

Obsesif Kompulsif Bozukluğun Biyolojisi

Ertuğrul EŞEL*

ÖZET

Önceleri daha çok psikolojik etiyojijiye sahip bir hastalık olduğu düşünölen obsesif kompulsif bozukluğun nörobiyolojisi ile ilgili araştırmalar son yıllarda giderek artmış ve önemli bulgular ortaya konmuştur. Fonksiyonel ve yapısal beyin görüntöleme çalışmaları hastalıkta orbitofrontal-limbik-bazal gangliyon-talamik halkadaki işlev bozukluğuna işaret ederken, nörofarmakolojik çalışmalar hastalığın patofizyolojisinde serotonerjik sistemdeki anormalliklerin önemli olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Obsesif kompulsif bozukluk, genetik, otoimmünite, beyin görüntöleme, serotonin.

KLİNİK PSİKİYATRİ 2000;3:46-55

SUMMARY

Biology of Obsessive-Compulsive Disorder

In recent years, the number of investigations related to neurobiology of obsessive-compulsive disorder, which is formerly considered to have psychological aetiology, have increased and some important findings have been revealed. While functional and structural brain imaging studies have disclosed a dysfunction in the orbitofrontal-limbic-basal ganglia-thalamic circuit, neuropharmacologic studies have suggested that an abnormality of serotonergic system is important in the pathophysiology of the disorder.

Key Words: Obsessive-compulsive disorder, genetics, autoimmunity, brain imaging, serotonin.

GİRİŞ

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) önemli sosyal ve mesleki işlev bozukluklarına yol açan zorlayıcı, tekrarlayıcı düşünceler ve/veya davranışlarla (yani obsesyon ve kompulsiyonlarla) giden yaygın bir psikiyatrik bozukluktur. Bu bozukluk, tedavideki gelişmelerin hastalığın patofizyolojisini anlamada nasıl yardımcı olabildiğinin en iyi örneklerinden biridir.

Önceki yıllarda daha çok psikolojik etiyojijiye sahip bir hastalık olarak düşünölen OKB'nin nörobiyolojisi ile ilgili araştırmalar son yıllarda giderek artmış ve önemli bulgular ortaya konmuştur. Özellikle iki alanda yapılan çalışmalar ümit vericidir: 1- Beyin görüntöleme çalışmaları hastalıkta orbitofrontal-limbik-bazal gangliyon işlev bozukluğuna olduğunu desteklemektedir. 2- Nörofarmakolojik çalışmalar hastalığın patofizyolojisinde serotonerjik sistemdeki anormalliklerin önemli olduğunu düşündürmektedir.

OKB'nin etiyojijisinde biyolojik faktörlerin önemli olduğunu düşündürten bulguları şöyle sıralayabiliriz:

- Kafa travmasından sonra başlayan OKB vakaları (McKeon ve ark. 1984).
- OKB'li hastalarda kontrollerden daha fazla oranda ince nörolojik işaretlerin olması (Hollander ve ark. 1990).
- Beyin görüntöleme yöntemleri ile hastalıkta orbitofrontal-limbik-bazal gangliyon disfonksiyonu olduğunun ortaya konması (Saxena ve ark. 1998).

* Yrd. Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, KAYSERİ

- Nöropsikolojik testlerin de frontal lob disfonksiyonunu desteklemesi (Behar ve ark. 1984, Zohar ve ark. 1999).

- Özellikle erken yaşlarda başlayan OKB'de ailesel geçişin olması ve OKB ile Tourette bozukluğunun genetik ilişkisinin bulunması (Pauls ve ark. 1986, 1995, Bellodi ve ark. 1992).

- Serotonin geri alımını bloke eden ilaçların OKB'yi düzeltmesi ve dinamik uyarma-baskılama (challenge) testleri ile hastalıkta serotonin sisteminde değişiklikler olduğunun gösterilmesi (Zohar ve ark. 1987, 1988, Hollander ve ark. 1992).

- Bazı Sydenham koresi vakalarında OKB'nin görülmesi (Swedo ve ark. 1989a, Asbahr ve ark. 1998).

- Bunun dışında birçok bazal gangliyon hastalığıyla (von Economos ensefaliti, Parkinson, Huntington, Tourette, idiyopatik bazal gangliyon kalsifikasyonu gibi) OKB'nin birlikte görülmesi (Berthier ve ark. 1996).

- Singulotomi ve stereotaktik cerrahi gibi bazı cerrahi yöntemlerinin OKB'yi düzeltmesi (Jenike 1998, Baer ve ark. 1995).

Ancak yapılan bütün bu çalışmalara ve bulunan bulgulara rağmen OKB'nin biyolojik temeli halen bilinmeyen olarak devam etmektedir. Şimdi OKB'nin sebepleri ve patogenezi ile ilgili ortaya atılmış faktörleri gözden geçirelim.

GENETİK ÇALIŞMALAR

Bazı ikiz çalışmalarında OKB'nin tek yumurta ikizlerindeki konkordans oranının çift yumurta ikizlerindeki orandan fazla olduğu bildirilmiştir (monozigot ikizlerde %69, dizigot ikizlerde %0) (Carey ve Gottesman 1981). Ancak başka çalışmalarda genel olarak anksiyete bozukluklarının tek yumurta ikizlerindeki konkordans oranı çift yumurta ikizlerinininkinden yüksek bulunmuştur (Andrews ve ark. 1990). OKB ile ilgili olarak evlat edinilmiş çocuklarda yapılmış bir çalışma yoktur. Hastaların birinci dereceden akrabalarında da yukarıda bahsedilen ikiz çalışmalarına benzer biçimde OKB'den ziyade genel olarak anksiyete bozuklukları daha sık görülmektedir (McKeon ve Murray 1987, Black ve ark. 1992). Bazı yazarlar OKB hastalarının birinci dereceden akrabalarında DSM OKB tanısı yerine, daha geniş tanımlanmış obsesif-kompulsif özellikleri (eşik altı OKB) araştırdıklarında, akrabalarda bu tür özelliklerin nor-

