

EFFICACIA DELLA TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTALE NEL TRATTAMENTO DEL DOC IN COMORBIDITÀ CON PSICOSI

Antonio Tundo, Loretta Salvati, Luca Cieri, Marinella Daniele, Daniela Di Spigno, Roberta Necci, Anita Parena

Istituto di Psicopatologia – Roma

Corrispondenza

Antonio Tundo
Istituto di Psicopatologia
Via Girolamo da Carpi 1-00196 Roma
Tel: 063610955; Fax: 0636002828
e-mail: tundo@istitutodipsicopatologia.it

Riassunto

Oggetto: La presenza di un disturbo ossessivo compulsivo (DOC) nei pazienti con schizofrenia (SCH) o con disturbo schizo-affettivo (DSA) è nettamente superiore a quella della popolazione generale e rappresenta un fattore prognostico negativo. Per quanto riguarda il trattamento del DOC in questi casi, i dati sull'efficacia degli antidepressivi serotoninergici sono limitati e controversi mentre non ci sono studi relativi all'impiego della terapia cognitivo comportamentale (TCC). Obiettivi di questo studio erano valutare l'adesione alla TCC e l'efficacia di questa nel DOC quando è in comorbidity con psicosi.

Metodo: Ventuno pazienti con diagnosi di SCH o DSA e DOC in comorbidity, consecutivamente reclutati presso l'Istituto di Psicopatologia-Roma, sono stati trattati con TCC in un *setting* naturalistico. Outcome primari erano l'*adesione alla cura* (percentuale di pazienti che completano il percorso terapeutico) e la *remissione* (punteggio totale della Y-BOCS < 16). Outcome secondari erano la *risposta* (riduzione del punteggio totale della Y-BOCS $\geq 25\%$ dopo 1 anno di cura) e il *miglioramento* (punteggio della CGI-I ≤ 2).

Risultati: Cinque pazienti (23%) interrompevano precocemente il trattamento. A 12 mesi il 52% dei pazienti (11/21) risultava molto migliorato, il 33% (7/21) rispondente e il 19% (4/21) remittente.

Conclusioni: I risultati del nostro studio indicano che la TCC è bene accettata dai pazienti con psicosi e comorbidity DOC e rappresenta un'efficace strategia di cura.

Parole chiave: disturbo ossessivo compulsivo, schizofrenia, disturbo schizo-affettivo, terapia cognitivo comportamentale

EFFECTIVENESS OF COGNITIVE-BEHAVIORAL THERAPY IN THE TREATMENT OF OCD WITH COMORBID PSYCHOSIS

Abstract

Objective: The co-occurrence of obsessive-compulsive disorder (OCD) in patients with schizophrenia (SCH) or schizo-affective disorder (SAD) is frequent and disabling. Data on the effectiveness of serotonin reuptake inhibitors in patients with SCH or SAD and OCD comorbidity are limited and controversial, and to date no study exploring the effectiveness of cognitive-behavioral therapy (CBT) for patients with this

comorbid condition has been conducted. The purposes of this open naturalistic study were to examine the adherence to, and the effectiveness of CBT for OCD in patients with stabilized SCH or SAD.

Method: Twenty-one consecutive patients with SCH or SAD and OCD comorbidity were enrolled. CBT for OCD was conducted in a naturalistic setting. Primary outcomes were: adherence rate (percentage of patients who did not drop out during the trial), and the OCD remission rate, (Y-BOCS total score < 16). Secondary outcomes were OCD response (a decrease $\geq 25\%$ in the total Y-BOCS score from baseline to 1 year), and improvement (CGI-I score of ≤ 2). An intent-to-treat analysis was conducted.

Results: Five patients (23%) dropped out from the study. At one year, 52% (11/21) of the patients were rated as much or very much improved; 33% (7/21) were responders, and 19% (4/21) were remitters.

Conclusions: Our findings showed good CBT adherence for SCH/SA patients with OCD comorbidity, and suggest that CBT may be a helpful treatment strategy for OCD in these difficult-to-treat patients.

