

# ***Na stičišču med shizofrenijo in obsesivno- kompulzivno motnjo***

***At the junction of schizophrenia  
and obsessive-compulsive disorder***

---

**Mateja Matvoz Kos<sup>1</sup>**

**Marko Pišljari<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Psihiatrična bolnišnica Idrija, Pot sv. Antona 49, 5280 Idrija

Korespondenca:

Mateja Matvoz Kos, dr.med., spec. psihatrije  
Psihiatrična bolnišnica Idrija, Pot sv. Antona 49, 5280 Idrija  
e-naslov: [mateja.matvoz.kos@pb-idrija.si](mailto:mateja.matvoz.kos@pb-idrija.si)

---

## Izveček

Sopojavnost obsesivno-kompulzivne in psihotične simptomatike je glede na epidemiološke podatke pogost pojav, in sicer pri 25 % bolnikov s shizofrenijo v določenem obdobju bolezni pride do nastanka obsesivno-kompulzivnih simptomov (dalje OKS). Težavo pri obravnavi tovrstne komorbidnosti lahko predstavlja že samo prepoznavanje in razločevanje OKS od simptomov shizofrenije. Znano je, da je prekrivanje obeh kliničnih slik povezano s slabšim potekom bolezni, večjo stopnjo pozitivne in negativne psihotične simptomatike, pogostejšim sopojavljanjem drugih duševnih motenj in suicidalnih poskusov.

## Ključne besede:

Shizo-obsesivna motnja, shizo-obsesivna shizofrenija, shizofrenija, obsesivno-kompulzivna motnja  
Schizo-obsessive disorder, schizo-obsessive schizophrenia, schizophrenia, obsessive-compulsive disorder

## Uvod

Sopojavljanje simptomatike shizofrenije in obsesivno-kompulzivne motnje (dalje OKM) pri bolnikih je glede na epidemiološke podatke in vsakodnevno klinično prakso pogosto. Razmejevanje med simptomi obeh sindromov lahko predstavlja izziv, nezadostno prepoznavanje simptomov pa vodi v neuspešnost pri zdravljenju in večjo oškodovanost bolnikov. Predstavitev oblik sopojavljanja simptomov obeh motenj služi lažji klinični orientaciji pri obravnavi teh bolnikov, kljub pomanjkanju natančnih diagnostičnih meril in fenomenološkemu prekriivanju simptomov. V nastanek kombinirane motnje je vpletenih več patofizioloških mehanizmov, ki se med seboj dopolnjujejo. Povsem jasnih smernic za zdravljenje tega širokega spektra bolnikov je malo, slonijo zlasti na opisih posameznih primerov, serij primerov in manjšem številu raziskav.

Trenutno sopojavnost obeh entitet še nima pravega mesta v sodobnih klasifikacijah duševnih motenj, avtorji pa v svojih delih zagovarjajo različne hipoteze: da gre za komorbidnost shizofrenije in OKM; da med obema motnjama obstaja spekter od ene do druge; ali da gre za posebni, t.i. shizo-obsesivni podtip shizofrenije. V članku je tako izraz »kombinirana motnja« uporabljen enakovredno s »komorbidna motnja« in »shizo-obsesivna motnja«, razen kjer je iz konteksta besedila razvidno drugače.

## Epidemiološki podatki

Schirmbeck in Zink v svojem pregledu literature navajata, da imajo bolniki s shizofrenijo življenjsko tveganje za nastanek OKS v približno 25 %, kar 12,1 %

Različne raziskave na tem področju kažejo na vpletenost genetskih mehanizmov pri nastanku komorbidnosti, vlogo nevrofizioloških zank in neurotransmiterskih sistemov, ter opozarjajo na pomembnost sekundarno nastale OKS pri bolnikih s shizofrenijo ob terapiji z atipičnimi antipsihotiki. Poskusi izpeljave algoritmov diagnosticiranja in zdravljenja teh bolnikov naj bi bili klinikom v pomoč pri vsakodnevni praksi, vsekakor pa se kaže potreba po novih odgovorih o mestu shizo-obsesivne motnje v trenutno veljavnih klasifikacijah duševnih motenj, novih diagnostičnih orodjih za njeno prepoznavanje in jasnih smernicah zdravljenja.

pa jih dosega kriterije za OKM, ob čemer se med drugimi naslanjata tudi na nekatere večje metaanalize (1, 2, 3). V stanju visokega tveganja za nastanek psihoze (ARMS, at risk mental state) navaja OKS 12,1 % bolnikov, 5,2 % bolnikov pa izpolnjuje kriterije za OKM (3). Pri bolnikih s prvo epizodo psihoze je pojavnost OKS in OKM še nekoliko višja (17,1 % in 7,3 % bolnikov) (3). Druge raziskave ugotavljajo še višjo pojavnost OKS oziroma OKM pri bolnikih z izpolnjenimi kriteriji visokega tveganja za psihozo (ultra-high risk, UHR), do 20,7 % (4, 5). Več je raziskav, ki proučujejo komorbidnost OKS pri že postavljeni diagnozi shizofrenije in kasneje v poteku bolezni; pomembna podskupina bolnikov pa razvije OKS po uvedbi zdravljenja z atipičnimi antipsihotiki (dalje AAP), kar nakazuje vpletenost farmakodinamskih mehanizmov (3). OKS/OKM lahko ostane pri bolnikih tudi v remisiji psihotične motnje, po eni od raziskav je bilo takih bolnikov kar 32,4 %, zaradi česar je potrebno iskanje tovrstne simptomatike tudi v tem obdobju (6). Metaanaliza, ki je zajela 43 študij oziroma skupno 3987 bolnikov s shizofrenijo, je pokazala pojavljanje OKM pri 13,6 %, pojavljanje OKS pa pri 30,3 % bolnikov (7). Večja pojavnost OKS pri sorojcih bolnikov s shizofrenijo lahko kaže na skupni genetski dejavnik, in sicer znaša prevalenca OKS pri bolnikih s shizofrenijo 23,4 %, pri njihovih sorojcih 7,8 % in pri zdravih kontrolah 4,9 % (8). Incidenca sekundarne OKS ob terapiji z AAP pri bolnikih s shizofrenijo se glede na različne študije razlikuje, in znaša tudi do 86,3 % (9, 10). Klinično pomembna sekundarna OKM se po eni od raziskav pojavlja v 15 % (9).