mallere göre epeyce fazla görüldüğü sonucuna varmışlardır (OKB'lilerin akrabalarında %18.2, kontrol grubunun akrabalarında %3.9) (Pauls ve ark. 1995). Genetik faktörlerin daha çok erken başlangıçlı OKB'de önemli rol oynadığı öne sürülmüştür (Bellodi ve ark. 1992, Pauls ve ark. 1995). Aile çalışmalarında bulunan önemli bir bulgu da OKB ile Tourette bozukluğunun ilişkisidir (Leonard ve ark.1992, Pauls ve ark. 1986, 1995). Zaten bu iki bozukluk klinik olarak da bazı özellikleri paylaşmaktadır ve Tourette bozukluğu vakalarının 1/3-1/2'sinde OKB görülmektedir (Pauls ve ark. 1986, Pitman ve ark. 1987). Leonard ve arkadaşları (1992) OKB'li hastaların akrabalarında Tourette bozukluğu (%1.8) ve tik sıklığının (%14) yüksek olduğunu bildirmiştir. Pauls ve arkadaşları (1995) OKB'li 100 denekle yaptıkları geniş bir aile çalışmasında bazı OKB vakalarının ailesel ve tik bozuklukları ile ilişkili olduğu, bazı vakaların ailesel fakat tik bozuklukları ile ilişkili olmadığı, bazı vakaların ise ne ailesel ne de tik bozuklukları ile ilişkili olduğu sonucunu çıkarmışlardır. Yine bu çalışmada OKB'nin genetik ifadesinde yaş ve cinsiyetin de önemli olduğu bulunmuştur. OKB'li erkek deneklerde tiklerin daha fazla görüldüğü ve erken yaşlarda başlayan OKB'lilerin akrabalarında OKB ve tik bozukluğunun daha yüksek oranda olduğu görülmüştür.

Tüm bu çalışmalardan çıkarılabilecek sonuç, OKB'nin heterojen etiyolojiye sahip bir hastalık olduğu ve bir kısmının ailesel geçişli olabileceği, sporadik vakaların ise ailesel olandan farklı bir etiyolojiye sahip olabileceğidir.

ÇEVRESEL FAKTÖRLER

OKB'nin bir bazal gangliyon hastalığı olduğu düşünülen Tourette bozukluğu ile yakın ilişkisinin olması (Pauls ve ark. 1986, Pitman ve ark. 1987) hastalığın patogenezinde bazal gangliyonlardan şüphelenilmesine yol açmıştır. Ayrıca bazı çocuklarda yine bazal gangliyonları tutan ve akut romatizmal ateşin bir komplikasyonu olan Sydenham koresinde de obsesif kompulsif semptomların belirgin olması (Swedo ve ark. 1989a, Asbahr ve ark. 1998) bu görüşü desteklemektedir. Yine bazı çalışmalarda A grubu β hemolitik streptokok enfeksiyonunu takiben OKB ve Tourette bozukluğunun başladığı (Perlmutter ve ark. 1998, Swedo ve ark. 1998) ya da OKB'li bir grup çocukta, aynı tür enfeksiyonlardan sonra OKB semptomlarında ani, dramatik alevlenmeler olduğu bildirilmiştir (Leonard ve ark. 1993). Swedo ve arkadaşları bu bulgulardan yola çıkarak, OKB'nin eti-

yolojik faktörlerinden birisinin poststreptokokkal otoimmünite olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Swedo ve ark. 1994, 1997). D8/17 diye bilinen B-lenfosit antijenini belirleyen monoklonal antikörlerin akut romatizmal ateş gelişmesi için önemli bir risk faktörü ve karakter belirleyicisi (trait marker) olduğu bilinmektedir (Khanna 1989). Bu belirleyicinin hem Sydenham koreli çocuklarda, hem de PANDAS (Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection) denilen β hemolitik streptokok enfeksiyonlarına bağlı olarak tikler ve obsesif kompulsif semptomların ortaya çıktığı hastalıkları olan çocuklarda yüksek bulunması (Swedo ve ark. 1997, Murphy ve ark. 1997), D8/17 pozitifliğinin sadece romatizmal ateşe değil, aynı zamanda obsesyonlar ve tikler şeklinde kendini gösteren poststreptokokkal santral sinir sistemi sendromuna da yatkınlık oluşturabileceği kanısını doğurmaktadır. Ayrıca Sydenham koresinde (Husby ve ark. 1976) ve Tourette bozukluğunda (Singer ve ark. 1998) bazal gangliyonlara karşı antinöral antikörlerin bulunduğu öne sürülmüştür. Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, çocuklukta başlayan bazı OKB vakalarının etiolojisinde otoimmünitenin rol oynadığı, Sydenham koresi, Tourette bozukluğu ve çocuklukta başlayan OKB vakalarının bazal gangliyonlarla ilişkili benzer mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülebilir.

NÖROBİYOLOJİK TEORİLER

OKB'nin günümüzdeki nörobiyolojik kuramları anatomik model ve farmakolojik model olmak üzere ikiye ayrılarak incelenebilir. Anatomik model spesifik kortikolimbik - bazal gangliyon - talamik yolların önemini vurgularken, farmakolojik model serotonerjik sistemin rolü üzerinde durur.

1- OKB'nin Nöroanatomik Modeli:

Önceden bahsettiğimiz gibi, OKB'lilerin birçoğunda "nörolojik ince belirtilerin" olması, özellikle bazal gangliyonları tutan nörolojik hastalıklarla (Sydenham koresi, globus pallidusun bilateral nekrozu, Huntington, Gilles de la Tourette sendromu) OKB'nin birlikte görülmesi gibi bulgular, araştırmacıları hastalığın nörolojik temeliyle ilgili olarak özellikle striatumu araştırmaya yöneltmiştir. Zaten, serotonerjik nörotransmisyon da yine aynı bölgelerde, yani striatotalamokortikal iletimde önemli bir bileşendir ve olasılıkla bu yolla dopamin fonksiyonu üzerinde tonik inhibitör etkiyi oluşturur. Belki de spesifik sero-

tonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) iyileştirme özellikleri bu beyin bölgelerindeki modulatör etkilerine bağlıdır (Baxter 1990). Ayrıca bu teori orbitofrontal korteks ile striatum ve talamus gibi subkortikal yapıları birleştiren yolların kesilmesi, yani "stereotaksik lökotomi" ve "singulotomi" yöntemlerinin OKB'nin tedavisinde başarılı sonuçlar vermesini de açıklayabilir (Baer ve ark. 1995, Jenike 1998).