Key words: obsessive-compulsive disorder, schizophrenia, schizo-affective disorder, cognitive-behavioral therapy

Introduzione

La prevalenza del disturbo ossessivo compulsivo (DOC) nei pazienti affetti da schizofrenia (SCH) o da disturbo schizo-affettivo (DSA) è nettamente superiore a quella della popolazione generale (1,6% *versus* 7,8%-25%) (Kessler et al. 2005; Schirmbeck e Zink 2012). Questo tipo di comorbidità si associa a una maggiore gravità della sintomatologia psicotica positiva e negativa, a un più alto rischio di suicidio, a maggiori difficoltà cognitive e di funzionamento sociale, a una peggiore prognosi e a una peggiore qualità di vita (Tiryaki e Ozkorumak 2010).

Per spiegare l'elevata frequenza di associazione DOC e SCH o DSA sono state formulate diverse ipotesi nessuna delle quali è però soddisfacente. Secondo alcuni autori si tratterebbe di un'associazione casuale tra patologie con eziopatogenesi indipendente ma questa ipotesi è in contrasto con l'osservazione che nei pazienti con DOC primario la co-presenza di disturbi psicotici è bassa, sostanzialmente simile a quella della popolazione generale (1,7%). In ambito psicoanalitico si ritiene che i sintomi ossessivo-compulsivi nei pazienti con schizofrenia rappresentino una barriera che impedisce la "disintegrazione psicotica" (Stengel 1945; Dowling 1995). Anche questa ipotesi non appare supportata dai dati della più recente letteratura da cui emerge, al contrario, che la concomitanza di sintomi ossessivo-compulsivi correla con una maggiore gravità delle manifestazioni psicotiche e con un peggiore funzionamento globale. È stata infine descritta, su base clinica, una sottopopolazione di pazienti con DOC che per le alterazioni formali del pensiero, per la bizzarria delle ruminazioni e per l'assenza di consapevolezza si pone "a ponte" tra questo disturbo e la psicosi ("disturbo schizo-ossessivo"). I pazienti con disturbo schizo-ossessivo presenterebbero caratteristiche genetiche, fenotipiche e di risposta alle cure simili a quelle dei pazienti dello spettro psicotico (Tumkaya et al. 2009) e potrebbero facilmente evolvere verso una psicosi a espressione piena (Poyurovsky 2013). I tentativi di validare il disturbo "schizo-ossessivo" hanno tuttavia fornito, almeno per ora, risultati controversi.

Sebbene il DOC sia frequente nei pazienti con SCH o DSA e comporti una marcata disabilità, pochi studi hanno valutato le strategie di intervento da adottare in questi casi.

Le linee guida dell'American Psychiatric Association suggeriscono di trattare il DOC in comorbidità con psicosi mediante un'associazione di antipsicotici (tipici o atipici) e un antidepressivo con attività serotoninergica, come la clomipramina o gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (APA 2007). I dati relativi all'efficacia e alla sicurezza di questa combinazione sono tuttavia pochi e controversi: un piccolo studio controllato e alcuni *case report* ne hanno dimostrato l'utilità; altri, al contrario, non ne hanno confermato l'efficacia oppure

hanno segnalato il rischio di peggioramento della sintomatologia psicotica e/o di comparsa di aggressività (Tundo et al. 2012; Schirmbeck e Zink 2013).

Nel DOC non in comorbidità con psicosi la terapia cognitivo comportamentale (TCC) rappresenta un trattamento alternativo alla terapia farmacologica, rispetto alla quale ha dimostrato un tasso di *drop-out* maggiore (25% e oltre) ma un'efficacia uguale o superiore (*effect size* 1,16-1,72) e un rischio di recidiva minore (12% *versus* 24-89%) (Lack 2012). A nostra conoscenza, fino a oggi un solo studio ha valutato l'efficacia della TCC nel DOC quando questo si presenta in comorbidità con SCH o DSA (Tundo et al. 2012). Si tratta di uno studio naturalistico pubblicato nel 2012 i cui risultati saranno descritti e commentati di seguito.

Materiali e metodi

Pazienti

Lo studio includeva tutti i pazienti di età compresa tra i 18 e i 65 anni consecutivamente osservati presso l'Istituto di Psicopatologia – Roma tra il Gennaio 2003 e il Gennaio 2008 che soddisfacevano i criteri DSM IV per DOC e per SCH o DSA valutati mediante lo *Structured Clinical Interview* per il DSM-IV (SCID-I) (First et al. 1996). Al baseline il DOC doveva essere di gravità almeno moderata [punteggio totale >16 della *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (Y-BOCS) (Goodman et al. 1989a, b)] e i sintomi psicotici al massimo di moderata gravità [punteggio totale <95 della *Positive and Negative Symptoms Scale* (PANSS) (Kay et al. 1987)]. Criterio di esclusione era la presenza di un disturbo neurologico in grado di indurre il DOC (disturbi neurodegenerativi, trauma cerebrale, ictus, encefalite, epilessia ecc.). Tutti i pazienti avevano fornito un consenso informato scritto per l'uso in forma anonima dei loro dati clinici e un comitato etico locale aveva approvato il progetto di ricerca.