## Klinična slika kombinirane motnje

### Ločitev med simptomatiko shizofrenije in obsesivno-kompulzivno simptomatiko

Ločitev med simptomatiko shizofrenije in OKS je včasih težka in predstavlja diagnostični izziv (3, 11). Ena od glavnih ločnic je razmejitev med obsesijami in blodnjami, ki oboje sodijo med motnje mišljenja, vendar so v osnovi različne tako glede na njihovo vsebino kot strukturo (11). V nasprotju z blodnjami načeloma bolniki z OKS ohranjajo uvid v absurdnost in izvor svojih obsesij in kompulzij ter jih prepoznavajo kot pretirane, nerealne in se jim skušajo upreti; poenostavljeno rečeno je vsebina obsesij egodistona (3, 11, 12). Dodatno težavo pri ločevanju med obsesijami in blodnjami predstavlja uvedba specifikatorjev za OKM v DSM IV in DSM V, in sicer »s slabim uvidom« in »z odsotnim uvidom/blodnjavimi prepričanji« (13, 14). Za t. i. »OKM brez uvida« so značilne obsesije, po obliki bolj podobne prevalentnim idejam, ali celo blodnjave utemeljitve izvajanja kompulzij (13, 11, 12). Ena od teorij navaja, da je del skupine bolnikov z OKM s *slabim uvidom* dejansko nadaljevanje spektra shizofrenih motenj s sočasno osebnostno patologijo (zlasti shizotipsko osebnostno motnjo) in z na zdravljenje rezistentnimi prepričanji ter slabšo prognozo OKM (12). V primerih, ko so psihotični simptomi bolj izraženi (ko se npr. *primarna OKM pojavlja sočasno s*

*psihotično motnjo*), lahko bolniki izvajajo kompulzije celo kot odziv na blodnje (11). Obratno pa se lahko shizofrenija pojavlja s posameznimi obsesivno-kompulzivnimi elementi (kot polno razvita OKM ali podprazna OKS), kar so različni avtorji poimenovali *shizo-obsesivna motnja* (11, 15). Določene raziskave sicer ne podpirajo trditev, da bi se obsesije lahko transformirale v blodnje ali da bi bile obsesije povezane z ali celo nastale iz intruzivnih blodnej (16).

Nekoliko natančnejše razločevanje med *obsesijami/kompulzijami* in *blodnjami/blodnjavimi ponavljajočimi se vedenji* iz fenomenološke perspektive, kot ga je zarisal *Oulis s kolegi*, je predstavljeno v tabeli 1 (17).

Schirmbeck in Zink predlagata naslednje kriterije za razločevanje OKS pri bolnikih s shizofrenijo (3):

- **Kriterij uvida:** Bolniki z OKM imajo običajno tri značilnosti simptomov: obsesije, impulzivne simptome in kompulzije pripisujejo svojemu lastnemu razmišljanju, z uvidom opisujejo njihovo nerazumnost in izkazujejo določeno stopnjo upiranja proti njim. Prvi dve lastnosti jih ločujeta od blodnej in halucinacij. Ruminacij ali stereotipnih egodistonih kognicij, direktno povezanih z vsebino psihotičnega razmišljanja, ne smemo označiti za obsesije.
- **OKS, ki ni povezana samo s psihotično vsebino:** čiščenje in preverjanje lahko diagnosticiramo kot kompulzije samo v primeru, da ju spremljajo tipične obsesije, in ne če so prisotne sočasne blodnje

Klinične značilnosti	Obsesije/kompulzije	Blodnje/blodnjava ponavljajoča se vedenja
Izvor in občutek za lastništvo misli	Notranji izvor, lastne misli	Notranji izvor, lastne misli (razen fenomenov pasivnosti - vstavljanja misli)
Prepričanje	Odsotno, čeprav je osebo strah, da bi se uresničile	Popolno
Konzistentnost z lastnimi prepričanji	Nekonzistentno	Integrirano v prepričanja osebe
Zavedanje neustreznosti	Prepoznana kot pretirana, nerazumna	Prepoznana kot upravičena ali celo samoumevna
Zavedanje njihove simptomatske narave	Zelo močno ali vsaj srednje močno	Praktično odsotno
Upiranje	Zelo močno, a neučinkovito	Brez
Emocionalni učinek	Povzročajo hud distres/anksioznost kot skupni učinek intruzivnosti obsesij in dvomov, da bi se njihove vsebine uresničile, skupaj z neučinkovitim upiranjem vsebinam	Možen distres/anksioznost zaradi prepričanja o grozečih nevarnostih
Namen ponavljajočih se vedenj	Začasna nevtralizacija intruzivnih misli, podob, impulzov	Uskladitev vedenj z blodnjavimi prepričanji
Zavedanje njihove neustreznosti	Prepoznane kot neustrezne, pretirane, nerazumske	Prepoznane kot primerne, razumljive, utemeljene glede na blodnjava prepričanja
Zavedanje njihove simptomatske narave	Močno	Praktično odsotno
Takošen učinek ponavljajočih se vedenj na misli	Vedenja začasno naredijo misli manj intruzivne	Vedenja sama po sebi ne vplivajo na osnovna blodnjava prepričanja
Emocionalni učinek ponavljajočih se vedenj	Začasno zmanjšanje distresa, ampak kasneje vir dodatnega stresa in anksioznosti	Vedenja sama po sebi ne vplivajo na nivo distresa ali anksioznosti

**Tabela 1:** Klinične značilnosti obsesij/kompulzij v primerjavi z blodnjami/blodnjavimi ponavljajočimi se vedenji, povzeto po (17).

kontaminacije, intoksikacije ali okužbe.

- **Reevaluacija OKS po remisiji psihotičnih simptomov:** Če je prva manifestacija OKS sočasno s prvim psihotičnim poslabšanjem, naj se dokončna ocena o komorbidnem stanju preloži na čas dosega remisije psihotičnih simptomov.
- **Razmejitev od katatonih simptomov:** ponavljajoče se ali stereotipno vedenje je treba pazljivo ločiti od katatonih simptomov.
- **Obsesije, izražene kot psevdohalucinacije:** bolniki z OKS, ki doživljajo svoje obsesije kot izredno averzivne in obremenjujoče, se lahko poskušajo distancirati od njih tako, da govorijo o njih kot o »glasovih« ali »tujih mislih«.
- **Z APP sproženi OKS:** pri bolnikih brez predhodne OKS lahko ti nastanejo med terapijo z AAP, kar nakazuje, da gre za razvoj sekundarne OKS (3).

Bottas s sodelavci je sestavil predloge za identifikacijo OKS ob sočasni prisotnosti psihoze, in sicer (18):

- Vrste obsesij in kompulzij, ki jih opazimo pri shizofreniji, so fenomenološko podobne tistim, ki se pojavljajo pri čisti OKM, kot opisano v DSM.
- Ponavljajoče se vedenje označimo za kompulzijo, samo če se pojavi kot odziv na obsesijo, in ne če se pojavi kot odgovor na psihotično ideacijo.
- Ponavljajoče se, intruzivne, egodistonične misli niso obsesije, če se vrtijo izključno okoli trenutnih blodnjavih vsebin. V akutni psihotični fazi je morda nujno izključiti vprašljive »obsesije« in jih ponovno