OKB'nin patofizyolojisinde orbitofrontal- limbik-bazal gangliyon disfonksiyonu olduğuna yönelik güçlü bulgular fonksiyonel görüntüleme çalışmalarından gelmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) bulguları ise çok tutarlı değildir.

a- Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları:

Hastalığın patofizyolojisini aydınlatılabilmek amacıyla üç farklı fonksiyonel görüntüleme çalışması yapılmıştır: 1- OKB'lileri normallerle karşılaştıran çalışmalar, 2- OKB'lileri tedavi öncesi ve sonrasında görüntüleyerek metabolik değişiklikleri kaydeden çalışmalar, 3- Hastaları dinlenme durumunda ve kognitif bir aktivasyon ödevi vererek semptomlarının provokasyonu sırasında görüntüleyen çalışmalar.

Tek foton emisyon tomografisi (SPECT) çalışmaları:

Machlin ve arkadaşları (1991) ilaçsız OKB'li hastalarda medial-frontal kortekste anlamlı kanlanma artışı bulduklarını fakat orbitofrontal korteks ya da bazal gangliyonlara ait bir anormallik tespit etmediklerini bildirmişlerdir. Rubin ve arkadaşları (1992) hem Xe133, hem de Tc 99m -HMPAO kullandıkları bir çalışmada OKB'li hastalarla kontroller arasında bölgesel beyin kan akımının (rCBF) farkı olmadığını, ancak hastalarda semptomların şiddeti ile rCBF değerleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bulmuşlardır. Fakat hasta grubunda orbitofrontal ve parietal kortekste Tc99m -HMPAO tutulumu fazla olup bilateral kaudat nükleusların başında ise azalmış tutulum görülmüştür. Klomipraminle tedaviden sonra kortikal bölgelerdeki fazla HMPAO tutulumu azalırken, kaudattaki düşüklüğün sürdüğü bildirilmiştir (Rubin ve ark. 1995).

Lucey ve arkadaşları (1997) OKB, panik bozukluk ve posttravmatik stres bozukluğu (PTSB) olan hastaları kontrollerle karşılaştıran çalışmalarında, OKB ve PTSB'lilerde sağ kaudat ve bilateral superior frontal kortekste kanlanma azalması tespit etmişler ve kau-

dat kan akımındaki azalmanın hem OKB, hem PTSD grubunda depresyonun şiddeti ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

OKB'de semptom provokasyonunun rCBF üzerindeki etkisini inceleyen iki SPECT çalışması vardır: Zohar ve arkadaşları (1989) kirlenme obsesyonları ve yıkama kompulsyonları olan deneklerde, imajiner uyarana yükleme (flooding) sırasında rCBF'nin arttığını, ancak in vivo karşılaştırma sırasında yüzeysel kortikal bölgelerin çoğunda kan akımının azaldığını bildirmişlerdir. Hollander ve arkadaşları (1995) OKB semptomlarını arttıran ve bir serotonin reseptör agonisti olan m-CPP (m-chlorophenylpiperazine) verdikleri hastalarda Xe133 ile rCBF ölçümü yapmışlar ve m-CPP ile semptomları kötüleşen hastalarda global kortikal kan akımının belirgin biçimde arttığını bulmuşlardır.

Sonuçta SPECT çalışmaları OKB'li hastalarda kortikal hiperperfüzyon ve bazal gangliyon perfüzyon anormallikleri olduğuna işaret etmektedir. Ancak, bazı çalışmalarda bulunan rCBF'de azalma bulgusu (Lucey ve ark. 1997) OKB'lilerde sıklıkla varolan depresyonla da ilişkili olabilir.

Positron emisyon tomografisi (PET) çalışmaları:

Genel olarak OKB'de yapılan PET çalışmaları üç bölgede aktivite artışı olduğunu ortaya koymuştur. Bu bölgeler orbitofrontal korteks (Baxter ve ark. 1988, Nordahl ve ark. 1989), striatumun major nükleuslarından biri olan kaudat (Baxter ve ark. 1988) ve singulat kortekstir (Swedo ve ark. 1989b, Perani ve ark. 1995). Swedo ve arkadaşları (1989b) ayrıca OKB şiddeti ile sağ orbitofrontal metabolizma arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Martinot ve arkadaşları (1990) ise yukarıdaki çalışmaların aksine bütün beyin bölgelerinde daha düşük metabolik oranlar bulmuşlardır.

Tedaviden önce ve sonra hastaları değerlendiren PET çalışmalarında ise gerek serotonin geri alım inhibitörleri ile (Baxter ve ark. 1992, Saxena ve ark. 1995, Perani ve ark. 1995), gerekse bilişsel-davranışçı terapi ile (Baxter ve ark. 1992, Schwartz ve ark. 1996) iyi yanıt alınan hastalarda kaudat, orbitofrontal korteks ve singulat kortekste tedavi öncesinde var olan hiperaktivitenin azaldığı tespit edilmiştir.

OKB semptomlarını provoke ederek yapılan PET çalışmalarında da genel olarak semptomatik durumda, dinlenme haline oranla yine sağ kaudat nükleus, singulat korteks, orbitofrontal korteks ve talamus gibi

yapılarda metabolizma ve kanlanma artışı olduğu bildirilmiştir (Rauch ve ark. 1994, McGuire ve ark. 1994). Breiter ve arkadaşları (1996) fonksiyonel MRI çalışmalarında OKB'lilerde semptom provokasyonu yapmışlar ve yine semptomlar alevlendiğinde bilateral orbitofrontal, lateral frontal, anterior singulat, kaudat, lentiküler nükleus ve amigdalada aktivite artışı bulmuşlardır.

