ilk araştırmacılar OKS varlığının şizofreni ile ilgili "kişilik dezentegrasyonu"nu geciktirdiğine, "habis şizofreni"nin gelişimini önlediğine veya hatta şizofrenik hastalığın remisyonunu haber verdiğiğine, karar vermişlerdir (30). O çağın psikiyatristleri obsesyonların psikoza karşı bir savunma oluşturduğunu ve şizofrenik hastalığın ilerlemesini önlediğini ileri sürmüşlerdir (30). Oysa daha yakın tarihli kimi çalışmalar OKS'lerin koruyucu olduğuna ilişkin bu eski tarihli bildirimlerle çelişmektedir. Bu çalışmalar OKS'leri olan şizofren hastalarda, OKS'leri bulunmayan şizofrenlere kıyasla global işlevsellik ve prognozun daha kötü olduğunu ve ayrıca nöropsikiyatrik bozuklukların daha çok olduğunu, psikoz başlangıç yaşının daha genç, hastaneye yatış sayısının daha fazla ve belirtilerinin daha alevli olduğunu göstermiştir (15,32-34). Bu verilere göre OKS'lerle giden

şizofren hastalarda daha kötü bir prognoz beklenebilir.

Şizofrenideki obsesif kompulsif belirtilerin prevalansını Jahrreiss 1926'da %1.1 olarak bildirirken, 1987'de Bland ve arkadaşları %59.2 gibi çok daha yüksek bir oran belirlediler (8,35). Muhtemelen eski çalışmaların geriye dönük olması ve bu çalışmaların yapıldığı dönemde şizofreni ve OKB için standart tanı ölçütlerinin olmaması nedeniyle araştırmacılar farklı sonuçlara ulaşmışlardır (36). Öte taraftan bu belirtiler şizofreninin psikotik belirtileriyle iç içe geçebilir ve bu türden bir görüngüsel örtüşme şizofrenideki OKS'lerin prevalans tahminlerini etkileyebilir (12). Araştırmacılar yalnızca OKS'leri mi yoksa tam OKB'yi mi aradığına ve yaşam boyu mu, yoksa nokta prevalans mı bildirmelerine bağlı olarak değişik sonuçlara ulaşmışlardır. Araştırma sonuçlarını etkileyen önemli bir etken de örneklem seçiminin farklılığıdır (sadece yatan hastalar, sadece dosya taramaları veya ayaktan başvuran hastaların seçilmesi gibi).

Epidemiyolojik verilerin anlamı

Son zamanlardaki çalışmalarda, şizofren hastalarda OK fenomenlerinin bildirilme sıklığında artış olmuştur. Geçtiğimiz 30 yıl boyunca araştırmacılar şizofreni hastalarında görülen OKS'lerin prevalans oranlarını %10-52 ve OKB'yi %7,8-26 olarak bildirdiler (8,15,32,37,39-46).

Her bir hastalık için yaşam boyu prevalans oranları (genel popülasyonda OKB için %2-3 ve şizofreni için %1) ile şizofren popülasyondaki OKB prevalansı karşılaştırıldığında görülen fark, birlikte görülmenin rastlantısal olmadığını açık bir kanıttır (8,47). Bulgular, şizofren hastalardaki OKS'lerin genel nüfustaki OKB (%2-3) prevalansından çok daha sık olduğunu göstermektedir. Eğer bu bir komorbiditeyse elde edilen oranın genel popülasyondakine yakın olmasını bekleriz. Fakat yapılan çalışmaların çoğundan elde edilen oranlar genel popülasyondakinden belirgin derecede yüksektir ve bu komorbidite varsayımı aleyhine yorumlanabilir. Ancak, bu rastgele gibi görünmeyen bağlantının altında yatan nedenleri hala pek anlayamamıştır. Bir olasılık Berkson biası nedeniyle – iki hastalığı olanların tek hastalığı olanlara göre daha büyük oranda tedavi olmaya çalışmaları gerçeğinden ortaya çıkan araştırma önyargısı tipidir- bunun sahte bir birliktelik olmasıdır (48). Sahte veya insan eliyle yapılan birliktelik bir has-

talığın tedavisi diğerine neden olursa (tedaviye bağlı OKS'lerin ortaya çıkması gibi), söz konusu iki hastalığın tanı ölçütleri arasında tanımlayıcı çakışma varsa veya iki hastalık aynı hastalığın yalnızca farklı fenotipik ifadeleri ise de ortaya çıkar (49). Bununla birlikte, yukarıda tartışıldığı gibi, yalnız tanımlayıcı çakışmanın iki hastalık birlikte ortaya çıksa bile farklı tedavilere yanıt verdiği göz önüne alınırsa, bu iki durum arasındaki belirgin birlikteliği açıklaması olası değildir. Bu klinik kanıt iki hastalığın aynı hastalığın yalnızca farklı fenotipleri olma olasılığını da reddeder.

Zohar, bir "şizo-obsesif" şizofreni alt tipi önermiş ve farmakolojik yanıt verilerine ve epidemiyolojik verilere dayanarak benzeri bir görüşü başkaları da desteklemiştir (13,14). Şizofreniyle OKS'ler aynı zamanda görüldüğünde kullanılan "şizo-obsesif" terimi, sorunu çözmek bir yana yeni sorunlar doğurur. Şizoafektif bozukluk için yapılan tartışmaların benzerini bu konuda da yapma zorunluluğu vardır. Örneğin bir grup araştırmacı şizoafektif bozukluğun, bozuklukların heterojen bir karışımı olduğunu öne sürerken, diğerleri bu bozukluğa ya şizofreninin ya da affektif bozukluğun bir alt tipi olarak bakmışlardır (50). Bu çelişkili görüşler psikiyatrik nozolojide şizoafektif bozukluğa ilişkin belirsizliğe yol açmıştır. Hem DSM-III'te hem de DSM-IV'te neyin "önemli bir kısım" olduğu tartışmalıdır (12). Benzer bir bakış açısıyla şizo-obsesif terimi aynı belirsizliğe yol açmaya adaydır.

OK-ŞİZOFRENİDE KLİNİK ÖZELLİKLER

Türkiye'de yapılan bir çalışmada şizofreni ile birlikte OKB'si olanlarla yalnızca OKB'si olanlar karşılaştırıldığında iki grup arasında, obsesyon ve kompulsyonların dağılımı ve OKS şiddeti açısından anlamlı bir farklılık saptanmadığı bildirilmiştir (51). Aynı çalışmada ilk gruptaki hastalardan erkek ve bekar olanların oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ki bu başka araştırmacıların vardığı sonuçlara benzerdir (51-53). Bir çalışmada OK-şizofreni grubunun OKS'leri olmayan şizofreni grubuna göre anlamlı ölçüde daha fazla nöropsikolojik (prefrontal yürütücü işlevlerde) ve psikopatolojik (negatif belirtiler) bozukluk gösterdiğini bulmuştur (10). Bu bulgular kronik şizofrenide daha fazla prefrontal disfonksiyon / daha fazla negatif belirtilerle kötü klinik gidiş arasında pozitif bağlantılar olduğunu ileri sü-

ren erken tarihli araştırmaların sonuçlarını desteklemektedir (54).

