

# ALTERNATIVNÍ FARMAKOTERAPIE OBSEDANTNĚ KOMPULZIVNÍ PORUCHY

souborný článek

Karel Chromý

Psychiatrická léčebna Bohnice,  
Praha

**Kontaktní adresa:**

prof. MUDr. Karel Chromý, CSc.  
Psychiatrická léčebna Bohnice  
Ústavní 91/7  
181 02 Praha 8  
e-mail: karel.chromy@plbohnice.cz

*Za podporu při vzniku tohoto sdělení  
děkuji řediteli MUDr. Martinu Hollému  
a MUDr. Ivanu Davidovi, CSc.*

## SOUHRN

**Chromý K. Alternativní farmakoterapie obsedantně kompulzivní poruchy**

Časté neúspěchy doporučených farmakoterapeutických postupů a relativní nedostupnost kognitivně behaviorální terapie u pacientů s obsedantně kompulzivní poruchou nutí k hledání nových léků zejména mezi glutamatergními látkami. Augmentační léčba těmito farmaky může snížit procento non-responderů na běžnou léčbu.

**Klíčová slova:** obsedantně kompulzivní porucha, farmakoterapie, augmentace, farmakorezistence.

## SUMMARY

**Chromý K. Alternative pharmacotherapies in obsessive-compulsive disorder**

Frequent failures of the usual pharmacological therapies and the limited accessibility of cognitive-behavioral therapy in patients with obsessive-compulsive disorder result in the search of new agents namely among the glutamatergic substances. The augmentation therapy with glutamatergic drugs can reduce the percentage of non-responders.

**Key words:** obsessive-compulsive disorder, pharmacotherapy, augmentation, treatment-resistance.

## ÚVOD

Prevalence obsedantně kompulzivní poruchy (dále OCD) je odhadována na 2–3% populace a za ověřený léčebný postup je považováno – kromě kognitivně behaviorální terapie – dlouhodobé podávání vysokých dávek inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SRI) augmentovaných případně menší dávkou antipsychotika 2. generace (APII), jak nedávno shrnula Kosová.<sup>26</sup> Současné hledání nových, účinnějších psychofarmak k léčbě této heterogenní a často refrakterní poruchy se opírá o rostoucí poznatky o konkrétní úloze hlavních neurotransmitterových systémů.

## SEROTONINOVÝ SYSTÉM

Je ve středu pozornosti jednak vzhledem k nepochybné účinnosti SRI u OCD známé od 80. let, jednak vzhledem k opakovaně potvrzované patofyziologické úloze (hyperaktivitě) částí mozku bohatých na serotoninergní neurony u této poruchy (orbitofrontální a přední cingulární kůra a nucleus caudatus).<sup>16</sup>

U OCD se předpokládá nižší dostupnost serotoninu (5-HT) na synapsích ve zmíněných mozkových lokalitách, snad v důsledku sníženého presynaptického uvolňování, jež údajně zase vyplývá z nadměrné reaktivity 5-HT<sub>1D</sub> recepto-

rů. Pomalostí desenzibilizace těchto receptorů právě v orbitofrontální kůře se vysvětluje pomalý nástup terapeutického efektu SRI u OCD,<sup>3</sup> přičemž se vazba SRI na 5-HT transportér považuje za první etapu vícestupňového léčebného účinku.<sup>21</sup>

Na účast jiných subtypů 5-HT receptorů v patofyziologii OCD lze nepřímo usuzovat z laboratorních i terapeutických pokusů: aripiprazol funguje pozitivně ve zvířecím modelu poruchy, a to mechanismem nezávislým na 5-HT<sub>1A</sub> receptorech.<sup>12</sup> Perospiron za téže konstelace účinkuje stejně, a to naopak agonizací 5-HT<sub>1A</sub> receptorů, a u pacientů se osvědčil k augmentaci SSRI<sup>34,38</sup> stejně jako aripiprazol.<sup>17</sup>

Ondasetron (používaný jako antiemetikum) byl s úspěchem použit u OCD samotný v dávce 3 × 1 mg<sup>22</sup> i jako jako augmentace SRI + APII v dávce 2 × 0,5 mg,<sup>41</sup> ač jde o téměř selektivního 5-HT<sub>3</sub> antagonistu.