Bütün bu fonksiyonel görüntüleme bulgularına karşın, OKB'de nörolojik bir sebep olduğunu kesin olarak ileri sürmek zordur. Artmış metabolik aktivite beyin görüntüleme teknikleri ile gösterilemeyen başka bölgelerindeki aktivite azalmasını kompanse ediyor olabilir. Gerçekten de, nörodejeneratif hastalıklardaki PET çalışmaları, nöropatolojik sürece katılmayan (yani sağlam olan) beyin bölgelerinde metabolizma artışı olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, aktivitesi artmış bölgelerin mutlaka disfonksiyonel olması gerekmez. Ayrıca, bu metabolizma artmış bölgeler anormal olsa bile, elimizdeki veriler bu bulgunun hastalıkla nedensel ilişkisinin kurulmasına yetmez. Sonuç olarak, PET ve SPECT bulgularının OKB'de orbitofrontal- limbik-bazal gangliyon döngüsündeki bir bozukluğa işaret ettiği, ancak hastalığın nörolojik nedeninin yerini kesin olarak belirlemediği söylenebilir (Insel ve Winslow 1992).

b- Yapısal beyin görüntüleme çalışmaları:

OKB'de yapısal beyin görüntüleme çalışmaları fonksiyonel çalışmalara göre daha az tutarlı bulgular ortaya koymuştur.

Bilgisayarlı tomografi (BT) çalışmaları:

OKB'de yapılan ilk BT çalışmasında (Insel ve ark. 1983) hasta ve kontroller arasında bir fark bulunmamıştır. Ancak daha sonra yapılan bazı çalışmalarda özellikle çocuklukta başlayan OKB'li hastalarda ventrikül hacmi artmış olarak bulunmuştur (Behar ve ark. 1984). Luxenberg ve arkadaşları (1988) yine çocuklukta başlayan OKB'li hastalarda BT'de kaudat nükleus hacminin azalmış olduğunu bildirmişlerdir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) çalışmaları:

Scarone ve arkadaşları (1992) OKB'de sağ kaudat nükleus başı büyüklüğünde artış bildirirken, Robinson ve arkadaşları (1995) bunun aksine daha küçük kaudat nükleus hacmi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Rosenberg ve arkadaşları (1997), tedavi almamış OKB'li çocuklarda azalmış putamen hacmi ve geniş 3. ventrikül olduğunu bulmuşlardır. Szeszko ve

arkadaşları (1999) OKB'lilerde bilateral orbitofrontal ve amigdala hacimlerinde azalma olduğunu bildirmişlerdir. OKB'lilerle kontroller arasında herhangi bir fark olmadığını bildiren MRI çalışmaları da vardır (Aylward ve ark. 1996).

Görüldüğü gibi, yapısal görüntüleme çalışmalarında da orbitofrontal korteks, kaudat nükleus ve amigdala ile ilişkili anormallikler bildirilmişse de sonuçlar o kadar tutarlı değildir.

OKB'lilerde yapılan kantitatif morfometrik MRI çalışmalarda, hastaların kontrollere göre daha düşük beyaz cevher hacmine, fakat daha fazla total neokortikal ve operküler hacme sahip oldukları bulunmuş ve bu hastalarda varolan nonverbal hafıza ve hatırlama (retrieval) bozukluğunun sağ frontal neokorteks hacmi ile ters orantılı olduğu ileri sürülmüştür (Jenike ve ark. 1996, Grachev ve ark. 1998). Serebral kortekste bu hacim artışının beyin gelişimi sırasında normalde olması gereken programlı hücre ölümündeki yetersizliğe bağlı olabileceği düşünülmüştür. Gelişen beyinde başlangıçta geçici olarak oluşmuş olan projeksiyonların birçoğunun sonradan budanması gerekir. Gebelik sırasında olan bir olay beyin bir bölgesinde lokalize hasar oluşturmuşsa, bu bölgedeki hasarı kompanse etmek için başka bir bölgede normalde budanması gereken projeksiyonlar budanmaz ve bu alanlar hiperaktif olarak kalır. Ancak aktivitesi fazla olan bu alanların, bir yandan hasarlı bölgeyi kompanse ederken, bir yandan da obsesif semptomlara neden olmaları olasıdır. OKB'nin cerrahi tedavilerinde belki de bu "aşırı aktif" yollara müdahale edildiği için hastalar düzeliyor olabilir. Yine, beyaz cevherdeki azalma doğumdan sonra 40'lı yaşlara kadar devam eden nöronların miyelinizasyonundaki bir defekte bağlı olabilir; bu da OKB'nin nörogelişimsel bir hastalık olduğu halde, neden semptomların geç ergenlik veya erken erişkinlikte başladığını açıklayabilir (Jenike ve ark. 1996).

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) çalışmaları:

Son yıllarda yapılan MRS çalışmaları da OKB'lilerin en azından bir kısmında bazal gangliyonlarda anormallik olduğu düşüncesini desteklemektedir (Ebert ve ark. 1997, Bartha ve ark. 1998). ¹H-manyetik rezonans spektroskopisi aminoasitler, myoinositol, kolin, kreatinin, glutamat ve N-asetil-aspartat (NAA) gibi bazı moleküllerin konsantrasyonlarını beyin dokusunda in vivo ölçilebilen bir tekniktir. Ebert ve

arkadaşları (1997) OKB'li hastaların sağ striatumunda, Bartha ve arkadaşları (1998) ise sol striatumunda NAA, düzeylerinin düşük olduğunu bildirmişlerdir. NAA; nöron kaybı, nöron hasarı veya doku azalmasının olduğu hastalıklarda azalan bir nöronal belirleyici olarak kabul edilmektedir (Birken ve Oldendorf 1989). Dolayısıyla, NAA azalması OKB'lilerde striatumda nöronal yoğunluğun azalmasının bir işareti olarak düşünülebilir.

Sonuç olarak, bütün beyin görüntüleme çalışmalarında aynı bulgular bulunmasa da, araştırmalar OKB'li hastalarda orbitofrontal korteks, anterior singulat korteks, striatum ve özellikle kaudat nükleus, talamus ve amigdala yapılarında bazı anormallikler olduğunu ortaya koymuştur. Fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmalarının çoğu, hastalığın şiddeti ile orantılı orbitofrontal korteks hiperaktivitesinin olduğunu ve bunun tedavi ile düzeldiğini göstermiştir. Bazal gangliyon anormalliklerinin olduğu OKB hastalarının daha çok çocukluk başlangıçlı veya Tourette gibi tik bozukluklarının olduğu ya da ailesel OKB'liler olduğu öne sürülmektedir (Saxena ve ark. 1998).