Diğer yandan Berman ve arkadaşları, OK şizofreni hastalarındaki kognitif defisitlerin tek başına OKB hastalarındakine benzer olduğunu ve bu hastaların anti-obsesyonel ajanlarla tedaviye yanıt verdiklerini bulmuştur (55). Bu verilerden, şizofrenideki OKS'lerin şizofreniden ziyade OKB'ye daha çok benzedikleri ve şizofrenik belirtilerden ayrı oldukları sonucuna ulaşılmıştır. OK-şizofrenisi olan hastalarda işlevselliğin daha düşük, tedaviye uyumlarının zayıf, daha alevli psikotik belirtiler, daha fazla nöropsikolojik bozulma ve daha uzun hastane yatışları bulgularını temel alarak bazı araştırmacılar, bu hastaların ayrı bir şizofreni alt grubu oluşturabileceklerini savunmuşlardır (10,15,34,40). Ayrıca OKS'lerle negatif ve pozitif bulgular arasında bir ilişki bulunmamış olması OKS'lerin şizofreniye has ana belirtilerden farklı bir fenomen olduğu savını da desteklemektedir (40).

Son dönemde yapılan bir çalışmada OKB ve şizofrenisi olan hastalarla yalnızca şizofrenisi olan hastalar karşılaştırılmış ve OKB ek tanısı olan şizofreni hastalarında diğer gruba göre daha fazla OKB spektrum bozuklukları (tik bozukluğu, vücut dismorfik bozukluğu), daha fazla oranda klopapin kullanımı ve ek olarak seçici serotonin geri alım engelleyicileri (SSRI) verildiği saptanmıştır (56,57).

Bir diğer kayda değer bulgu ise OKS'leri psikotik dekomparasyon gelişmesinden yıllar önce başlayan, fakat başlangıçta OKB tanısı almış olan hastaların sonradan şizofreni tanısı alma olasılıklarının daha yüksek olmasıdır. Bu tip hastaların çoğunluğunun şizofreni öncesinde çocukluk çağında OKB geliştirdikleri gözlenmektedir. Bu bulgu -çocukluk çağındaki OKB erişkin dönemdeki psikozun öncülü olabilir varsayımını- destekler niteliktedir. Bazı araştırmacılar bu olguların daha belirgin işlevsel bozulma ile giden şizofreninin obsesif kompulsif bir alt tipi olabileceğini öne sürmüşlerdir. OKB'nin nevroz olarak nitelendirilmesinden ziyade, affektif ve paranoid psikozlarla benzer özellikler sergileyen bir spektrum bozukluğu olarak değerlendirilmesi gerektiğini savunanlar vardır (18).

Bu izlenen birliktelik genel olarak şizofreninin diğer psikiyatrik bozukluklara yüksek oranda eşlik etmesinin bir yansıması da olabilir. Gerçekten, şizofreni diğer psikiyatrik hastalıklar veya belirtilere (örn., depresyon,

anksiyete, panik atak, madde bağımlılığı) sıklıkla eşlik eder (58). Bununla birlikte, OK-şizofreni grubunda belirtilerin birlikte görülmesine neden olan herhangi bir özel belirleyici nitelik(ler) olup olmadığını incelemek uygun olur (59). OKB ve şizofreninin neden ilgili olduğunun çok sayıda açıklaması vardır. Bir bozukluk diğerinin öncüsü olarak görülürse, bir hastalık diğerine neden olursa veya her iki hastalık da karmaşık bir sendromun bir parçası ise kaynak ilişkisi olacaktır.

OKS'nin çocuklukta başlayan şizofrenide öncü belirtileri temsil edebileceğini ileri süren kanıtlar vardır (60). Bu nedenle, en azından bazı eşlik ettiği iddia edilen olgular için, OKS sadece geçici olabilir. Bununla beraber, şizofreni ve OKS birlikte olan çoğu hasta şizofrenik hastalığın prodromal fazının sonrasında görüldüğünden, bu durum muhtemelen olguların az bir kısmı için geçerlidir. Bu komorbid grupta bir hastalığın diğerinin nedeni olması olasılığı, kesin bir zaman ilişkisi veya "doz-yanıt" ilişkisi (bir hastalığın şiddetli formları olan kişilerde diğer hastalığın da olması daha olası iken) olmamasından dolayı mümkün görünmemektedir. Ayrıca, psikiyatride bir psikiyatrik bozukluğun diğerine neden olmasının örnekleri yoktur (30).

İki hastalığın (muhtemelen farklı bir tanısal durumu temsil edecek şekilde) daha karmaşık bir sendromun bir parçası olup olmadığı sorusu hala yanıtlanmamıştır. Nörobiyolojik çalışmalar ile tek tek her bir bozuklukta gözlenen nörobiyolojik lezyonların toplamı veya eklenmesinden çıkarılan grupta nörobiyolojide büyük farklılıklar gösterilirse yanıt kısmen açıklığa kavuşturulabilir.

OK-ŞİZOFRENİNİN NÖROBİYOLOJİSİ

Şizofreni ve OKB'nin her ikisinin de nörobiyolojik temelini açıklığa kavuşturmak için anahtar nörotransmitter sistemleri, yapısal ve işlevsel nöroanatomi ve nöropsikoloji alanlarında önemli çalışmalar yapılmıştır. Ancak, OK-şizofreniye has nörobiyolojik farklılıkları belirlemek için az sayıda araştırma vardır.

Nörofarmakolojik bulgular:

OKB'de SSRI ile ve şizofrenide dopamin reseptör antagonistleriyle elde edilen başarılı tedavi sonuçları nedeniyle bu iki hastalığın patofizyolojisini açıklamak için nörotransmitter sistemlerinin disfonksiyonuna dair varsayımlar ileri sürülmüştür. OK-şizofrenide tek bir

nörotransmitterin dayanak noktası alınarak bu karmaşık nörokimyasal işleyişi açıklamak mümkün değildir. Dopamin, serotonin, norepinefrin ve λ -aminobutirik asit gibi bir çok nörotransmitterin rolü olduğu düşünülmektedir. Ancak, serotonin ve dopamin her iki bozuklukta temel nörotransmitterler olarak öne çıkmıştır. Uzun zamandır şizofrenideki nörokimyasal bozukluğun esas nedeni olarak dopamin hipotezi kabul görmüş ve detaylı olarak araştırılmıştır. Bu hipotez dopamin reseptör antagonistlerinin hastalığın başarılı tedavisi ile çok kuvvetli olarak desteklenmektedir. Ancak şizofreni tedavisinde serotonin-dopamin reseptör antagonistlerinin çok etkin oluşu bu hastalığın patofizyolojisinde serotoninergic sistemin de etkili olduğunu düşündürmektedir. Dolayısıyla dopaminergic sistemler üzerinde serotoninin düzenleyici etkisi olabilir (18,35,61-63).