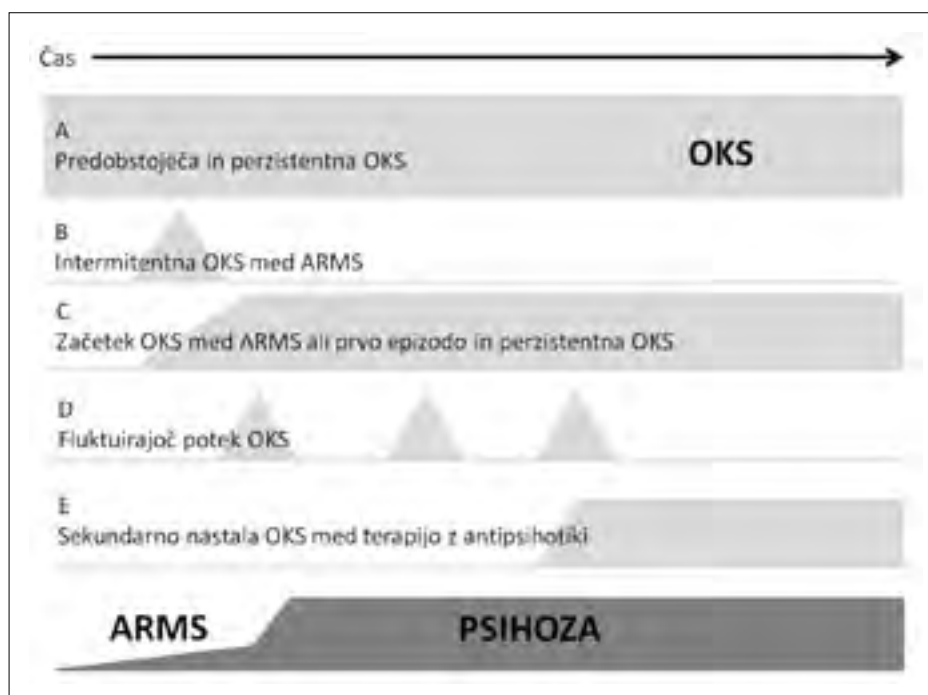
oceniti po izzvenetju psihotičnih simptomov.

- Težko je razločiti OKS v prisotnosti formalnih motenj mišljenja, zato jih je potrebno ponovno oceniti po normalizaciji miselnega toka.
- Primarno obsesivno upočasnjenost je lahko zamenjati za prodrom shizofrenije ali motnjo mišljenja; taki bolniki morda ne morejo ubesediti obsesij in ne kažejo nobenih kompulzij.
- Občasno ni možno določiti, ali navidezni OKS v prisotnosti psihoze predstavljajo resnično OKS; v teh primerih se lahko poslužimo empiričnega zdravljenja z antipsihotikom in inhibitorjem privzema serotonina (18).

### Časovno sosledje pojava OKS in simptomatike shizofrenije ter klinični potek kombinirane motnje

OKS se lahko ob sočasni psihotični motnji skozi razvoj bolezni različno izraža: lahko gre za fluktuirajočo simptomatiko, prehodna ali stalna izboljšanja, vztrajanje ali celo poslabšanja OKS skozi čas (slika 1) (3). Glede na potek kombinirane motnje Schirmbeck in Zink pri bolnikih s shizofrenijo in sorodnimi motnjami navajata naslednje oblike prve manifestacije OKS:

- pred psihozo,
- pred psihotično manifestacijo kot del ARMS,
- hkrati s prvo manifestacijo psihoze,
- po prvi psihotični epizodi med potekom kronične shizofrenije,
- kot de novo OKS po začetku terapije z antipsihotikom (3).



**Slika 1:** Manifestacija OKS v različnih časovnih obdobjih glede na potek psihoze (povzeto po (3)).

### Spekter motenj med OKM in shizofrenijo

Nekateri avtorji govorijo o spektru motenj med OKM in shizofrenijo, ki vključuje naslednje entitete:

- OKM,
- OKM s slabim uvidom,
- OKM s shizotipsko motnjo (tudi shizotipska OKM),
- komorbidnost shizofrenije in OKM (oziroma shizo-obsesivna shizofrenija),
- sama shizofrenija (3, 11, 12).

Fonseka v svojem preglednem članku na vizualen način predstavlja omenjeni spekter motenj (slika 2) (11).

Po mnenju nekaterih avtorjev je slab uvid v simptomatiko OKM pokazatelj resnosti bolezni, saj gre pri teh bolnikih za manjše upiranje in nadzor nad OKS; možno je, da je stopnja uvida v bolezen ločnica v spektru med OKM in shizofrenijo (19). Prehod iz obsesivno-kompulzivnih simptomov v psihotične je še vedno slabo razumljen; postopen prehod iz ego-distonih obsesij v egosintone prevalentne ideje in blodnje je domnevno moduliran s prisotnostjo in stopnjo uvida ter je znak slabe prognoze pri shizo-obsesivnem spektru motenj (20).

### Shizo-obsesivni podtip shizofrenije

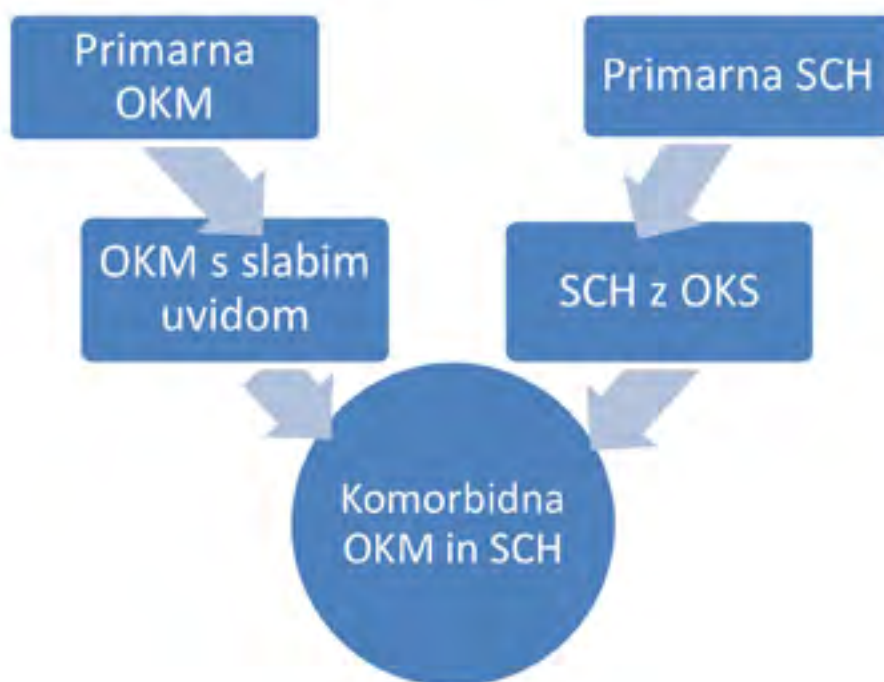
V nasprotju z mnenjem, da gre pri kombinirani motnji za sočasno pojavljanje dveh bolezni oziroma da med njima obstaja spekter motenj, drugi avtorji zagovarjajo stališče, da gre za poseben podtip shizofrenije, »shizo-obsesivno« shizofrenijo, ki jo je zaradi njenih

kliničnih in nevrobioloških značilnosti potrebno vključiti v bodoče psihiatrične klasifikacije (21). Poyurovsky in sodelavci predlagajo naslednje diagnostične kriterije zanjo (21):

- Prisotni so simptomi, ki dosegajo kriterij A za OKM v določenem obdobju poteka shizofrenije.
- Če je vsebina obsesij in/ali kompulzij povezana z vsebino blodenj in/ali halucinacij, morajo biti prisotne še dodatne, za OKM tipične obsesije in kompulzije, ki jih oseba sama dojema kot nerazumske in pretirane.
- Simptomi OKM so prisotni v pomembnem deležu celotnega trajanja prodromalne, aktivne in/ali rezidualne faze shizofrenije.
- Obsesije in kompulzije osebi vzamejo veliko časa (več kot 1 uro dnevno), povzročajo distres ali pomembno vplivajo na običajno rutino osebe, poleg funkcionalne oškodovanosti, povezane s shizofrenijo.
- Obsesije in kompulzije pri bolniku s shizofrenijo niso zaradi direktnega učinka antipsihotika, zlorabljenе substance (npr. kokain) ali organskega dejavnika (npr. poškodbe glave) (21).