Bu bulgulardan yola çıkılarak OKB'nin nöroanatomi modeli oluşturulmaya çalışılmıştır. Orbitofrontal korteksin "parazit kontrol" (interference control) görevinin olduğu, orbitofrontal korteks hasarı olan hayvanların ilişkisiz uyarılarına göz ardı etmede daha başarısız oldukları, yine orbitofrontal korteks lezyonu olan bireylerin formel hafıza testlerinde dikkat çelici uyarılardan daha çok etkilendikleri, frontal epilepsileri olan bireylerin geçici kompulsif düşüncelerinin olduğu, nitekim OKB semptomları şiddetlendikçe orbitofrontal korteks aktivitesinin arttığı düşünülmüştür (Swedo ve ark. 1989b). Bu bölgenin kapsülotomi ile izole edilmesinin semptomları düzelttiği bulgularından yola çıkarak, OKB'de orbitofrontal bölge disfonksiyonunun temel patolojilerden birisi olduğunu ve bu yüzden bu bölgenin iç uyarılardan (dürtülerden) gelen parazitleri (dalıcı düşünce ve imgeler) bastıramadığını düşünenler olmuştur (Insel ve Winslow 1992).

Ama burada yine orbitofrontal bölge hiperaktivitesinin sebepten çok sonuç olabileceği, yani OKB'de orbitofrontal korteksin metabolizmasının, dalıcı dürtü ve düşünceleri bastırabilmek amacıyla artmış olabileceği ileri sürülebilir (Insel ve Winslow 1992). Ancak bazı yazarlar semptom oluşumunda bazal gangliyonların daha önemli olduğunu düşünmüşler, bazal gangliyonların ve talamusun duyu kapısı (sensory

gating) görevinin olduğunu, bazal gangliyonların bu önemsiz (irrelevant) uyarınları filtre etme, eleme veya Freud'un terminolojisi ile represe etme fonksiyonunda yetersizlik olduğunda korteksin daha çok girdiye (input) maruz kalacağı, bunun (normalde adaptif olan ve yaşamın sürdürülmesi için gereken) bazı rutin davranışların aşırı ve tekrarlayıcı biçimde ve mal-adaptif olarak ortaya çıkmasına sebep olduğunu öne sürmüşlerdir. Yani içten ve dıştan gelen, normalde orbitofrontal korteks-bazal gangliyonlar-talamus döngüsü tarafından elimine edilmesi gereken "önemsiz" parazit uyarınlara, yetersiz çalışan döngü nedeniyle elenemediği için kortekse sanki önemli (veya hayati) uyarınlarmış gibi iletilmekte ve tekrarlayan düşünceler ve davranışlara neden olmaktadır (Baxter ve ark. 1991).

2- OKB'nin Farmakolojik (veya biyokimyasal) Modeli:

Serotonerjik nöronlar vertebralılarda nöronal şebekede bütünleyici bir işlev görürler. Yani ayrı bir duyuşsal, motor veya otonomik fonksiyonları yoktur, ancak koordine edici ve düzenleyici bir rol oynarlar. Serotonerjik nöronlar cevap verme latansını (yani impulsiviteyi) düzeltirler, duygudurum ve özsaygıyı dengede tutarlar, sosyal davranışı kolaylaştırırlar ve uygunsuz agresyonu bastırırlar. Ön beyindeki serotonerjik aktivitenin azalması; artmış irritabilite, labil duygudurum, stresle başa çıkma yetisinde azalma, heyecan arama-risk alma davranışı ve kendine ve dışarıya yönelik agresyonla birlikte (Baumgarten ve Grozdanovic 1998).

OKB'de serotoninin rolünün olduğu teorisi, serotoninin geri alımını daha çok inhibe eden antidepresanların belirgin antiobsesyonel etkinliklerinin görülmesiyle ortaya atılmıştır (Lopez-Ibor 1988). Gerçekten de klomipramin ve fluoksetinin yalnızca noradrenalinin geri alımını bloke eden desipramin ile yapılan karşılaştırmalarında, desipraminin etkisi plasebodan farksız bulunmuş ve anti-OKB etki için serotoninin transportunun inhibisyonunun gerekli olduğu anlaşılmıştır (Leonard ve ark. 1989, Greist ve ark. 1995). Ancak bu bulgu OKB'de serotonin aktivitesinin azalmış olduğunu göstermediği gibi (örneğin, iltihabi hastalıklarda steroidlerin iyi gelmesi, hastalıkta kortikosteroidlerin azalmış olduğunu göstermez), OKB'de serotoninin direkt nedensel ilişkisine dair elimizde yeterli veri de yoktur (Delgado ve Moreno 1998).

OKB'de santral serotonerjik sistemin anormal olup

olmadığını anlamak için değişik tekniklerin kullanıldığı çalışmalar yapılmıştır. Ancak sonuçların tutarlı olduğunu söylemek zordur:

Periferik serotonin işaretleyicileri çalışmaları:

OKB'de kan serotonin düzeyleri normal bulunurken, platelet serotonin gerilim ve platelet [3H]imipramin ve [3H]paroksetin bağlanma çalışmalarında açık bir sonuca ulaşılammıştır (Flament ve ark. 1987, Moret ve Briley 1991).

BOS (beyin omurilik sıvısı) çalışmaları:

OKB'de BOS'ta serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) ölçülmüş, Thoren ve arkadaşları (1980) farklı bulmazken, Insel ve arkadaşları (1985) kontrollerinkinden yüksek bulmuştur. Ayrıca klomipramin tedavisi sırasında, OKB semptomlarının azalmasıyla birlikte BOS 5-HIAA düzeylerinde de paralel bir azalmanın olduğu bildirilmiştir (Altemus ve ark. 1992, Thoren ve ark. 1980).

Farmakolojik uyarma-baskılama (challenge) çalışmaları:

OKB'nin nörokimyasını aydınlatılabilmek amacıyla serotonin reseptörlerini uyaran veya bloke eden ajanlar verilerek dinamik çalışmalar yapılmıştır. Oral yoldan selektif olmayan serotonin agonisti m-CPP verildiğinde OKB semptomlarının alevlendiği (Zohar ve ark. 1987, Hollander ve ark. 1992), bu alevlenmenin klomipramin gibi serotonin geri alım inhibitörleri tarafından önlediği (Zohar ve ark. 1988) gösterilmiştir. Bunun dışında m-CPP'ye kör prolaktin cevabı (Hollander ve ark. 1992), bir başka serotonin reseptör agonisti MK-212'ye kör kortizol cevabı (Bastani ve ark. 1990) bildirilmiştir. Fenfluramin verilerek prolaktin ve kortizol cevaplarına bakılmış, kontrollerden farklı bulmayanlar olduğu gibi (Hollander ve ark. 1992), azalmış bulanlar (Lucey ve ark. 1992) veya artmış bulanlar (Fineberg ve ark. 1997) da olmuştur.