Diğer yandan, OKB'de dopaminin rolü üzerinde yeterince durulmamıştır. Bunun tersine OKB'de serotonin hipotezi üzerinde durulmuş ve SSRI ile bozukluğun başarılı tedavisi bu düşüncüyü güçlendirmiştir. Serotonin agonistleri ile farmakolojik çalışmalar ve serebrospinal sıvıda nörotransmitter metabolit incelemeleri OKB'de serotoninergic sistem tutulumu için başka kanıtlar sağlamıştır (64). Bununla beraber, bu çalışmaların sonuçları birbirleriyle çelişmektedir (64). Tipik olarak OKB'li hastaların yalnız %40-60'ı SSRI ile monoterapiye yanıt verirler ve yanıtın düzeyi sıklıkla orta derecededir (65). Bu gözlem OKB'nin patofizyolojisinde diğer nörotransmitter sistemlerinin işleyişinde de bir bozukluk olabileceğini gösterir. OKB'de dopaminergic sistemin rolünü destekleyen kanıtların bulunması üzerine araştırmacılar dopamin-serotonin hipotezini ileri sürmüşlerdir (64,66). Dopamin reseptör antagonistleri ve dopamin-serotonin reseptör antagonistleri ile dirençli OKB'nin tedavi edilebilmesi, hayvan modellerinde stereotipik davranışlarda dopaminin rolünün gösterilmesi ve serotonin ile dopamin sistemlerinin karşılıklı düzenleyici etkilerinin prelinik kanıtları bu varsayımı kuvvetle desteklemektedir (61,66,67). Ayrıca OKB ile çok sık bir arada görülebilen Tourette hastalığında dopaminin etiyolojik rolünün gösterilmesi de bu varsayım lehinedir (68).

OK-şizofreninin atipik antipsikotiklerle ilişkisi ve tedavi

Atipik antipsikotik (özellikle klopazin ve risperidon) almakta olan hastalarda ya yeni OKS'lerin geliştiği ya

da var olanların alevlendiğine dair birçok vaka bildirimi yapılmıştır (69). Bu bulgular atipik antipsikotiklerin merkezi reseptör blokajı etkileriyle açıklanmıştır. Buna karşın antipsikotiklerin sadece OKB'si olan hastalarda geniş bir kullanım pratiği olmasına rağmen bu vakalarda OKS'lerin şiddetlendiğini gösteren tutarlı herhangi bir kanıt yoktur (18). Bu noktadan hareketle, şizofreni ile OK-şizofreninin en azından nörofarmakolojik olarak birbirinden farklı bozukluklar olduğu düşünülebilir (18).

Patel ve Tandon, klopazine bağlı OKS gelişmiş iki şizofreni hastasına yardımcı fluoksetin tedavisi vermişler ve psikotik belirtilerde artış olmaksızın OKS'lerinde azalma bulmuşlardır (70). Diğer yandan Ghaemi ve arkadaşları, McLean hastanesinde klopabin almaya başlamış 142 hastanın dosyalarını incelemişler ve bu hastalar arasında OKS'lerde artış veya yeni belirtilere dair hiçbir kanıt bulamamışlardır ve bu sonuç başka araştırmacılar tarafından da doğrulanmıştır (4,71). Hatta McDougale ve arkadaşları, daha önceleri tedaviye dirençli OKB olan hastalarda yardımcı risperidon tedavisinin başarılı sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir (72). Veznedaroğlu ve arkadaşları OK-şizofreni grubunda risperidonla yaptıkları bir izlem çalışmasında OKS'lerin şiddetinde anlamlı bir azalma saptadılar (73).

Böyle çelişkili bulgular her bir bozuklukta bulunan nörotransmitter sistemlerin oldukça karmaşık ve karşılıklı etkileşim içinde olduklarının önemli bir göstergesidir. OKB ve bağlantılı bozuklukların tedavisinde etkili oldukları bulunan klomipramin ve SSRI'ların ayrıca OK-şizofrenisi olan hastalarda da etkili olduğu ve prognozu olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (74,75). Daha sonra yapılan çalışmalarda tedaviye dirençli OK-şizofrenisi olan hastalarda antipsikotik tedavisine SSRI eklendiğinde anlamlı klinik ve nöropsikolojik düzelme olduğu bulunmuştur (10). Dahası, OKS'lerin tedaviye psikotik belirtilerden bağımsız yanıt verebileceklerini ve optimal bireysel SSRI dozunun hastadan hastaya değiştiği de belirtilmiştir.

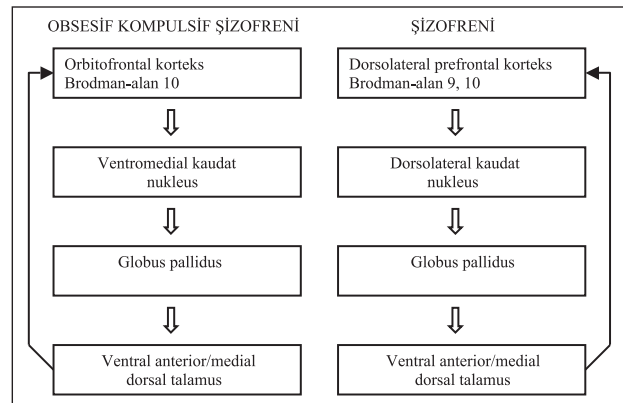
Bu ilaçların birçoğu yan etki olarak ajitasyon ve akatizi oluşturabilir. Diğer taraftan hem klomipramin hem de atipik antipsikotiklerden bazılarında antikolinergik etkiler sıklıkla görülür. Hem klomipramin ve hem de klopabin nöbet eşliğini düşürmenin yanında alfa-adrenerjik reseptörleri bloke ederek buna bağlı yan etkiler (sedasyon ve hipotansiyon gibi) oluşturabilirler. SSRI'lar tipik nöroleptiklerin kan düzeylerini %25-30 oranında

arttırabilir, hatta klopabin dozunda daha da fazla artışa yol açabilirler (76). Klomipramin ve SSRI'lar farmakokinetik ve farmakodinamik ilaç etkileşimlerine, yan etki profillerine ve bu ilaçların etkilerinin antipsikotik farmakoterapiyle ne şekilde etkileşeceğine göre seçilmelidir (6).