### Vpliv OKS na izraženost psihoze

Prvi opisi komorbidnosti v literaturi so se nagibali k temu, da ima OKS pri shizofreniji protektivni učinek pred dezintegracijo osebnosti in napredovanjem bolezni oziroma da imajo ti bolniki prognozično ugodnejšo obliko shizofrenije, kar so potrejevali tudi



Slika 2: Spekter motenj med OKM in shizofrenijo (povzeto po (11)).

sodobnejši avtorji (15, 22, 23, 24, 25). Kasnejše in metodološko ustrežnejše raziskave tega niso uspele potrditi, nasprotno namreč obstajajo dokazi, da je sočasno prisotna OKS povezana z bolj kroničnim potekom bolezni, njenim zgodnejšim začetkom, resnejšo funkcionalno in socialno oškodovanostjo ter slabšim dolgoročnim izidom (22, 26, 27, 28, 29).

Rezultati raziskav o povezavi med OKS in kliničnimi značilnostmi shizofrenije so izredno variabilni (22). Komorbidni bolniki imajo tako več pozitivnih in negativnih simptomov shizofrenije (6, 16, 22, 24, 27, 30, 31, 32, 33, 34). Nakazuje se kontinuum resnosti psihotične simptomatike, od najbolj oškodovanih bolnikov s sočasno OKM, srednje ocenjenih bolnikov s sočasno OKS, do najbolj ocenjenih bolnikov brez komorbidne OKS (33). Druge študije teh povezav niso uspele potrditi (22, 26, 29, 35, 36, 37), zato OKS pri kombinirani motnji niso nujno samo odsev pogostejših ali resnejših halucinatornih in blodnjavih fenomenov (36). Nekatere raziskave so komorbidno OKS povezovala celo z manj negativne simptomatike (22, 24), kar potrjuje predhodne teorije o protektivnem učinkom OKS na psihotično dezintegracijo v začetnih fazah bolezni (16, 22, 24). V sistematičnem pregledu literature so potrdili, da je bila prisotnost OKS pri shizofreniji povezana z večjo resnostjo globalnih, pozitivnih in negativnih psihotičnih simptomov, nasprotno pa sočasna diagnoza OKM in shizofrenije v primerjavi s shizofrenijo brez OKM ni vodila do razlike v naštetih simptomih (38). Avtorji to razlagajo z vplivom različne metodologije pri študijah, saj pri uporabi kategorične definicije motnje (OKM) vsi bolniki s podpraznimi OKS v tem primeru spadajo v kontrolno skupino bolnikov, pri rabi dimenzionalne razsežnosti OKS pa je vpliv tovrstnih simptomov jasnejši (38). Domnevajo, da OKS avgmentira resnost psihoze; morda gre za dve bolezni, ki funkcionalno poslabšata ena drugo, ni pa izključeno, da gre za edinstveno entiteto, z lastno patofiziologijo, potekom in prognozo (38).

Potrjena je pozitivna korelacija med bizarnimi blodnjami in obsesijami, kar morda odraža manifestacijo enakega mehanizma njihovega nastanka in je ločnica med njimi predvsem stopnja bolnikovega uvida (39). Podobno velja za slušne halucinacije in kompulzije, ki morda predstavljajo zmanjšano kapaciteto za inhibicijo vedenj in misli; kompulzije mnogokrat opisujejo kot »acting out« oziroma odziv na anksiozno okolje (obsesije), halucinacije pa so lahko neke vrste »perceptivni acting out« kot odziv na anksiozno okolje (blodnje) (39). Obratno sorazmerna

povezava med somatskimi obsesijami in dezorganizacijo pa morda kaže na spekter motenj v okviru somatskih obsesij (od enostavne preokupacije glede zdravja, obsesivnih idej o fizični abnormalnosti, pa do blodnjavih prepričanj, ki jih oseba doživlja kot halucinacije) (39). Somatske obsesije morda nastanejo z namenom nadzora občutka fizične dezintegracije ob dezorganizaciji, kar regulira stopnja uvida (39). Podobno obratno sorazmerje velja za kompulzije zbiranja in blodnje/slušne halucinacije, saj kompulzije lahko zmanjšujejo anksioznost predvsem s kontroliranjem okolja, v katerem osebe doživljajo pozitivne simptome (39). Glede na omenjeno je lahko OKS dejansko integralni del izraza shizofrenije in ne samo komorbidna motnja (39).

### **Druge klinične značilnosti kombinirane motnje**

Določeni indici kažejo, da je stopnja samomorilnosti pri komorbidnih bolnikih višja (6, 31, 40). Pogostejše imajo suicidalne ideacije (v 25,5 %) v primerjavi z bolniki s shizofrenijo (v 7,7 %) (6) in večje število samomorilnih poskusov kot bolniki z OKM ali shizofrenijo (31). Druge raziskave večje stopnje samomorilnosti sicer niso potrdile (26).

Sočasna OKS pri shizofreniji je povezana z resnejšo stopnjo depresije (6, 15, 22, 24, 27, 30, 32, 40), čeprav določene raziskave tega niso potrdile, vendar v teh primerih ni bilo moč izključiti vpliva zdravil (31, 34, 35). Komorbidni bolniki imajo več osebnostnih motenj (15, 22), in sicer se kaže višja incidenca izogibažne se osebnostne motnje (15), predvsem pri bolnikih z OKM s slabim uvidom pa shizotipske osebnostne motnje (12). Več imajo tudi sočasnih anksioznih motenj (15, 22, 35, 41), hipohondričnih simptomov (41) in drugih motenj obsesivno-kompulzivnega spektra (predvsem telesne dismorfofobije in tikov) (42). Nekatere raziskave nakazujejo pogostejšo rabo psihoaktivnih substanc pri komorbidnih bolnikih v primerjavi z bolniki s samo shizofrenijo (6), druge pa te povezave niso potrdile (26).

### **Patofiziologija nastanka kombinirane motnje**

O vzrokih za nastanek komorbidnosti med shizofrenijo in obsesivno-kompulzivno motnjo so razpravljali že avtorji prvih zapisov o tej klinični sliki (23). Domneva, da je obsesivno-kompulzivna simptomatika neke vrste obrambni mehanizem pred psihozo in varovalni dejavnik pred kronificiranjem shizofrenije ter resnejšo klinično sliko, je bila dolgo osrednja teza v psihiatričnih krogih (22, 23, 24). Po drugih

teorijah so OKS del prodroma shizofrenije, del njene celotne klinične slike oziroma sekundarni simptomi shizo-obsesivnega podtipa shizofrenije (15, 22, 23).