Sonuç olarak, serotonin reseptörlerini uyaran ya da baskılayan ajanlarla nöroendokrin ve davranışsal cevap kalıpları çok tutarlı bulgular ortaya koymamıştır ve OKB'de serotoninin primer bir patogenetik rolü olduğu düşüncesini desteklememektedir. Ayrıca SSRI'lara OKB'lilerin ortalama cevap verme oranlarının %50 civarında olması (yani depresyondakinden daha düşük olması) (Greist ve ark. 1995), triptofan kısıtlamasının tedavi edilmiş depresyonlu hastalarda depresyonun yeniden ortaya çıkmasına

sebeplendirir (Delgado ve ark. 1991), OKB'de böyle bir geri dönüşün olmaması (Barr ve ark. 1994), doz-etki ve zaman-etki ilişkisinin depresyon ve OKB'de farklı olması, yani depresyonda etkinin başlaması için 8-14 günlük bir latans süresinin geçmesi gerekirken, OKB'de böyle bir latans olmadan zaman içinde tedrici bir düzelmenin olması ve daha yüksek SSRI dozlarına ihtiyaç duyulması (Greist ve Jefferson 1998) ve depresyon ile OKB arasında challenge testlerindeki nöroendokrin cevaplardaki farklılıklar, OKB'de serotoninin depresyondan farklı bir biçimde işe karıştığını, yine SSRI'ların rolünün depresyonda ve OKB'de aynı olmadığını ortaya koymaktadır.

Özetle, OKB'de serotoninin rolü çok karmaşıktır ve basitçe serotonerjik sistemin hipoaktivitesi veya hiperaktivitesinden söz etmek imkansızdır. Ayrıca serotonerjik disregülasyon, tek başına OKB'nin tüm nörokimyasını açıklamaya yetmemektedir. Serotonerjik sistemin diğer disfonksiyonel nörotransmitter sistemlerini module etmesi veya kompanse etmesi de olasıdır. Örneğin OKB'de dopaminerjik disregülasyonun da olduğu öne sürülmüş; OKB-Tourette bozukluğu birlikteliği, dopamin bloke edici ajanların OKB'nin tedavisinde SSRI'lara yardımcı olarak kullanılabilmesi, amfetamin gibi dopamini artıran uyarıcıların OKB'dekine benzer karmaşık, tekrarlayıcı davranışlar oluşturmaları gibi bulgular bu hipoteze destek olarak alınmıştır (Tibbo ve Warneke 1999, Stahl 1997).

Buradan yola çıkılarak OKB'de "serotonin-dopamin

hipotezi" ortaya atılmıştır. Bu hipoteze göre, OKB'nin en azından bazı formlarında serotonin-dopamin dengesi bozulmuştur. Striatum ve korteksteki dopaminerjik nöronlar üzerinde bulunan postsinaptik 5-HT₂ reseptörlerinin serotonerjik nöronlarca uyarılması dopamin düzeylerinin azalmasına neden olur. Dolayısıyla, serotonin düzeylerini arttıran ajanlar (serotonerjik agonistler, serotonin prekürsörleri ve SSRI'lar gibi) dopamin sistemi üzerindeki inhibisyonu arttırırlar; aksine 5-HT_{1A} agonistleri ve 5-HT₂ antagonistleri serotonin düzeyini düşürerek, dopamin sistemi üzerindeki inhibisyonu azaltırlar. Bundan dolayı, OKB'lilerin bir kısmında, örneğin Tourette bozukluğunda serotonin eksikliğinin bazal gangliyonlarda dopamin artışına neden olabileceği, dolayısıyla hem tiklerin hem de obsesyonların çıkacağı öne sürülmektedir (Tibbo ve Warneke 1999, Stahl 1997).

SONUÇ

OKB'de orbitofrontal-limbik-bazal gangliyon-talamik halkanın disfonksiyonel olduğu ve serotonerjik sistemin ve belki dopamin gibi başka nörotransmitter ve nöropeptidlerin bu disfonksiyonda rol oynadıkları düşünülmektedir. Ancak, hastalığın nöroanatomi modelini ve biyokimyasal modeli arasında henüz sağlam bağlantılar kurulamamıştır. OKB'nin biyolojisini anlamada fonksiyonel nöroanatomi modelindeki anormallikler ile beynin nörokimyasındaki değişiklikler arasındaki bağlantıları ve patofizyolojik olarak farklı alt grupların olup olmadığını araştırarak çalışmalar faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Altemus M, Pigot T, Kalogeras KT ve ark. (1992) Abnormalities in the regulation of vasopressin and corticotropin releasing factor secretion in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 49:9-20.
- Andrews G, Stewart G, Morris-Yates A ve ark. (1990) Evidence for a general neurotic syndrome. *Br J Psychiatry*, 157:6-12.
- Ashbar FR, Negrao AB, Gentil V ve ark. (1998) Obsessive-compulsive and related symptoms in children and adolescents with rheumatic fever with and without chorea: a prospective 6-month study. *Am J Psychiatry*, 155:1122-1124.
- Aylward EH, Harris GH, Hoehn-Saric R ve ark. (1996) Normal caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder assessed by quantitative neuroimaging. *Arch Gen Psychiatry*, 53:577-584.
- Baer L, Rauch SL, Ballantine HT ve ark. (1995) Cingulotomy for intractable obsessive-compulsive disorder: prospective long-term follow-up of 18 patients. *Arch Gen Psychiatry*, 52:384-392.
- Barr LC, Goodman WK, McDougle CJ ve ark. (1994) Tryptophan depletion in patients with obsessive-compulsive disorder who respond to serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiatry*, 51:309-317.
- Bartha R, Stein MB, Williamson PC ve ark. (1998) A short echo 1H spectroscopy and volumetric MRI study of the corpus striatum in patients with obsessive-compulsive disorder and comparison subjects. *Am J Psychiatry*, 155:1584-1591.
- Bastani B, Nash JF, Meltzer HY (1990) Prolactin and cortisol responses to MK-212, a serotonin agonist, in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 47:833-839.
- Baumgarten HG, Grozdanovic Z (1998) Role of serotonin in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*, 173(Suppl 35):13-20.
- Baxter LR (1990) Brain imaging as a tool in establishing a theory of brain pathology in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*, 51(Suppl):22-25.