Nöroanatomi ve nörolojik devre:

Çeşitli araştırmacılar OKB ve şizofrenide örtüşen bazı belirtilerin olmasını, nörolojik devredeki benzerliklere ve her bir hastalık için gösterilen spesifik anatomik yapılara bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (35,77). Literatürde OK-şizofreni için prefrontal korteksin birbirinden farklı alanlarını içeren üç işlevsel devreden bahsedilmektedir: Dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC), lateral orbital korteks (LOC), anterior singulat korteks (78). Şizofreni DLPFC devresiyle, OKB ise LOC devresiyle ilişkilidir ve bu devreler benzer anatomik yapılar içerirler (Şekil 1) (18,35,62). OKB'nin patofizyolojisine ilişkin genel kanı, kortiko-striatal-talamik-kortikal işlevsel devreyi içerdikidir (79). Bu yolda olduğu kanıtlanan spesifik yapılar bazal gangliyonlar, orbitofrontal korteks ve ön singulat kortekstir (79). Her iki bozuklukta da yapısal ve işlevsel nörolojik görüntüleme çalışmalarında belirlenmiş bazal gangliyonlar, talamus, ön singulum, orbitofrontal korteks ve temporal korteksin spesifik bölgelerini içeren nöroanatomik yapılar vardır (77). İki işlevsel devre, bazı tartışmalı bulgular olmasına rağmen, her iki bozukluk için belirgin şekilde çakışma göstermektedirler (18,35,62).

OKB ve şizofrenide ayrı ayrı yapısal beyin anormalliklerini araştıran nörolojik görüntüleme çalışmalarının



Şekil 1: Şizofreni ve obsesif kompulsif bozuklukta işlevsel devre (18,35,62).

fazlalılığına rağmen, OK-şizofreni grubuyla ilgili çalışma sayısı azdır. Yinede OK-şizofreninin patofizyolojisini aydınlatmaya yönelik çalışmalar çoğunlukla nörolojik görüntüleme ve nöropsikiyatrik testlerle ilgilidir.

Nörolojik görüntüleme çalışmaları:

Pozitron Emisyon Tomografi (PET) ve İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRI) çalışmalarının sonucunda OKB hastalarında frontal loblarda, singulumda ve bazal ganglionlarda etkinlik artışı, Bilgisayarlı Tomografide (BT) ise normallere göre OKB hastalarında bilateral kaudat hacim azalması, bazı hastalarda striatumda lezyonlar olduğu bildirilmektedir (18,19,23,63). Tedavi olan bireylerde yapılan çalışmalarda kaudata, orbitofrontal kortekse, singulata ve talamusa giden bölgesel kan akımında ya da metabolizmasında düzelmeler olduğuna dair sonuçlar elde edilmiştir. Öte yandan şizofren hastalarda yapılan çalışmalarda talamusta yapısal anormallikler ve özellikle hacim azlığı olduğu bildirilmiştir. Şizofrenide bellek testleri esnasında PET'le talamus anormallikleri gösterilmiştir (35,63). OKB ve şizofreni için öne sürülen nörolojik devreler ve talamusu oluşturan çekirdeklerin korteksin değişik alanlarıyla olan yaygın bağlantıları göz önüne alındığında, en çok üstünde durulan ve araştırılan anatomik yapı talamus olmuştur. Talamusun duysal ve motor bilginin filtre edilmesinde dolayısıyla da davranış düzenlenmesinde önemli bir "geçit" (gating) işlevinin olduğu düşünülmektedir. Talamik dejeneratif hastalıkların veya infarktların bozulmuş içgörü, kontrolsüz davranış, dikkat dağınıklığı ve azalmış sözel ifade gibi orbitofrontal sendrom benzeri hastalıklara neden olduğu gözlemlenmiştir (18,35). Talamusun gereksiz bilgileri filtre ettiği ve bu işlevdeki bir aksamanın şizofrenlerde pozitif belirtilerin oluşumuna yol açabileceği öne sürülmüştür. Bu teoride şizofrenlerde talamustan kaynaklanan "girdi fazlalığı" (input overload) ya da geri bildirim düzeyindeki aksama varsayımları, OKB'deki "geçit" işlevinde aksama varsayımı ile oldukça benzerdir (18,35).

Nörolojik görüntüleme çalışmaları OK-şizofrenide özel bir nöroanatomik disfonksiyon olduğunu düşündürmektedir. Lida ve arkadaşları, erken başlangıçlı şizofrenisi olan hastalardaki bir Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) çalışmasında, OKS'leri olmayanlara göre OKS'leri olan hastalarda lateral ve üçüncü ventrikü-

lün ön boynuzunda belirgin genişleme saptamışlardır (80). Bir başka çalışmada OKS'leri olan erken başlangıçlı şizofreni hastalarının kranial MRI'larında OKS'leri olmayan şizofrenili hastalara ve kontrol grubuna göre belirgin derecede daha küçük sol hippokampus saptanmıştır (81). Aynı çalışmada, OKS'leri olan grupta yalnızca şizofrenisi olan hastalardan farklı olarak, hastalık süresi ve frontal lob boyutu arasında ters orantılı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Levine ve arkadaşları OKS'leri olan şizofreni hastalarında yaptıkları fMRI çalışmasıyla, sol dorsolateral prefrontal korteks aktivasyonu ve OKS şiddeti arasında negatif bir bağlantı olduğunu göstermişlerdir (82). Bu bulgular OKB ve şizofrenide gözlenenlerden farklı olarak, çakışan grupta (OK-şizofreni grubu) spesifik nöroanatomik anomalileri işaret etmektedir.

Nöropsikolojik testler:

Nörokognitif eksiklikler açısından OK-şizofrenisi ve yalnızca şizofrenisi olan hastaları karşılaştıran çok sayıda çalışma vardır. Birkaç çalışma dışında araştırmacıların çoğu, OK-şizofreni grubunda daha ciddi nöropsikiyatrik bozukluklar saptamışlardır. OK-şizofrenisi olan hastalarda daha alevli psikotik belirtiler, daha fazla nöropsikolojik bozulma ve daha uzun hastane yatışları gibi bulguları temel alarak bazı araştırmacılar, bu hastaların ayrı bir şizofreni alt grubu oluşturabileceklerini savunmuşlardır (10,33). Hwang ve arkadaşları, OK-şizofreni grubunun OKS'leri olmayan şizofreni grubuna göre anlamlı ölçüde daha fazla nöropsikolojik (prefrontal yürütücü işlevlerde) ve psikopatolojik (negatif belirtiler) bozukluk gösterdiğini bildirmiştir (83). Berman ve arkadaşları şizofreni ve OKS'leri olan hastaların gecikmiş sözel olmayan bellek ve bilişsel geçiş yapabilme yetisinde daha fazla başarısızlık gösterdiğini ve yalnız şizofrenisi olan benzerlerinden daha kötü görsel-uzaysal yetenekleri olduğunu bildirmiştir (84). Diğer yandan OK-şizofreni grubunda, orbitofrontal korteks işlevini ölçen testler ile belirtili şiddeti arasındaki korelasyonun, sadece OKB'si olan hastalardaki sonuçlara benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Sonuç olarak araştırmacılar OKB'de orbitofrontal korteks işlevlerinin eşlik eden şizofreni ile ilgisiz olduğuna karar verdi (85). Bununla beraber, bu sonuç, OKB'nin orbitofrontal kortekse ilişkisi olduğunu gösterirken, diğer yandan şizofrenide dorso-lateral prefrontal korteks işlev bozukluğu olduğuna da-

ir bildirilen diğer kanıtlarla tutarlıdır (86,87).