Rezultati nevroloških in nevropsiholoških raziskav so variabilni. Bolniki s komorbidno motnjo se slabše odrežejo na preizkusu grafestezijske kot bolniki s shizofrenijo, kar bi lahko kazalo na sočasno disfunkcijo somatosenzoričnega korteksa in dorzolateralnega prefrontalnega korteksa (DLPFK) (katerega funkcija je okrnjena pri shizofreniji) ter orbitofrontalnega korteksa (OFK) (katerega funkcija je okrnjena pri OKM) (43). Slabše rezultate komorbidnih bolnikov so potrdili tudi pri proučevanju kompleksnega zaporedja motoričnih gibov (44) in disfunkcije sledilnih očesnih gibov (45) v primerjavi z bolniki s shizofrenijo. Nakazujejo se skupni deficiti na določenih kognitivnih področjih pri bolnikih s shizofrenijo in bolnikih s kombinirano motnjo, ki bi lahko potrdili hipotezo, da gre za podvrsto shizofrenije (15, 16, 37), drugi dokazi pa kažejo, da gre za ločeno motnjo oziroma sočasno pojavljanje dveh motenj (36, 46). Nekateri avtorji na podlagi nevrokognitivnih raziskav zagovarjajo stališče, da so OKS poseben del klinične slike pri komorbidni motnji, ki je ločen od psihoze pri shizofreniji (37).

Sodobne slikovne in funkcionalnoslikovne preiskave iščejo skupni anatomsko-fiziološki substrat komorbidnosti. Disfunkcijo v nevronskih povezavah možganov locirajo predvsem v frontalni korteks in bazalne ganglije, natančneje v predel DLPFK in OFK (22, 36, 47, 48, 49, 50, 51, 52).

Več študij je potrdilo, da antiserotonergični antipsihotiki lahko povzročijo nastanek OKS pri psihotičnih bolnikih (8, 9, 11, 22, 32, 40, 53, 54, 55), predvsem antipsihotiki z izrazitejšo antiserotonergično komponento (klozapin, olanzapin) (3, 8, 9, 11, 22, 32, 40, 53). Klasični antipsihotiki in atipični antipsihotiki, ki te komponente nimajo oziroma je izražena v manjši meri, pa naj bi bili redkeje odgovorni za nastanek OKS (3, 11, 32). Tisti, ki delujejo predvsem prek antagonizma dopaminergičnega sistema (amisulprid) ali pa so delni dopaminski/serotoninski agonisti (aripiprazol), morda celo varujejo pred nastankom OKS oziroma predstavljajo terapevtsko okno za komorbidne bolnike (3, 11, 22, 32).

Z iskanjem skupnega genetskega substrata skušajo raziskovalci odgovoriti, ali gre za podvrsto shizofrenije (56, 57, 58), predvsem pa za to, ali določena genetska predispozicija ob pojavu psihotične klinične slike predstavlja tveganje za nastanek OKS ob zdravljenju z atipičnimi antipsihotiki (55, 59, 60, 61). Asociacijske študije celotnega genoma

(Genome-Wide Association Study, GWAS) so potrdile skupno poligensko tveganje med shizofrenijo in OKM, ki je verjetno delno odgovorno za pogosto komorbidnost oziroma za obstoj posebnega podtipa shizofrenije (57). Dokazano je, da je bila klinično pomembna OKS bolj prevalentna pri bolnikih s psihozo (19 %) in njihovih sorojcih (4,3 %) v primerjavi s kontrolami (1,6 %), prav tako pa je bila OKS pri bolnikih s shizofrenijo povezana s subkliničnimi pozitivnimi psihotičnimi simptomi pri njihovih na videz zdravih sorojcih (62). Med trenutno znanimi kandidatskimi geni, ki so bili označeni kot del bazičnega tveganja za nastanek sekundarne OKS, sprožene z AAP, so variacije genov, vpletenih v signaliziranje na glutamatni sinapsi (na podenoti N-metil-D-aspartat (NMDA) receptorja in nevronskega glutamatnega transporterja (55, 60), variacije v proteinu na postsinaptični glutamatni sinapsi (59)), in na encimih, ki imajo vlogo pri razgradnji nevrotansmitterjev (polimorfizem za katehol-o-metil-transferazo, COMT) (58). Z izbiro ustrežnejšega antipsihotika pri posameznem bolniku bi tako v bodoče lahko preprečili ali vsaj omilili pojavnost OKS (55, 59, 60, 61).

### Zdravljenje kombinirane motnje

Povsem jasne smernice obravnave kombinirane motnje je težko razviti, predvsem zaradi antagonizma atipičnih antipsihotikov na serotoninskih 5HT<sub>2</sub> receptorjih, ki lahko poslabšajo OKS (3, 11, 22). Študij, ki bi dokazale prednost določenih antidepresivov ali antipsihotikov pred drugimi, je malo. Več poročil o kliničnih primerih ali serijah primerov opisuje izboljšanje OKS z dodatkom klomipramina ali SSRI k terapiji z antipsihotikom (23, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69). Opisani so poskusi avgmentacije antipsihotikov s stabilizatorji razpoloženja in nakazujejo se ugodni učinki lamotrigina in valproata (70, 71). Izbira antipsihotika glede na njegov farmakodinamski učinek je pomembna, saj so zlasti tisti s pretežnim vplivom na dopaminski nevrotansmitterski sistem (amisulprid, aripiprazol) lahko terapevtsko ugodnejši (32, 53, 72, 73, 74). Uporaba ziprazidona pri bolnikih s komorbidno motnjo nakazuje bimodalni učinek; pri 55 % bolnikov se simptomi izboljšajo, pri 45 % pa ne, oziroma se OKS še poslabša (75). Opisane so serije primerov avgmentacije klozapina z aripiprazolom v primeru rezistentne oblike shizofrenije in stopnjevanjem OKS ob zdravljenju s klozapinom, predvsem zaradi delnega agonizma aripiprazola na serotoninskih 5HT<sub>1</sub> receptorjih (73, 74, 76, 77, 78).

Nezanemarljivi so opisi poskusa zdravljenja

komorbidne motnje z uporabo elektrokonvulzivne terapije (EKT) (79, 80, 81, 82), transkranijske magnetne stimulacije (TMS) (83, 84) in transkranijske stimulacije z električnim tokom (tDCS) (85). Pomembna sočasna strategija na poti k izboljšanju življenja bolnikov je tudi kognitivno-vedenjska psihoterapija (86).

Schirmbeck in Zink terapevtske pristope k zdravljenju razdelita na tri področja:

1. *zgodnje prepoznavanje simptomatike in spremljanje*, predvsem pri bolnikih z dejavniki tveganja za nastanek sekundarne OKS, beleženje podpražnih OKS ali kognitivnih motenj;
2. *farmakoterapija*:
  - a. avgmentacija AAP z antidepresivi (SSRI, klomipraminom),
  - b. avgmentacija AAP s stabilizatorji razpoloženja (lamotriginom, valproatom), z namenom uporabe nižjih odmerkov AAP,
  - c. kombinacija proobsesivnih antiserotonergičnih AAP z nevtralnimi ali antiobsesivnimi AAP (amisulprid, aripiprazol) z namenom uporabe nižjih odmerkov prvih (predvsem klozapina),
3. *psihoterapija*: predvsem kognitivno-vedenjska terapija (3).