Trattamenti

Tutti i pazienti assumevano uno o più farmaci per il trattamento del disturbo psicotico: antipsicotici atipici (90% dei casi) o tipici (48% dei casi), sali di litio (43% dei casi) o antiepilettici (53% dei casi). La terapia farmacologica era prescritta dal primo autore (AT) e monitorata mediante visite di controllo con cadenza variabile da qualche settimana a qualche mese in base alle condizioni cliniche di ciascun paziente. La TCC, effettuata da 4 psicoterapeuti cognitivo comportamentali (LS, DDS, LC, AP) con almeno 5 anni di esperienza nel trattamento del DOC, prevedeva l'uso di tecniche specifiche, come l'esposizione in immaginazione o in vivo e la prevenzione della risposta, affiancate da interventi di ristrutturazione cognitiva o altre tecniche *ad hoc* tenendo conto delle esigenze del singolo paziente, del livello di *insight*, dell'adesione alle cure e dell'eventuale presenza di ulteriori comorbidità di Asse I. La cadenza delle sedute di psicoterapia, stabilita in modo flessibile di comune accordo tra terapeuta e paziente, era in genere di quattro al mese nei primi 4 mesi e successivamente di una ogni 1-4 settimane. In linea con quanto accade nel *real world*, la durata della TCC non era definita a priori e il trattamento si concludeva quando il paziente sentiva di aver raggiunto un grado di benessere soddisfacente o di non riuscire a progredire ulteriormente. Escludendo un paziente che interrompeva dopo la prima seduta, i pazienti ricevevano in media 34.8 ore di trattamento psicologico (*range* 8-41 ore).

Procedura

Al *baseline* (T0) e dopo 6 (T1) e 12 (T2) mesi di psicoterapia i sintomi ossessivo-compulsivi erano valutati mediante la Y-BOCS, il funzionamento globale mediante la *Global Assessment of Functioning scale* (GAF) (Jones et al. 1995) e il giudizio del clinico circa la gravità globale della sintomatologia ossessivo-compulsiva mediante la *Clinical Global Impression-Severity of illness* (CGI-S) (Guy 1976). A T1 e T2 il giudizio del clinico circa il miglioramento globale della sintomatologia ossessivo-compulsiva era valutato mediante la *Clinical Global Impression-Improvement of illness* (CGI-I) (Guy 1976) mentre al *baseline* la sintomatologia psicotica era valutata mediante la PANSS. Tutte le scale erano somministrate dal primo autore (AT) che non era direttamente coinvolto nel trattamento psicoterapeutico.

Valutazione degli esiti

Outcome primari erano l'*adesione alla cura*, definita come la percentuale di pazienti che completano il percorso terapeutico, e la *remissione*, definita come il raggiungimento di un punteggio totale alla Y-BOCS < 16. Outcome secondari erano la *risposta*, definita come una riduzione del punteggio totale della Y-BOCS $\geq 25\%$ dopo 1 anno di cura, e il *miglioramento*, definito come punteggio della CGI-I ≤ 2 .

Analisi statistiche

È stata condotta una *intent-to-treat analysis*, utilizzando i dati dell'ultima osservazione per i pazienti che interrompevano precocemente lo studio. La valutazione delle variazioni dei punteggi nel tempo era effettuata, in base al tipo di variabile, mediante l'analisi della varianza (ANOVA) o il test di Friedman; i dati risultati significativi all'ANOVA erano analizzati con un post-hoc test per campioni accoppiati (t-test o Wilcoxon test). Le analisi sono state effettuate mediante SPSS, versione 17.