Birçok araştırmacı OKB ile şizofreni ve yalnız şizofreni olanlarda negatif belirtilerin prevalansını ve şiddetini araştırmışlar, ancak bu çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Bazı araştırmacılar şizofrenide OKS prevalansının yüksek düzeyde negatif belirtilerle bağlantılı iken diğerleri ya böyle bir bağlantının olmadığını ya da şizofreni ve OKS olan gruplarda daha az negatif belirtiler olduğunu bildirmiştir (34,41,42,83,84,88,89). Yalnız şizofrenisi olan hastalarla karşılaştırıldığında, şizofreni ve OKB'si olanların katatoni ve ekstrapiramidal belirtileri içeren daha fazla motor belirtisi olduğuna ilişkin bulgular vardır (42,45).

OK-şizofreni hastalarının nöropsikolojik profillerinin incelendiği çalışmalarda, yönetici işlevler açısından Wisconsin Card Sorting Testi'nde (WCST) OK-şizofreni grubunun yalnızca OKB veya yalnızca şizofrenisi olan hastalara göre daha düşük başarı gösterdikleri ve bu grupta daha fazla silik nörolojik işaret olduğu saptanmıştır (34,88,89,90). Bu konuyla ilgili olarak 2004 yılında Whitney ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, şizofreni ve OKB birlikteliği olan hastaların yalnız şizofreni veya yalnız OKB olan hastalara göre farklı türden bir nöropsikolojik bozukluk yerine, her iki durumu da olan grupta çeşitli nöropsikiyatrik alanlarda diğer iki gruptan daha şiddetli bozulmalar olduğu saptanmıştır (91).

Borkowska ve arkadaşları, OK-şizofrenisi, yalnızca OKB'si ve yalnızca şizofrenisi olan hastaların frontal lob testlerindeki performanslarını karşılaştırmışlardır (92). Her iki hastalığı da olan OK-şizofreni grubunun, şizofrenisi olanlardan daha az, OKB'si olanlardan daha fazla bozulduğunu bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar, çalışma sonuçlarını, şizofreniye eşlik eden OKS'lerin şizofrenik hastalığın erken evresinde koruyucu olduğu, ilerleyen dönemde (kronik şizofrenide) bozulmaya neden olduğu şeklinde yorumlayarak, OKS'nin etkisinin şizofrenik hastalığın evresine dayanabileceğini öne sürmüşlerdir (92). Poyurovsky ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada OKB'si olan erken dönem şizofrenlerde, çeşitli alanlarda belirtilerin şiddetinin daha iyi olduğunu göstermeleri, bu hipotezi desteklemektedir (41). Bununla birlikte Poyurovsky ve arkadaşları, OKB'si olan ve olmayan şizofren hastaları yaş ve hastanedeki yatış sayısı açısından eşleştirdikleri daha sonraki bir çalışmada, hastalığın evresinin belirtilerin şiddetinin bir belirleyicisi olmadığını bildirdiler (57).

SONUÇ

Şizofreni ve OKS/OKB birlikteliğine ilişkin epidemiyolojik ve nörobiyolojik bir bağlantının varlığını destekleyen kanıtların her geçen gün artmasına rağmen, bu ilişki yeterince aydınlatılamamıştır. Şizofren hastalarındaki obsesyon ve hezeyanların iç içeliği bu belirtilerin ayırt edilmesini, tanımlanması ve isimlendirilmesini zorlaştırarak araştırmacılar arasındaki dil ve anlam birliğini bozmuştur. Etkili tedavi yöntemlerinin olmayışı ve sınıflandırma sistemlerinin kısıtlılığı da bu birlikteliğin tanınmasını önlemiştir. DSM IV gibi modern tanı sistemlerinin geliştirilmesi kısmen de olsa bu sorunların aşılmasını sağlamıştır.

Tüm bu verilere dayanarak şu sonuçlara varılabilir;

1- Epidemiyolojik veriler bu birlikteliğin şizofren popülasyon içindeki yaygınlığının yüksek ve tutarlı olduğunu göstermektedir. Bu yüksek komorbidite iki hastalık arasında rastlantısal olmayan kuvvetli ilişki olduğunu düşündürmektedir. Şizofrenide OKB yaygınlık oranının genel popülasyondaki OKB yaygınlığından daha yüksek olması, OK-şizofreni grubunda şizofreni başlangıç yaşının daha küçük bulunması alt tip varsayımı lehine yorumlanabilir. Ancak saptanan OKS'lerin gerek nitelik gerek nicelik açısından OKB hastalarındakine benzemesi ve şizofreni belirtileriyle OKS'ler arasında korelasyon saptanmamış olması daha çok komorbidite olasılığını düşündürür.

2- OK-şizofreni grubuna (şizo-obsesif alt tipe) spesifik olarak odaklanan sınırlı sayıda nörobiyolojik araştırma olmasına rağmen, her bir bozuklukta, ortak beyin alanları ve nörotransmitter sistemlerinin tutulumunu ima etmektedir. Bu grup için eldeki nörolojik görüntüleme verileri, varsayılan alt tipe özgü özel yapısal anomalileri ayırt etmek için yeterli değildir. Nöropsikolojik testler kullanılarak OK-şizofreni grubu ile pür şizofren veya pür OKB olan hastaların karşılaştırıldığı çalışmalar çelişkili sonuçlar üretmiştir. Bu sonuçlar, şizofrenide OKS'nin etkisinin şizofrenik hastalığın evresine bağlı olabileceği varsayımına yol açmıştır.