- Baxter LR, Schwartz JM, Bergman KS ve ark. (1992) Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behaviour therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 49:681-689.
- Baxter LR, Schwartz JM, Guze BH (1991) Brain imaging: toward a neuroanatomy of OCD. *The Psychobiology of Obsessive-Compulsive Disorder*, Y Zohar, TR Insel, S Rasmussen (Ed), New York, Springer-Verlag, s.101-125.
- Baxter LR, Schwartz JM, Mazziotta JC ve ark. (1988) Cerebral glucose metabolic rates in non-depressed obsessive-compulsives. *Am J Psychiatry*, 145:1560-1563.
- Behar D, Rapoport JL, Berg CJ ve ark. (1984) Computerized tomography and neuropsychological test measures in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 141: 363-369.
- Bellodi L, Sciuto G, Diaferia G ve ark. (1992) Psychiatric disorders in the families of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, 42:111-120.
- Berthier ML, Kulisevsky J, Gironell A ve ark. (1996) Obsessive-compulsive disorder associated with brain lesions: clinical phenomenology, cognitive function, and anatomic correlates. *Neurology*, 47:353-361.
- Birken D, Oldendorf WH (1989) NAA: a literature review of a compound prominent in ¹H NMR spectroscopic studies of brain. *Neurosci Biobehav Rev*, 13:23-31.
- Black DW, Noyes R, Goldstein RB ve ark. (1992) A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 49: 362-368.
- Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK ve ark. (1996) Functioning magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 53:595-606.
- Carey G, Gottesman II (1981) Twin and Family Studies of Anxiety, Phobic, and Obsessive Disorders. *Anxiety: New Research and Changing Concepts*, DF Klein, J Rabkin (Ed), New York, Raven, s.117-136.
- Delgado PL, Moreno FA (1998) Different roles for serotonin in anti-obsessional drug action and the pathophysiology of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*, 173 (Suppl 35): 21-25.
- Delgado PL, Price LH, Miller HM ve ark. (1991) Rapid serotonin depletion as a provocative challenge test for patients with major depression: relevance to antidepressant action and the neurobiology of depression. *Psychopharmacol Bull*, 27: 321-330.
- Ebert D, Speck O, König A ve ark. (1997) H-magnetic resonance spectroscopy in obsessive-compulsive disorder: evidence for neuronal loss in the cingulate gyrus and the right striatum. *Psychiatry Res: Neuroimaging*, 74:173-176.
- Fineberg NA, Roberts A, Montgomery SA ve ark. (1997) Brain 5-HT function in obsessive-compulsive disorder: prolactin responses to d-fenfluramine. *Br J Psychiatry*, 171:280-282.
- Flament MF, Rapoport JL, Murphy DL ve ark. (1987) Biochemical changes during clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 44: 219-225.
- Grachev ID, Breiter HC, Rauch SL ve ark. (1998) Structural abnormalities of frontal neocortex in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 55:181-182.
- Greist JH, Jefferson JW (1998) Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*, 173(Suppl 35):64-70.
- Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA ve ark. (1995) Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 52:53-60.
- Hollander E, DeCaria CM, Nitsescu A ve ark. (1992) Serotonergic function in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 49:21-28.
- Hollander E, Prohovnik I, Stein DJ (1995) Increased cerebral blood flow during m-CPP exacerbation of obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 7:485-490.
- Hollander E, Schiffman E, Cohen B ve ark. (1990) Signs of central nervous system dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 47: 27-32.
- Husby G, Van de Rijn I, Zabriskie JB ve ark. (1976) Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J Exp Med*, 144: 1094-1110.
- Insel TR, Donnelly EF, Lalakea ML ve ark. (1983) Neurological and neuropsychological studies of patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 18:741-751.
- Insel TR, Mueller EA, Alterman I ve ark. (1985) Obsessive-compulsive disorder and serotonin: is there a connection? *Biol Psychiatry*, 20:1174-1185.
- Insel TR, Winslow JT (1992) Neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 15:813-824.
- Jenike MA (1998) Neurosurgical treatment of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*, 173(Suppl 35):79-90.
- Jenike MA, Breiter HC, Baer L ve ark. (1996) Cerebral structural abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a quantitative morphometric magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 53:625-632.
- Khanna AK (1989) Presence of a non-HLA B cell antigen in rheumatic fever patients and their families as defined by a monoclonal antibody. *J Clin Invest*, 83:1710-1716.
- Leonard HL, Lenane MC, Swedo SE ve ark. (1992) Tics and Tourette's disorder: a 2-to 7-year follow-up of 54 obsessive-compulsive children. *Am J Psychiatry*, 149:1244-1251.
- Leonard HL, Swedo SE, Lenane MC ve ark. (1993) A 2-to 7-year follow-up study of 54 obsessive-compulsive children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry*, 50:429-439.
- Leonard HL, Swedo SE, Rapoport JL ve ark. (1989) Treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine and desipramine in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry*, 46:1088-1092.
- Lopez-Ibor JJ Jr (1988) The involvement of serotonin in psychiatric disorders and behaviour. *Br J Psychiatry*, 153(Suppl 3): 26-39.