Risultati

Lo studio è stato condotto su 21 pazienti (13 uomini e 8 donne) di età media di 29.3 (DS 5.4) anni; 9 (43%) avevano una diagnosi di schizofrenia e 12 (57%) di disturbo schizo-affettivo. L'età media d'insorgenza del disturbo psicotico era più precoce di quella del DOC [rispettivamente 20,1 (DS 5.5) e 22.3 (DS 7.6) anni] e la durata media del disturbo psicotico era più lunga di quella del DOC [rispettivamente 8.8 (DS 5.5) e 6.8 (DS 5.2) anni]. In 4 pazienti era presente almeno un ulteriore disturbo di Asse I in comorbidità *life time*: disturbo di panico (2 casi), ansia sociale (2 casi), ansia generalizzata (1 caso) e disturbo della condotta alimentare (1 caso). In 5 pazienti era inoltre presente una comorbidità *life time* per abuso di alcol o uso di sostanze.

Cinque pazienti (23%) interrompevano precocemente il trattamento: uno dopo 1 sola seduta, uno durante i primi 6 mesi di cura e tre tra il 6° e il 12° mese di cura. Motivi del drop-out erano la sensazione soggettiva d'inefficacia del trattamento (4 casi) e l'esacerbazione della sintomatologia psicotica con necessità di ricovero (1 caso). I rimanenti 16 pazienti erano ancora in trattamento con TCC a 12 mesi.

Per quanto riguarda la sintomatologia psicotica, in base ai criteri di Leucht et al (2005), al *baseline* 3 pazienti risultavano "moderatamente malati" (punteggio totale PANSS ≥ 75), 6

“mediamente malati” (punteggio totale PANSS tra 58 e 74) e i restanti 12 lievemente o per niente malati (punteggio totale PANSS ≤ 57).

Nella **tabella 1** sono riportati i punteggi ottenuti alla Y-BOCS, alla CGI-S e alla GAF al *baseline* e dopo 6 e 12 mesi di trattamento. Tutte le variabili mostrano un miglioramento statisticamente significativo a 6 mesi e, anche se in minore grado, a 12 mesi. Dopo 1 anno di TCC il 52% dei pazienti (11/21) risultava molto migliorato, il 33% (7/21) rispondente e il 19% (4/21) remittente.

Tabella 1. *Variazioni dei punteggi delle scale durante il trattamento (intent-to-treat analysis) (N= 21)*

	Tempo			ANOVA or Friedman test			post-hoc tests	
	T0	T1	T2				T0-T1	T1-T2
Scala	media (DS)	media (DS)	media (DS)	F	df	p	t, df, p	t, df, p
Y-BOCS								
Totale	30.8 (6.7)	26.8 (8.0)	22.3 (8.3)	20.02	2,19	<.001	5.55, 20, <.001	2.63, 20, <.05
Ossessioni	16.9 (3.0)	13.7 (4.3)	11.4 (4.3)	12.22	2,19	<.001	4.12, 20, <.001	2.79, 20, <.05
Compulsioni	14.7 (4.3)	13.0 (4.2)	10.8 (4.5)	13.04	2,19	<.001	3.95, 20, <.001	2.14, 20, <.05
<i>Insight</i>	3.1 (0.9)	2.5 (1.1)	2.1 (1.3)	11.04	2,19	<.001	4.24, 20, <.001	1.25, 20, .225
GAF	49.2 (10.1)	53 (12.1)	55.9 (12.3)	14.08	2,19	<.001	-5.30, 20, <.001	-2.10, 20, <.05
				χ^2			Wilcoxon Z, p	
CGI-S	5.5(0.8)	5.0 (1.6)	4.5 (1.0)	20.87	2	.001	-2.89, 20, <.01	-2.04, 20, <.05

Abbreviazioni: T0= inizio trattamento T1= 6 mesi dopo l'inizio trattamento T2= 12 mesi dopo inizio trattamento; DS = Deviazione Standard Y-BOCS= Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; CGI= Clinical Global Impressions Scale- Severity of illness; GAF= Global Assessment of Functioning Scale

Discussione

I risultati di questo studio indicano innanzitutto che i pazienti con psicosi stabilizzata e comorbidità con DOC, pur costituendo una sottopopolazione particolarmente grave e difficile da trattare, hanno una buona adesione alla TCC. La percentuale di drop-out nel campione indagato (24%) è in linea con quella riportata in letteratura per i pazienti con DOC senza comorbidità con psicosi (13-36%) (Kobak et al. 1998; Simpson et al. 1999; Kampman et al. 2002; Tolin et al. 2004; Tundo et al. 2007). In secondo luogo, la TCC si è dimostrata un efficace trattamento per il DOC in questi pazienti. I punteggi di tutte le scale somministrate indicano che durante la cura si è verificato un graduale e significativo miglioramento in termini di riduzione dei sintomi ossessivo-compulsivi, di miglioramento dell'*insight* e di recupero del funzionamento globale.