3- Bu derlemeye dayanarak klinik uygulamada faydalı olabilecek birkaç olası tedavi önerisi yapılabilir;

a) Klinikisyenin erken başlayan OKS'lerde ilerde ortaya çıkabilecek şizofreniyi düşünmesinin ve zayıf içgörülü veya silik nörolojik işaretleri olan OKS'ler yanında

açık psikotik belirtileri olmayan OKB hastalarında, yeterli süre ve doza rağmen tek başına antidepresan tedavi ile anlamlı etki sağlanamıyorsa tedaviye antipsikotik eklenmesi düşünülebilir (72,73). OK-şizofrenisi olan hastaların hem klinik görünüşleri hem de SSRI ve klomipramin tedavisine olan yanıtları farklıdır. Bu, OK-şizofrenide nörotransmitter sisteminin karmaşık bir yapısı olduğunu ve aynı bir nörobiyolojik temel olduğunu düşündürmektedir. OK-şizofrenide OKS'ler farmakoterapiye psikotik belirtilerden bağımsız olarak yanıt verebilir ve optimal bireysel SSRI dozu hastadan hastaya değişir (10,55,93).

b)-Klomipramin ve SSRI'lar farmakokinetik ve farmakodinamik ilaç etkileşimlerine, yan etki profillerine ve bu ilaçların etkilerinin antipsikotik farmakoterapiyle ne şekilde etkileşeceğine göre seçilmelidir. Örneğin hem klomipraminle hem de klozapinle antikolinerjik etkiler sıktır. Her iki ilaçta alfa-adrenerjik reseptörleri bloke ederek nöbet eşiğini düşürür, sedasyon ve hipotansiyon oluşturabilirler. SSRI'lar tipik nöroleptiklerin kan düzeylerini %25-30 oranında arttırabilirler (6,76,93). Bu ve benzeri ilaç etkileşimlerine bağlı istenmeyen yan etkiler diğer yandan ilaç kan düzeyleri yakından izlenmek koşuluyla, OK-şizofreni hastalarında daha iyi prognoz ve daha yüksek yaşam kalitesi sağlanabilir.

c)- Antipsikotik (özellikle klozapin) kullanan şizofren hastalarda OKS'lerin antipsikotik tedavisinden önce başlayıp başlamadığı belirlenmelidir. OKS'ler antipsikotikle tedavi sırasında ortaya çıkmaya başlamışsa veya kötüleşmişse klinisyen antipsikotik dozunu azaltmayı, olmazsa SSRI veya klomipramin eklemeyi deneyebilir

(10,74,75). Eğer başarılı bir sonuç alınamazsa antipsikotikten elde edilen yararları karşın OKS'lerin oluşturduğu morbidite dikkatle değerlendirildikten sonra başka bir atipik antipsikotiğe geçmek düşünülebilir (5,18,93).

4- Şizofrenili hastalarda OKS'leri saptamak için ne klinik pratikte ne de araştırmalarda kullanılan, genel kabul gören bir teknik yoktur. Yine de araştırmacılar ve klinisyenler daha açık belirti tanımlamaları, standart tanı ölçütleri (DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşme eksen I psikiyatrik bozukluklar ve Yale-Brown Obsesif-Kompulsif Ölçeği gibi) kullanımı, bozukluğun evresine göre hasta topluluklarının belirlenmesi, yaşa göre eşlenen kontrol grupları ve kesitsel çalışma planlarının kullanımı gibi eski çalışmalardan daha katı protokoller uygulanarak tanınal sorunlar büyük ölçüde aşılabılır (29,30). Ancak şizofreni ile birlikte oluşan OKS/OKB, şizofreninin yalnız prodromal fazında ortaya çıkan OKS, nöroleptikle uyarılan OKS/OKB ve psikoz varlığında psikotik fenomenoloji ile çakışabilen OKS'yi ayırt edebilmek gelecekteki çalışmalarla mümkün olacaktır.

Epidemiyolojik ve nörobiyolojik kanıtlara göre, OK-şizofreni hasta alt grubunda özel bir nörobiyolojik fonksiyon bozukluğunun olabileceği dolayısıyla şizofreni hasta popülasyonu içerisinde ayrı bir alt tipi oluşturduğu düşünülebilir. Ancak halihazırda bu hasta alt grubunun ayrı bir şizofreni alt tipi olarak mı, şizofreninin bir uzantısı mı yoksa komorbid OKB ve şizofreni olarak mı tanımlanması konusunda bir uzlaşma yoktur. Sonuç olarak OK-şizofreni grubunu özel olarak inceleyen nörobiyolojik araştırmaların bu alt tip varsayımına açıklık getireceğini düşünüyoruz.

Kaynaklar:

1. Berrios GE. Obsessive-compulsive disorder: its conceptual history in France during the 19th century. *Compr Psychiatry* 1989; 30:283-295.
2. Lykouras L, Alevizos B, Michalopoulou P, Rabavilas A. Obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 333-346.
3. de Haan L, Beuk N, Hoogenboom B, Dingemans P, Linszen D. Obsessive-compulsive symptoms during treatment with olanzapine and risperidone: a prospective study of 113 patients with recent-onset schizophrenia or related disorders. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 104-107.
4. Ghaemi SN, Zarate CA, Popli AP, Pillay SS, Cole JO. Is there a relationship between clozapine and obsessive-compulsive disorder? A retrospective chart review. *Compr Psychiatry* 1995; 36: 267-270.
5. Hwang MY, Bermanzohn PC. Şizofreni ve Eşanlı Durumlar. Üçok A, Büyükkal B (Çevirenler) 1. Baskı, İstanbul: Yelkovan Yayıncılık, 2002: 57-78.
6. Siris SG. Adjunctive medication in the maintenance treatment of schizophrenia and its conceptual implications. *Br J Psychiatry* 1993; 163:66-78.
7. Winokur G. Anxiety disorders: relationships to other psychiatric illness. *Psychiatr Clin North Am* 1988; 11:287-293.
8. Bland RC, Newman SC, Orn H. Schizophrenia: Lifetime comorbidity in a community sample. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 75:383-91.
9. Strakowski SM, Tohen M, Stoll AL, Faedda GL, Mayer PV, Kolbrener ML, Goodwin DC. Comorbidity in psychosis at first hospitalization. *Am J Psychiatry* 1993; 150:752-757.