- Lucey JV, Costa DC, Adshead G ve ark. (1997) Brain blood flow in anxiety disorders. OCD, panic disorder with agoraphobia, and post-traumatic stress disorder on 99mTc HMPAO single photon emission tomography (SPECT). *Br J Psychiatry*, 171: 346-350.
- Lucey JV, O'Keane V, Butcher G ve ark. (1992) Cortisol and prolactin responses to d-fenfluramine in non-depressed with obsessive-compulsive disorder: a comparison with depressed and healthy controls. *Br J Psychiatry*, 161:517-521.
- Luxenberg JS, Swedo SE, Flament MF ve ark. (1988) Neuroanatomical abnormalities in obsessive-compulsive disorder determined with quantitative x-ray computed tomography. *Am J Psychiatry*, 145:1089-1093.
- Machlin SR, Harris GJ, Pearlson GD ve ark. (1991) Elevated medial-frontal cortical blood flow in obsessive-compulsive patients: a SPECT study. *Am J Psychiatry*, 148:1240-1242.
- Martinot JL, Allilaire JF, Mazoyer BM ve ark. (1990) Obsessive-compulsive disorder: a clinical, neuropsychological and positron emission tomography study. *Acta Psychiatr Scand*, 82: 233-242.
- McGuire PK, Bench CJ, Frith CD ve ark. (1994) Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *Br J Psychiatry*, 164:459-468.
- McKeon J, McGuffin P, Robinson P (1984) Obsessive-compulsive neurosis following head injury: a report of four cases. *Br J Psychiatry*, 144:190-192.
- McKeon P, Murray M (1987) Familial aspects of obsessive-compulsive neurosis. *Br J Psychiatry*, 151:528-534.
- Moret C, Briley M (1991) Platelet 3H-paroxetine binding to the serotonin transporter is insensitive to changes in central serotonergic innervation in the rat. *Psychiatry Res*, 38:97-104.
- Murphy TK, Goodman WK, Fudge MW ve ark. (1997) B lymphocyte antigen d8/17: a peripheral marker for childhood-onset obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry*, 154:402-407.
- Nordahl TE, Benkelfat C, Semple WE ve ark. (1989) Cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2:23-28.
- Pauls DL, Alsobrook JP, Goodman W ve ark. (1995) A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 152: 76-84.
- Pauls DL, Towbin KE, Leckman JF ve ark. (1986) Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder: evidence supporting a genetic relationship. *Arch Gen Psychiatry*, 43: 1180-1182.
- Perani D, Colombo C, Bressi S ve ark. (1995) [18F] FDG PET study in obsessive-compulsive disorder: a clinical/metabolic correlation study after treatment. *Br J Psychiatry*, 166:244-250.
- Perlmutter SJ, Garvey MA, Castellanos X ve ark. (1998) A case of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *Am J Psychiatry*, 155:1592-1598.
- Pitman RK, Green RC, Jenike MA ve ark. (1987) Clinical comparison of Tourette's disorder and obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 144:1166-1171.
- 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.
- Robinson D, Wu H, Munne RA ve ark. (1995) Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 52:393-398.
- Rosenberg DR, Keshavan MS, O'Hearn KM ve ark. (1997) Frontostriatal measurement in treatment-naive children with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 54:824-830.
- Rubin RT, Ananth J, Villanueva-Meyer J ve ark. (1995) Regional Xenon 133 cerebral blood flow and cerebral technetium HMPAO uptake in patients with obsessive-compulsive disorder before and after treatment. *Biol Psychiatry*, 38:429-437.
- Rubin RT, Villanueva-Meyer J, Ananth J ve ark. (1992) Regional Xenon 133 cerebral blood flow and cerebral technetium 99m HMPAO uptake in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder and matched normal control subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 49:695-702.
- Saxena S, Brody AL, Colgan ME ve ark. (1995) Cerebral metabolic changes with successful paroxetine treatment of obsessive-compulsive disorder versus unipolar depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 7:422.
- Saxena S, Brody AL, Schwartz JM ve ark. (1998) Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*, 173 (Suppl 35):26-37.
- Scarone S, Colombo C, Livian S ve ark. (1992) Increased right caudate nucleus size in obsessive-compulsive disorder: detection with magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res*, 45: 115-121.
- Schwartz JM, Stoessel PW, Baxter LR ve ark. (1996) Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 53:109-113.
- Singer HS, Giuliano JD, Hansen BH ve ark. (1998) Antibodies against human putamen in children with Tourette syndrome. *Neurology*, 50:1618-1624.
- Stahl SM (1997) *Essential Psychopharmacology*. New York, Cambridge University Press, s.218-222.
- Swedo SE, Leonard HL, Garvey M ve ark. (1998) Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*, 155:264-271.
- Swedo SE, Leonard HL, Kiessling LS (1994) Speculations on antineuronal antibody-mediated neuropsychiatric disorders of childhood. *Pediatrics*, 93:323-326.
- Swedo SE, Leonard HL, Mittleman BB ve ark. (1997) Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever. *Am J Psychiatry*, 154:110-112.
- Swedo SE, Rapoport JL, Cheslow DL ve ark. (1989a) Increased incidence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. *Am J Psychiatry*, 146:246-249.

Swedo SE, Shapiro MG, Grady CL ve ark. (1989b) Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry, 46:518-523.

Szeszko PR, Robinson D, Alvir JM ve ark. (1999) Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry, 56:913-919.

Thoren P, Asberg M, Bertilsson L ve ark. (1980) Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder, II: biochemical aspects. Arch Gen Psychiatry, 37:1289-1294.

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

Zohar J, Hermesh H, Weizman A ve ark. (1999) Orbitofrontal cortex dysfunction in obsessive-compulsive disorder? I.

Alternation learning in obsessive-compulsive disorder: male-female comparisons. Europ Neuropsychopharmacol, 9:407-413.

Zohar J, Insel TR, Berman KF ve ark. (1989) Anxiety and cerebral blood flow during behavioral challenge: dissociation of central from peripheral and subjective measures. Arch Gen Psychiatry, 46:505-510.

Zohar J, Insel TR, Zohar-Kadouch RC ve ark. (1988) Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder: effects of chronic clomipramine treatment. Arch Gen Psychiatry, 45:167-172.

Zohar J, Mueller EA, Insel TR ve ark. (1987) Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder: comparison of patients and healthy controls. Arch Gen Psychiatry, 44:946-951.

KLİNİK PSİKIYATRİ DERGİSİ

2000 yılı abone ücreti:

9 000 000 TL

Abone olmak için:

'izgi Tıp Yayınları'nın 1002456 nolu posta hesabına gerekli ücretin yatırılması yeterlidir.

Koza sokak. No: 61/3 Gaziosmanpaşa - Ankara
Tel: 0312 439 65 19 - Faks: 0312 439 65 87 - e-mail: klinisk@cizgitip.com.tr