Dopo 12 mesi di TCC il DOC risultava ridotto almeno del 25% in un paziente su tre e risolto in un paziente su cinque. Questi risultati sono simili a quelli ottenuti in ambito farmacologico mediante l'associazione di antipsicotici e inibitori della ricaptazione della serotonina (Poyurovsky et al. 1999; Reznik e Sirotta 2000). Il vantaggio di utilizzare la TCC invece degli antidepressivi serotoninergici è l'assenza del rischio di esacerbazione della sintomatologia psicotica oppure di comparsa di aggressività e/o di importanti effetti secondari derivanti dall'interazione tra farmaci.

I risultati presentati devono essere interpretati alla luce dei limiti dello studio. Come tutti i *trial* naturalistici non è in doppio cieco e manca un gruppo di controllo con placebo. L'assenza del gruppo di controllo non consente di verificare se, almeno in parte, i miglioramenti ottenuti sono spontanei. Non è poi possibile escludere un errore statistico di tipo I derivante dalla modesta numerosità del campione e dall'alto numero di confronti.

Sebbene questi limiti, lo studio dimostra per la prima volta che la TCC può essere un'utile alternativa al trattamento farmacologico del DOC quando questo si presenta in comorbidità con SCH o DSA. Ciò significa che, da oggi, i clinici hanno a disposizione due strumenti terapeutici di efficacia equivalente per questi pazienti difficili da trattare, antidepressivi serotoninergici e TCC, e possono quindi pianificare l'intervento scegliendolo in base alle esigenze del singolo paziente. A nostro avviso la terapia farmacologica può essere utilizzata nei pazienti che rifiutano o che sono resistenti alla TCC, mentre quest'ultima può essere un'utile opzione per coloro che non hanno risposto ai farmaci, che sono maggiormente sensibili/intolleranti agli effetti secondari o che sono a più alto rischio di scompenso psicotico.

I risultati riportati in questo studio, e le conclusioni che ne derivano, necessitano comunque di ulteriori conferme mediante *trial* condotti su popolazioni più ampie e con metodologie più rigorose (doppio cieco, gruppo di controllo).

Questo studio è stato finanziato dalla Fondazione dell'Istituto di Psicopatologia Onlus-Roma

Bibliografia

- American Psychiatric Association (APA) (2007). *Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder*. *Am J Psychiat* 164, suppl, 1-56.
- Baker RW (1992). Fluoxetine and schizophrenia in a patient with obsessional thinking. *J Neuropsychiat Clinical Neurosc* 4, 232-3.
- Bark N, Lindenmayer JP (1992). *Ineffectiveness of clomipramine for obsessive compulsive symptoms in a patient with schizophrenia*. *Am J Psychiat* 149, 136-7.
- Dowling FG, Pato MT, Pato CN (1995). Comorbidity of obsessive-compulsive and psychotic symptoms: a review. *Harv Rev Psychiat* 3, 75-83.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Janet BW (1996). *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I), Clinical Version*. American Psychiatric Press Inc, Washington, DC.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA et al. (1989a). The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale; development, use and reliability. *Arch Gen Psychiat* 46, 1006-1011.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA et al. (1989b). The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale; validity. *Arch Gen Psychiat* 46, 1012-1016.
- Guy W (1976). *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. US Dept Health, Education, and Welfare publication (ADM) 76-338. National Institute of Mental Health, Rockville, MD, pp. 218-222.
- Hwang MY, Martin AM, Lindenmayer JP et al. (1993). Treatment of schizophrenia with obsessive compulsive features with serotonin reuptake inhibitors [letter]. *Am J Psychiat* 150, 1127.
- Jones SH, Thornicroft G, Coffey M, Dunn G (1995). A brief mental health outcome scale-reliability and validity of the Global Assessment of Functioning (GAF). *Br J Psychiat* 166, 654-659.