10. Hwank MY, Opler LA. Schizophrenia with obsessive-compulsive features: assessment and treatment. *Psychiatr Ann* 1994; 24:468-472.
11. Boyd JH, Burke JD Jr, Gruenberg E, Holzer CE 3rd, Rae DS, George LK, Karno M, Stoltzman R, McEvoy L, Nestadt G. Exclusion criteria of DSM-III: a study of co-occurrence of hierarchy-free syndromes. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:983-984
12. Hwang MY, Bermanzohn PC. Şizofreni ve Eşanlı Durumlar.Üçok A, Büyükkal B (Çevirenler) 1. Baskı, İstanbul: Yelkovan Yayıncılık, 2002b: 1-31
13. Zohar J. Is there room for another diagnostic subtype-the schizoobsessive subtype? *CNS Spectr* 1997; 2(3):49-50.
14. Hwang MY, Hollander E. Schizo-obsessive disorders. *Psychiatr Ann* 1993; 23:396-401.
15. Fenton WS, McGlashan TH. The prognostic significance of ob-ssessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1986; 143:437-441.
16. Bermanzohn PC, Porto L, Siris SG, Arlow PB. Hierarchical diagnosis in chronic schizophrenia : a clinical study of co-occurring syndromes. *Schizophr Bull* 2000; 26 : 517-525.
17. Amerikan Psikiyatri Birliği. Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı,Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı, (DSM-IV-TR), Amerikan Psikiyatri Birliği Washington DC, 2000'den çeviren Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2001
18. Erdoğan S, Candansayar S (Editör). Şizofrenide obsesif kompulsif belirtiler. Neden Nasıl Şizofreni.Birinci baskı, Ankara: Peday Yayınevi, 2005:121-145
19. Ceylan ME, Çetin M. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. 1. cilt Şizofreni-İ- üçüncü baskı. İstanbul 2005
20. Insel TR, Akiskal HS. Obsessive-compulsive disorder with psychotic features: a phenomenologic analysis. *Am J Psychiatry* 1986; 143:1527-1533.
21. Kozak MJ, Foa EB. Obsessions, overvalued ideas and delusions in obsessive- compulsive disorder. *Behav Res Ther* 1994; 32:343-353.
22. Solyom L, Di Nicola VF, Phil M, Sookman D, Luchins D. Is there an obsessive psychosis? Aetiological and prognostic factors of an atypical form of obsessive compulsive neurosis. *Can J Psychiatry* 1985; 30:372-379.
23. Demirer R. Şizofreni ve obsesif kompulsif bozukluk (uzmanlık tezi) İstanbul Bakırköy Ruh ve Sinir HEAH, 2002
24. Bermanzohn PC, Porto L, Arlow PB. Obsessions and delisions, separate and distinct or overlapping? *CNS Spectr* 1997; 2:58-61.
25. Spitzer M. On defining delisions. *Compr Psychiatry* 1985; 31:377-379.
26. Kendler KS, Glazer WM, Morgenstem H. Dimensions of delisional experience. *Am J Psychiatry* 1983; 140:466-469.
27. Ghaemi SN, Hope HG. Lack of Insight in psychotic and affective disorders: a review of emprical studies. *Harv Rev Psychiatry* 1994; 2:22-33.
28. Ozdemir O, Tukul R, Turksoy N, Uçok A. Clinical charecteristics in obsessive-compulsive disorder with schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2003; 44:311-316.
29. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, Heninger GR, Charney DS. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:1006-1011.
30. Böttas A, Cooke RG, Richter MA. Comorbidity and pathophysiology of obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: is there evidence for a schizo-obsessive subtype of schizophrenia? *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30:187-193.
31. Hwank MY, Yum SY, Kwon JS, Opler LA. Management of schizophrenia with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Ann* 2005; 35:36-43.
32. Berman I, Kalinowski A, Berman SM, Lengua J, Green AI. Obsessive and compulsive symptoms in chronic schizophrenia. *Compr Psychiatry* 1995; 36: 6-10.
33. Samuels J, Nestadt G, Wolyniec P, Adler L, Liang KY, Pulver AE. Obsessive-compulsive semptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 1993; 9:139
34. Hwang MY, Morgan JE, Losoncz MF. Clinical and neuropsychological profiles of OCD and schizophrenia. *Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12:91-94.
35. Tibbo P, Warneke L. Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: epidemiologic and biologic overlap. *J Psychiatry Neuroscience* 1999;24:15-24.
36. Dowling FG, Pato MT, Pato CN. Comorbidity of obsessive-compulsive and psychotic symptoms: a review. *Harvard Rev Psychiatry* 1995;3:75-83.
37. Porto L, Bermanzohn PC, Pollack S, Morrissey R, Sirus S. A profile of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *CNS Spectr* 1997; 2:21-25.
38. Craig T, Hwang M, Bromet E. Obsessive-compulsive and panicsymptoms in first admission psychosis. *Am J Psychiatry* 2002; 159:592-598
39. Eisen JL, Beer DA, Pato MT, Venditto TA, Rasmussen SA. Ob-ssessive-compulsive disorder in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154:271-273.
40. Poyurovsky M, Hramenkov S, Isakov V, Rauchverger B, Modai I, Schneidman M. Obsessive-compulsive disorder in hospitalized patients with chronic schizophrenia. *Psychiatr Res* 2001; 102: 49-57.
41. Poyurovsky M, Fuchs C, Weizman A. Obsessive- compulsive disorder in patients with first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1998-2000.
42. Tibbo P, Kraetsch M, Chue P,Warneke L. Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2000; 34:139-146.
43. Ohta M, Kokai M, Morita Y. Features of obsessive-compulsive disorder in Patients primarily diagnosed with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 57:67-74
44. Nechmad A, Ratzoni G, Poyurovsky M, Meged S, Avidan G, Fuchs C, Bloch Y, Weizman R. Obsessive-compulsive disorder in adolescent schizo-phrenia patients. *Am J Psychiatry* 2003;160:1002-1004.
45. Kruger S, Braunig P, Hoffler J, Shugar G, Borner I, Langkrar J. Prevalance of obsessive-compulsive disorder in schizophrenia and significance of motor symptoms. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12:16-24.