Poyurovsky s sodelavci predlaga, da o farmakoterapiji OKS pri shizofreniji razmišljamo le takrat, ko simptomi dosežejo klinično pomembno stopnjo in so za bolnika omejujoči, ter predhodno pretehtamo prednosti in tveganja dodatne psihofarmakoterapije pri teh bolnikih (23). Zaradi nevarnosti poslabšanja psihoze naj bi antiobsesivna zdravila (SSRI ali klomipramin) uvajali pri bolnikih, ki so stabilizirani z antipsihotikom (23). Zdravila naj bi uvajali postopoma glede na uspešnost predhodnih strategij:

1. monoterapija z antipsihotikom (prednostno olanzapin, tudi ziprazidon);
2. dodatek SSRI (prednostno citalopram ali sertralin zaradi manjšega števila interakcij);
3. zamenjava z alternativnim atipičnim antipsihotikom in kombinacija s SSRI ali klomipraminom;

4. kombinacija tipičnega antipsihotika in SSRI/klomipramina;
5. klozapin v monoterapiji (v nižjih odmerkih);
6. kombinacija klozapina in SSRI (citalopram ali sertralin);
7. EKT (23).

V primeru nastanka sekundarne OKS ob terapiji z atipičnimi antipsihotiki predlagajo:

1. ukinitvev ali zmanjšanje odmerka zdravila, ki povzroča oziroma poslabša OKS,
2. dodatek SSRI,
3. oboje hkrati (23, 63).

V kolikor se razvije sekundarna OKS ob terapiji s klozapinom, svetujejo naslednjo shemo:

- počakamo na morebitno spontano izzvenetje OKS (4 do 6 tednov),
- če ni odziva, postopoma zmanjšamo odmerke klozapina,
- če ni odziva, dodamo SSRI ali klomipramin ob upoštevanju medsebojnih interakcij,
- če še vedno ni izboljšanja OKS, razmislimo o ukinitvi klozapina in zamenjavi za drug atipični antipsihotik (23).

## Zaključek

Za jasno mesto sočasnega pojavljanja shizofrenije in OKM v bodočih klasifikacijskih sistemih bodo vsekakor potrebne še dodatne raziskave o etiologiji obeh motenj, do takrat pa so lahko kliniku v pomoč opisani poskusi razmejevanja med njunimi simptomi. Zadostno prepoznavanje simptomatike je potrebno predvsem zaradi zagotavljanja uspešnosti pri zdravljenju in s tem boljšega kliničnega izhoda bolezni. Na dokazih temelječe smernice za zdravljenje komorbidne motnje bodo vsekakor dobrodošla pomoč pri celostni obravnavi teh bolnikov, metode prihodnosti pa bodo morda nekoč usmerjene tudi v prevenijo nastanka sekundarnih OKS pri shizofreniji.



## Literatura

1. Achim AM, Maziade M, Raymond E, Olivier S, Merette C, Roy MA. How prevalent are anxiety disorders in schizophrenia? A meta-analysis and critical review on a significant association. *Schizophr Bull.* 2011;37(4):811-21.
2. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2009;35(2):383-402.
3. Schirmbeck F, Zink M. Comorbid obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: contributions of pharmacological and genetic factors. *Front Pharmacol.* 2013;4:99.
4. Niendam TA, Berzaka J, Cannon TD, Bearden CE. Obsessive compulsive symptoms in the psychosis prodrome: correlates of cand functional outcome. *Schizophr Res.* 2009; 108(1-3):170-5.
5. Sterk B, Lankreijer K, Linszen DH, de Haan L. Obsessive – compulsive symptoms in first episode psychosis and in subjects at ultra high risk for developing psychosis; onset and relationship to psychotic symptoms. *Aust N Z J Psychiatry.* 2011;45(5):400-6.
6. Grover S, Dua D, Chakrabarti S, Avasthi A. Obsessive compulsive symptoms/disorder in patients with schizophrenia: prevalence, relationship with other symptom dimensions and impact on functioning. *Psychiatry Res.* 2017;250:277-84.
7. Swets M, Dekker J, Van Emmerik-Van Dortmerssen K, Smid GE, Smit F, de Haan L, et al. The obsessive compulsive spectrum in schizophrenia, a meta-analysis and meta-regression exploring prevalence rates. *Schizophr Res.* 2014;152(2): 458-68.
8. Scheltema Beduin AA, Swets M, Machielsen M, Korver N, et al. Obsessive-compulsive symptoms in patients with schizophrenia: a naturalistic cross-sectional study comparing treatment with clozapine, olanzapine, risperidone, and no antipsychotics in 543 patients. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(11):1395-402.
9. 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(2): 104-7.
10. Hyun Kim J, Ryu S, Jung Nam H, Lim M, Hyun Baek J, Ho Joo Y, et al. Symptom structure of antipsychotic-induced obsessive compulsive symptoms in schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012;39(1):75-9.
11. Fonseka TM, Richter MA, Müller DJ. Second generation antipsychotic-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a review of the experimental literature. *Curr Psychiatry Rep.* 2014;16(11):510.
12. Matsunaga H, Kirriike N, Matsui T, Oya K, Iwasaki Y, Koshimune K, et al. Obsessive-compulsive disorder with poor insight. *Compr Psychiatry.* 2002;43(2):150-7.
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
14. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV-TR. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
15. Rajkumar RP, Reddy YC, Kandavel T. Clinical profile of »schizo-obsessive« disorder: a comparative study. *Compr Psychiatry.* 2008;49(3):262-8.
16. Lee M-J, Shin Y-B, Sunwoo Y-K, Jung SH, Kim WH, Kang MH, et al. Comparative analysis of cognitive function in schizophrenia with and without obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Investig.* 2009;6(4):286-93.
17. Oulis P, Konstantakopoulos G, Lykouras L, Michalopoulou PG. Differential diagnosis of obsessive-compulsive symptoms from delusions in schizophrenia: A phenomenological approach. *World J Psychiatry.* 2013;3(3):50-6.
18. Bottas 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(3):187-93.