- Kampman M, Keijsers GPG, Hoogduin CAL, Verbraak MJPM (2002). Addiction of cognitive-behaviour therapy for obsessive-compulsive disorder patients non-responding to fluoxetine. *Acta Psychiatr Scand* 106, 314-319.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 13, 261-76.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distribution of DSM-IV disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatr* 62, 593-602.
- Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW et al. (1998). Behavioral versus pharmacological treatments of obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Psychopharmacology* 136, 205-216.
- Kurokawa K, Tanino R (1997). Effectiveness of clorimipramine for obsessive compulsive symptoms and chronic pain in two patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacology* 17, 329-30.
- Lack CW (2012). Obsessive compulsive disorder: evidence-based treatments and future directions for research. *World J Psychiatr* 2, 6, 86-90.
- Leucht S, Kane JM, Kissling W et al. (2005). What does the PANSS mean? *Schizophr Res* 79, 2-3, 231-8.
- Lindenmayer JP, Vakharia M, Kanofsky D (1990). Fluoxetine in chronic schizophrenia [letter]. *J Clin Psychopharmacology* 10, 76.
- Poyurovsky M, Isakov V, Hromnikov S et al. (1999). Fluvoxamine treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients: an odd-on open study. *Int Clin Psychopharmacol* 14, 95-100.
- Poyurovsky M, Kurs R, Weizman A (2003). Olanzapine-sertraline combination in schizophrenia with obsessive compulsive disorder [letter]. *J Clin Psychiat* 64, 611.
- Poyurovsky M (2013). *Schizo-obsessive disorder*, Vol 1. Cambridge University Press, New York.
- Reznik I, Sirota P (2000). Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a randomized controlled trial with fluvoxamine and neuroleptics. *J Clin Psychopharmacol* 20, 410-6.
- Schirmbeck F, Zink M (2012). Clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a critical review. *Curr Neuropsychopharmacol* 10, 88-95.
- Schirmbeck F, Zink M (2013). Comorbid obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. Contributions of pharmacological and genetic factors. *Front Pharmacol* August 9, doi: 10.3389/fphar.2013.00099
- Scholl HP, Kasper S, Danos P et al. (1994). Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of compulsive symptoms within the scope of schizophrenia. *Nervenarzt* 65, 478-81.
- Sewell DD, Lopez WM, Paulsen J, Gilbert P (1994). Treatment of obsessive compulsive symptoms in schizophrenia with a neuroleptic-selective serotonin reuptake inhibitors combination: two case reports. *J Nerv Ment Diseases* 182, 725-7.
- Simpson HB, Gorfinkle KS, Liebowitz MR (1999). Cognitive-behavioral therapy as adjunct to serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: an open trial. *J Clin Psychiat* 60, 584-590.
- Stengel E (1945). A study on some clinical aspects of the relationship between obsessional neurosis and psychotic reaction type. *J Ment Sci* 91, 166-187.
- Tejera CA, Mayerhoff DJ, Safferman AZ, Ramos-Lorenzi JR (1994). Fluoxetine for obsessional symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiat* 151, 149-50.
- Tiryaki A, Ozkorumak E (2010). Do the obsessive-compulsive symptoms have an effect in schizophrenia? *Comprehensive Psychiat* 51, 357-362.
- Tolin DF, Maltby N, Diefenbach GJ et al. (2004). Cognitive-behavioral therapy for medication nonresponders with obsessive-compulsive disorder: a wait-list-controlled open trial. *J Clin Psychiat* 65, 922-931.
- Tumkaya S, Karadag F, Oguzhanoglu NK et al. (2009). Schizophrenia with obsessive-compulsive disorder and obsessive compulsive disorder with poor insight: a neuropsychological comparison. *Psychiatry Res* 165, 38-46
- Tundo A, Salvati L, Busto G et al. (2007). Addition of cognitive-behavioral therapy for nonresponders to medication for obsessive-compulsive disorder: a naturalistic study. *J Clin Psychiat* 68, 1552-56.
- Tundo A, Salvati L, Di Spigno D et al. (2012). Cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder as a comorbidity with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychot and Psychosom* 81, 58-60.
- Yaryuro-Tobias JA, Neziroglu F. (1975). The action of clomipramine in obsessive compulsive neurosis: a pilot study. *Curr Ther Res Clin Exper* 17, 111-6.
- Zohar J, Kaplan Z, Benjamin J. (1993). Clomipramine treatment of obsessive compulsive symptomatology in schizophrenic patients. *J Clin Psychiat* 54, 385-8.