46. Poyurovsky M, Bergman J, Weizman R. Obsessive-compulsive disorder in elderly schizophrenia patients. *J Psychiatr Res* 2006; 40:189-191
47. Karno M, Golding JM, Sorensen SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:1094-1099.
48. Duncan-Jones P, Grayson DA, Moran PAP. The utility of latent trait models in psychiatric epidemiology. *Psychol Med* 1986; 16(2):391-405.
49. Bogenschutz MP, Nurnberg HG. Theoretical and methodological issues in psychiatric comorbidity. *Harv Rev Psychiatry* 2000; 8:18-24.
50. Levitt JJ, Tsuang MT. The heterogeneity of schizoaffective disorder: implications for treatment. *Am J Psychiatry* 1988; 145:926-936
51. Ozdemir O, Tukul R, Turksoy N, Uçok A. Şizofreninin eşlik ettiği obsesif kompulsif bozuklukta klinik özellikler. *Türk Psikiyatri Derg* 2000; 11:169-178
52. Eisen JL, Rasmussen SA. Obsessive compulsive disorder with psychotic features. *J Clin Psychiatry*. 1993; 54:373-379.
53. Kocabaşoğlu N, Uğurlu Uludüz D. Bir olgu nedeniyle obsesif kompulsif bozukluk ve şizofreni birlikteliğine çok yönlü bakış. *Yeni Symposium* 2001; 39:13-18
54. Opler LA, Ramirez PM, Rosenkilde CE, Fiszbein A. Neurocognitive features of chronic schizophrenic patients. *J Nerv Ment Disord* 1991; 179: 638-640
55. Berman L, Papas D, Berman SM. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: are they manifestations of a distinct subclass of schizophrenia? *CNS Spectr* 1997; 2:45-48.
56. Poyurovsky M, Fuchs C, Faragian S, Kriss V, Weisman G, Pashinian A, Weizman R, Weizman A. Preferential aggregation of obsessive-compulsive spectrum disorders in schizophrenia patients with obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiatr* 2006 51:746-754.
57. Poyurovsky M, Kriss V, Weisman G, Faragian S, Kurs R, Schneidman M. 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* 2003; 64:1300-1307.
58. Fenton WS. Comorbid conditions in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2001; 14:17-23.
59. Bürgy M. Obsession in the Strict Sense: A Helpful Psychopathological Phenomenon in the Differential Diagnosis between Obsessive-Compulsive Disorder and Schizophrenia. *Psychopathology* 2007;40:102-110
60. Lucka I, Fryze M, Cebella A, Staszewska E. Prodromal symptoms of schizophrenics syndrome in children and adolescent. *Psychiatr Pol* 2002; 36:283-286
61. Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153:466-476
62. Kayahan B, Ozturk O, Veznedaroglu B. Şizofrenide Obsesif Kompulsif Belirtiler. *Türk Psikiyatri Derg* 2005; 16(3):205-215
63. Harrison PJ, Roberts GW. Şizofreninin Nöropatolojisi: İlerlemeler ve Yorum. Ceylan ME (Çeviri Editörü) 1. Baskı, İstanbul: Turgut Yayıncılık 2006: 173-188
64. Stein DJ. Neurobiology of the obsessive-compulsive spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 47:296-304.
65. McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, Price LH. The Psychopharmacology of obsessive compulsive disorder. Implications for treatment and pathogenesis. *Psychiatry Clin North Am* 1993; 16:749-766.
66. Goodman WK, McDougle CJ, Price LG, Riddle MA, Pauls DL, Leckman JF. Beyond the serotonin hypothesis: A role for dopamine in some forms of obsessive compulsive disorder? *J Clin Psychiatry* 1990; 51:36-43
67. McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasyluk S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:794-801.
68. Hyde TM, Weinberger DR. Tourette's syndrome: a model neuropsychiatric disorder. *JAMA* 1995; 273:498-501.
69. Baker RW, Bermanzohn PC, Wirching DA, Chengappa KNR. Obsessions, compulsions clozapine and risperidone. *CNS Spectr* 1997; 2:26-36.
70. Patel B, Tandon R. Development of obsessive-compulsive symptoms during clozapine treatment. *Am J Psychiatry* 1993;150:836.
71. Ertugrul A, Yazicioglu AEA, Eni N, Yazıcı KM. Obsessive-compulsive symptoms in clozapine-treated schizophrenic patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 59,:219-222.
72. Mc Dougle CJ, Fleischmann RL, Epperson CN, Wayslink S, Leckman JF, Price LH. Risperidone addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: three cases. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 527-528.
73. Veznedaroglu B, Ercan ES, Kayahan B, Varan A, Bayraktar E. Reduced short-term obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients treated with risperidone: a single-blind prospective study. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2003; 18:635-640.
74. Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Katzelnik DJ, Serlin RC. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 52:53-60.
75. Sasson Y, Bermanzohn PC, Zohar J. Treatment of obsessive-compulsive syndromes in schizophrenia. *CNS Spectr* 1997; 2:34-45.
76. Ciraulo DA, Shader RI. Fluoxetine drug-drug interactions, 1: antidepressant and antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10:48-50.
77. Adler CM, Strakowski SM. Boundaries of schizophrenia. *Psychiatry Clin North Am* 2003; 26:1-23.
78. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993; 50:873-880.
79. Stein DJ. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 2002; 360:397-405.
80. Iida J, Matumura K, Aoyama F. Cerebral MRI findings in childhood-onset schizophrenia, comparison on patients with prodromal obsessive-compulsive symptoms and those without symptoms. *Recent Prog Child Adolesc Psychiatry* 1998; 2:75-83.

81. Aoyama F, Iida J, Inoue M, Iwasaka H, Sakiyama S, Hata K. Brain imaging in childhood- and adolescent-onset schizophrenia associated with obsessive-compulsive symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 1002:32-37.
82. Levine JB, Gruber SA, Baird AA, Yurgelun-Todd DA. Obsessive-compulsive disorder among schizophrenic patients: An exploratory study using fMRI data. *Compr Psychiatry* 1998; 39:308-312.
83. Hwank MY, Opler LA. Management of schizophrenia with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Ann* 2000; 30:23-28.
84. Berman I, Merson A, Viegner B, Losonczy MF, Pappas D, Green AI. Obsessions and compulsions as a distinct cluster of symptoms in schizophrenia: a neuropsychological study. *J Nerv Ment Dis* 1998; 186:150-156.
85. Hermesh H, Weizman A, Gur S, Zalsman G, Shiloh R, Zohar J, Gross-Isseroff R. Alternation learning in OCD/schizophrenia patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13:87-91.
86. Cavallaro R, Cavedini P, Mistretta P, Bassi T, Angelone SM, Ubbiali A. Basal-corticofrontal circuits in schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: a controlled, double dissociation study. *Biol Psychiatry* 2003; 54:437-443.
87. Saxena S, Brody AL, Ho ML, Alborzian S, Maidment KM, Zohrabi N, Huang SC, Wu HM, Baxter LR. Differential cerebral metabolic changes with paroxetine treatment of obsessive-compulsive disorder versus major depressive disorder, occurring separately and concurrently. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:250-261.
88. Lysaker PH, Bryson GJ, Marks KA, Greig TC, Bell MD. Association of obsessions and compulsions in schizophrenia with neurocognition and negative symptoms. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14:449-453.
89. Lysaker PH, Marks KA, Picone JB, Rollins AL, Fastenau PS, Bond GR. Obsessive and compulsive symptoms in schizophrenia: clinical and neurocognitive correlates. *J Nerv Ment Dis* 2000; 188:78-83.
90. Sevincok L, Akoglu A, Arslantas H. Schizo-obsessive and obsessive-compulsive disorder: Comparison of clinical characteristics and neurological soft signs. *Psychiatry Res* 2006; 145:241-248.
91. Whitney KA, Fastenau PS, Evans JD, Lysaker PH. Comparative neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder and schizophrenia with and without obsessive-compulsive symptoms. *Schizophr Res* 2004; 69:75-73.
92. Borkowska A, Pilaczynska E, Rybakowski JK. The frontal lobe neuropsychological tests in patients with schizophrenia and/or obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15:359-362.
93. Hwang MY, Yum SY, Kwon JS, Opler LA. Management of schizophrenia with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Ann* 2005; 35:36-43.