19. Scotti-Muzzi E, Saide OL. Schizo-obsessive spectrum disorders: an update. *CNS Spectr.* 2017;22(3):258-72.
  20. Scotti-Muzzi E, Saide OL. Transition from obsession to delusion in schizo-obsessive disorder: a case report and literature overview. *Innov Clin Neurosci.* 2018;15(7-8):23-26.
  21. Poyurovsky M, Zohar J, Glick I, Koran LM, Weizman R, Tandon R, et al. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: implications for future psychiatric classifications. *Compr Psychiatry.* 2012;53(5):480-3.
  22. Hadi E, Greenberg Y, Sirota P. Obsessive – compulsive symptoms in schizophrenia: Prevalence, clinical features and treatment. A literature review. *World J Biol Psychiatry.* 2012;13(1):2–13.
  23. Poyurovsky M, Weizman A, Weizman R. Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia. Clinical characteristics and treatment. *CNS Drugs.* 2004; 18(14):989-1010.
  24. Kayahan B, Oztruk O, Veznedaroglu B, Eraslan D.e Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: Prevalance and clinical correlates. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2005;59(3):291–5.
  25. Borkowska A1, Pilaczyńska E, Rybakowski JK. The frontal lobe neuropsychological tests in patients with schizophrenia and/or obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2003;15(3):359-62.
  26. De Haan L, Sterk B, Wouters L, Linszen DH. The 5-year course of obsessive-compulsive symptoms and obsessive-compulsive disorder in first-episode schizophrenia and related disorders. *Schizophr Bull.* 2013;39(1):151–60.
  27. Schirmbeck F, Swets M, Meijer CJ, Zink M, de Haan L; GROUP investigators. Obsessive-compulsive symptoms and overall psychopathology in psychotic disorders: longitudinal assessment of patients and siblings. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2018; 268:279-89.
  28. Faragian S, Kurs R, Poyurovsky M. Insight into obsessive-compulsive symptoms and awareness of illness in adolescent schizophrenia patients with and without OCD. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2008;39(1):39–48.
  29. Üçok A, Kıvrak Tihan A, Karaday G, Tükel R. Obsessive compulsive symptoms are related to lower quality of life inpatients with Schizophrenia. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2014;18(4):243–7.
  30. Kim SW, OkJeong B, Kim JM, Shin S, Hwang MY, Amminger P, et al. Associations of obsessive–compulsive symptoms with clinical and neurocognitive features in schizophrenia according to stage of illness. *Psychiatry Res.* 2015;226(1):368–75.
  31. Frías A, Palma C, Farriolsa N, Salvadorb A, Bonet J, Bernáldez I. Psychopathology and quality of life among patients with comorbidity between schizophrenia spectrum disorder and obsessive-compulsive disorder: no evidence for a “schizo-obsessive” subtype. *Comprehensive Psychiatry.* 2014;55(5): 1165–73.
  32. Schirmbeck F, Rausch F, Englisch S, Eifler S, Esslinger C, et al. Differential effects of antipsychotic agents on obsessive–compulsive symptoms in schizophrenia: a longitudinal study. *J Psychopharmacol.* 2013;27(4):349–57.
  33. Saa AR, Houniea AG, Sampaioa AS, Arraisb J, Miguela EC, Elkisa H. Obsessive-compulsive symptoms and disorder in patients with schizophrenia treated with clozapine or haloperidol. *Compr Psychiatry.* 2009;50(5):437–42.
  34. Frías A, Palma C, Farriols N, Becerra C, Álvarez A, Cañete J. Neuropsychological profile and treatment-related features among patients with comorbidity between schizophrenia spectrum disorder and obsessive–compulsive disorder: Is there evidence for a »schizo-obsessive« subtype? *Psychiatry Res.* 2014;220(3):846–54.
  35. Ma N, Tan L, Wang Q, Li Z, Li L. Lower levels of whole blood serotonin in obsessive-compulsive disorder and in schizophrenia with obsessive-compulsive symptoms. *Psychiatry Res.* 2007;150(1):61– 9.
  36. 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(1):75-83.
-

37. 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(3):150-6.
38. Cunill R, Castells X, Simeon D. Relationship between obsessive-compulsive symptomatology and severity of psychosis in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(1):70-82.
39. Guillem F, Satterthwaite J, Pampoulova T, Stip E. Relationship between psychotic and obsessive compulsive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2009;115(2-3):358-62.
40. Szmulewicz AG, Smith JM, Valerio MP. Suicidality in clozapine-treated patients with schizophrenia: Role of obsessive-compulsive symptoms. *Psychiatry Res.* 2015;230(1):50-5.
41. Grassi G, Poli L, Cantisani A, Righi L, Ferrari G, Pallanti S. Hypochondriasis and obsessive-compulsive disorder in schizophrenic patients treated with clozapine vs other atypical antipsychotics. *CNS Spectr.* 2014;19(4):340-6.
42. Poyurovsky M, Fuchs C, Faragian S, Kriss V, Weisman G, Pashinian A, et al. Preferential aggregation of obsessive-compulsive spectrum disorders in schizophrenia patients with obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiatry.* 2006;51(12):746-54.
43. Tumkaya S, Karadag F, Oguzhanoglu NK. Neurological soft signs in schizophrenia and obsessive compulsive disorder spectrum. *Eur Psychiatry.* 2012;27(3):192-9.
44. Focseneanu BE, Dobrescu I, Marian G, Rusanu V. Neurological soft signs in early stage of schizophrenia associated with obsessive-compulsive disorder. *J Med Life.* 2015;8:74-81.
45. Docherty AR, Coleman MJ, Tu X, Deutsch CK, Mendell NR, Levy DL. Comparison of putative intermediate phenotypes in schizophrenia patients with and without obsessive-compulsive disorder: examining evidence for the schizo-obsessive subtype. *Schizophr Res.* 2012;140(1-3):83-6.
46. Cunill R, Huerta-Ramos E, Castells X. The effect of obsessive-compulsive symptomatology on executive functions in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2013;210(1):21-8.
47. Schirmbeck F, Mier D, Esslinger C, Rausch F, Englisch S, Eifler S, et al. Increased orbitofrontal cortex activation associated with "pro-obsessive" antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci.* 2015;40(2):89-99.
48. Bleich-Cohen M, Hendler T, Weizman R, Faragian S, Weizman A, Poyurovsky M. Working memory dysfunction in schizophrenia patients with obsessive-compulsive symptoms: An fMRI study. *Eur Psychiatry.* 2014;29:160-66.
49. Bleich-Cohen M, Poyurovsky M, Hendler T, Weizman R, Sharon H. Does co-morbid obsessive-compulsive disorder modify the abnormal language processing in schizophrenia patients? An fMRI study. *Front Hum Neurosci.* 2014;8:560.
50. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol.* 1993;50(8):873-80.
51. Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res.* 2002;53(2):647-54.
52. Gross-Isseroff R, Hermesh H, Zohar J, Weizman A. Neuroimaging communality between schizophrenia and obsessive compulsive disorder: a putative basis for schizo-obsessive disorder? *World J Biol Psychiatry.* 2003;4(3):129-34.
53. Schirmbeck F, Esslinger C, Rausch F, Englisch S, Meyer-Lindenberg A, Zink M. Antiserotonergic antipsychotics are associated with obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Psychol Med.* 2011;41(11):2361-73.
54. Mahendran R, Liew E, Subramaniam M. De novo emergence of obsessive-compulsive symptoms with atypical antipsychotics in Asian patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a retrospective, cross-sectional study. *J Clin Psychiatry.* 2017;68(4):542-5.
55. Cai J, Zhang W, Yi Z, Lu W, Wu Z, Chen J, et al. Influence of polymorphisms in genes SLC1A1, GRIN2B, and GRIK2 on clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms. *Psychopharmacology.* 2013;230(1):49-55.

56. Dries DR, Zhu Y, Brooks MM, Forero DA, Adachi M, Cenik B, et al. Loss of Nicastrin from Oligodendrocytes Results in Hypomyelination and Schizophrenia with Compulsive Behavior. *J Biol Chem*. 2016;291(22):11647-56.
57. Costas J, Carrera N, Alonso P, Gurriarán X, Segalàs C, Real E, et al. Exon-focused genome-wide association study of obsessive-compulsive disorder and shared polygenic risk with schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2016;6:e768.
58. Zinkstok J, van Nimwegen L, van Amelsvoort T, de Haan L, Yusuf MA, Baas F, et al. Catechol-O-methyltransferase gene and obsessive-compulsive symptoms in patients with recent-onset schizophrenia: preliminary results. *Psychiatry Res*. 2008;157(1-3):1-8.
59. Ryu S, Oh S, Cho EY, Nam HJ, Yoo JH, Park T, et al. Interaction between genetic variants of DLGAP3 and SLC1A1 affecting the risk of atypical antipsychotics-induced obsessive-compulsive symptoms. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2011;156(8):949-59.
60. Kwon JS, Joo YH, Nam HJ, Lim M, Cho EY, Jung MH, et al. Association of the glutamate transporter gene SLC1A1 with atypical antipsychotics-induced obsessive-compulsive symptoms. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(11):1233-41.
61. Schirmbeck F, Nieratschker V, Frank J, Englisch S, Rausch F, Meyer-Lindenberg A, et al. Polymorphisms in the glutamate transporter gene SLC1A1 and obsessive-compulsive symptoms induced by second-generation antipsychotic agents. *Psychiatr Genet*. 2012;22(5):245-52.
62. Swets M, Van Dael F, Roza S, Schoevers R, Myin-Germeys I, de Haan L. Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) investigators. Evidence for a shared etiological mechanism of psychotic symptoms and obsessive-compulsive symptoms in patients with psychotic disorders and their siblings. *PLoS One*. 2015;10(6):e0125103.
63. Ke CL, Yen CF, Chen CC, Yang SJ, Chung W, Yang MJ. Obsessive-compulsive symptoms associated with clozapine and risperidone treatment: three case reports and review of the literature. *Kaohsiung J Med Sci*. 2004;20(6):295-301.
64. Reznik I, Yavin I, Stryjer R, Spivak B, Gonen N, Strous R, Mester R, et al. Clozapine in the treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia patients: a case series study. *Pharmacopsychiatry*. 2004;37(2):52-6.
65. Grover S, Hazari N, Chakrabarti S, Avasthi A. Relationship of obsessive compulsive symptoms/disorder with clozapine: A retrospective study from a multispeciality tertiary care centre. *Asian J Psychiatr*. 2015;15:56-61.
66. Stryjera R, Dambinska Y, Timinskya I, Greena T, Kotlera M, Weizmanb A, et al. Escitalopram in the treatment of patients with schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: an open-label, prospective study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013;28(2):96-8.
67. Andrade C. Serotonin reuptake inhibitor treatment of obsessive-compulsive symptoms in clozapine-medicated schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(11):1362-4.
68. Gahr M, Rehbaum K, Connemann BJ. Clozapine-associated development of second-onset obsessive compulsive symptoms in schizophrenia: impact of clozapine serum levels and fluvoxamine add-on. *Pharmacopsychiatry*. 2014;47(3):118-20.
69. Poyurovsky M, Kurs R, Weizman A. Olanzapine-sertraline combination in schizophrenia with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(5): 611.
70. Poyurovsky M, Glick I, Koran LM. Lamotrigine augmentation in schizophrenia and schizoaffective patients with obsessive-compulsive symptoms. *J Psychopharmacol*. 2010;24(6):861-6.
71. Zink M, Englisch S, Knopf U, Kuwilsky A, Dressing H. Augmentation of clozapine with valproic acid for clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms. *Pharmacopsychiatry*. 2007;40(5):202-3.
72. Veale D, Miles S, Smallcombe N, Ghezai H, Goldacre B, Hodsoll J. Atypical antipsychotic augmentation in SSRI treatment refractory obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2014;14:317.
73. Englisch S, Esslinger C, Inta D, Weinbrenner A, Peus V, Gutschalk A, Schirmbeck F, Zink M. Clozapine-induced obsessive-compulsive syndromes improve in combination with aripiprazole. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32(4):227-9.

74. Eryilmaz G, Sayar GH, Ozten E, Gül IG, Karamustafaloğlu O. Aripirazole augmentation in clozapine-associated obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Ann Gen Psychiatry*. 2013;12:40.
75. Juven-Wetzlera A, Fostick L, Cwikel-Hamzanya S, Balabana E, Zohara J. Treatment with Ziprasidone for schizophrenia patients with OCD. *Eur Neuropsychopharmacology*. 2014;24(9):1454–62.
76. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications – 3rd ed.* Cambridge: Cambridge University Press; 2008.
77. Stahl SM. Describing an atypical antipsychotic: receptor binding and its role in pathophysiology. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2003;5(3):9-13.
78. Kusumi I, Boku S, Takahashi Y. Psychopharmacology of atypical antipsychotic drugs: From the receptor binding profile to neuroprotection and neurogenesis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;69(5):243-58.
79. Rao NP, Antony A, Raveendranathan D, Venkatasubramanian G, Behere RV, Varambally SS, et al. Successful use of maintenance electroconvulsive therapy in the treatment of clozapine-associated obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a case report. *J ECT*. 2011;27(1):37-8.
80. Hanisch F, Friedemann J, Piro J, Gutmann P. Maintenance electroconvulsive therapy for comorbid pharmacotherapy-refractory obsessive-compulsive and schizoaffective disorder. *Eur J Med Res*. 2009;14(8):367-8.
81. Lavin MR, Halligan P. ECT for comorbid obsessive-compulsive disorder and schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1996;153(12):1652-3.
82. Chaves MP, Crippa JA, Morais SL, Zuardi AW. Electroconvulsive therapy for coexistent schizophrenia and obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(4):542-3.
83. Mendes-Filho VA, Belmonte-de-Abreu P, Pedrini M, Tosetto Cachoeira C, Rodrigues Lobato MI. rTMS as an add-on treatment for resistant obsessive-compulsive symptoms in patients with schizophrenia: report of three cases. *Braz J Psychiatry*. 2013;35(2):210-1.
84. Mendes-Filho VA, de Jesus DR, Belmonte-de-Abreu P, Cachoeira CT, Rodrigues Lobato MI. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation over supplementary motor area in patients with schizophrenia with obsessive-compulsive-symptoms: A pilot study. *Psychiatry Res*. 2016;242:34-38.
85. Verma R, Kumar N, Mahapatra A, Shah B. Effectiveness of tDCS augmentation for co-morbid obsessive compulsive disorder in chronic schizophrenia: A case report. *Asian J Psychiatr*. 2018;38:9-11.
86. Tundo A, Necci R. Cognitive-behavioural therapy for obsessive-compulsive disorder co-occurring with psychosis: Systematic review of evidence. *World J Psychiatry*. 2016;6(4):449-55.