Některé nálezy naznačují i možnost významu postsynaptických 5-HT<sub>2</sub> receptorů pro dostupnost serotoninu: halucinogeny (resp. 5-HT<sub>2</sub> postsynaptičtí agonisté) mají léčebný efekt u OCD<sup>14</sup> a u pacientů byla zjištěna snižena dostupnost 5-HT<sub>2A</sub> receptorů, ale i jejich vyšší senzitivita.<sup>9</sup> U nás téměř zapomenutý psilocybin (agonista 5-HT<sub>1A</sub> a 5-HT<sub>2A</sub>, 2C receptorů) funguje na zvířecím modelu OCD.<sup>33</sup> Také při pokusném podávání hospitalizovaným pacientům s OCD vedl k okamžité výrazné redukci příznaků, která přetrvávala další den.<sup>35</sup> Někteří odborníci předpokládají vadu spíše na úrovni 5-HT transportérů, resp. v jejich nedostatku.<sup>55</sup>

Ať už je podstata serotoninové abnormality u OCD jakákoli, nelze ji považovat za nezávislou na funkci jiných přenašečových soustav, a to zejména dopaminové a glutamátové.<sup>3,11,23,36</sup>

## DOPAMINOVÝ SYSTÉM

Zobrazovacími metodami byly u OCD zjištěny odchylky v dostupnosti dopaminového transportéru, D<sub>2</sub> receptorů,<sup>36</sup> down-regulace D<sub>1</sub> receptorů nebo komplexní změny dopaminového systému ve striatu.<sup>3,36,37</sup>

Antipsychotika sama o sobě – jak známo z dřívějších – vyvolávají obsedantně kompulzivní příznaky u některých pacientů, kteří jimi dosud netrpěli.

Antipsychotika druhé generace zpravidla v dávce menší než u psychóz přitom představují jedinou ověřenou augmentaci SRI u OCD a snižují až o 30 % počet non-responderů,<sup>4</sup> i když i samotný SRI moduluje i dopaminový systém.<sup>36</sup> Je možné, že responderi na kombinaci představují patofyziologicky zvláštní podskupinu OCD. Podle některých jsou výsledky léčby kombinací citalopram + quetiapin, pokud je uskutečňována od samého začátku, lepší než podávání samotného citalopramu,<sup>49</sup> což se vymyká většinou doporučovanému léčebnému postupu (iniciálnímu 12týdennímu podávání vytitrované velké dávky klomipraminu nebo kteréhokoli SSRI). Augmentační efekt APII se přičítá jejich antagonismu vůči řadě subtypů 5-HT receptorů (1A, 1D, 2A, 2C, 7). Zatímco dlouhodobé podávání SRI vede k jejich down-regulaci, jejich blokáda atypickým antipsychotikem zvýší účinek SRI.<sup>10</sup>

Výběr APII k augmentaci se zatím nemůže opřít o spolehlivá vodítka. Podle některých se olanzapin liší od risperidonu v této indikaci pouze nežádoucími účinky, ve pro-

spěch quetiapinu mluví zjištěný účinek na 5-HT<sub>1D</sub> receptory i klinické srovnání se ziprasidonem,<sup>5,44</sup> pro aripiprazol a perospiron výsledky na zvířecím modelu OCD,<sup>13,33</sup> případně jednotlivá kladná klinická pozorování.<sup>17</sup>

U pacientů, kteří se zlepšili po kombinaci SRI + APII, což zdaleka není pravidlem,<sup>23</sup> je nutno k udržení případného léčebného výsledku pokračovat v léčbě oběma preparáty, jinak dochází k relapsu.

## GLUTAMÁTOVÝ SYSTÉM

Při vzniku a udržování hyperaktivity kortikostriatotalamických struktur u OCD se glutamátu připisuje role hlavní mozkové excitační látky.<sup>15,48</sup> Zobrazováním byla zjištěna zvýšená hladina glutamátu v některých mozkových oblastech i v mozkomíšním moku u OCD,<sup>42</sup> případně i jeho snížení v kaudátu po úspěšné léčbě SSRI.<sup>6</sup>

Ve snaze zabránit nadměrnému působení glutamátu zejména na n-metyl d-asparátové (NMDA) receptory se zkoumají jejich nekompetitivní antagonisté nejen u degenerativních, ale i u afektivních a úzkostných poruch.<sup>8,27,32,42</sup> Mezi klinicky zkoušené látky patří riluzol, memantin, n-acetylcystein, topiramát, glycin a d-cykloserin.

### Riluzol

Jde o benzothiazolový derivát, který je pro své neuroprotektivní vlastnosti již řadu let užíván ke zpomalení průběhu amyotrofické laterální sklerózy (zpravidla 2 × 50 mg p. o.). Předpokládá se, že působí omezením uvolňování, zvýšením transportu a podporováním vychytávání glutamátu, příp. dalšími mechanismy snižujícími glutamátovou neurotoxicitu. Mimo oblast neurodegenerativních poruch se slibnou oblastí (zatím off-label) v psychiatrii jeví afektivní poruchy (jako monoterapie i augmentace antidepressiv) i úzkostné poruchy.<sup>31,32,53</sup>

U rezistentních pacientů s OCD byl riluzol v otevřené studii v dávce 2 × 50 mg s úspěchem použit k augmentaci běžné léčby.<sup>7</sup> V monoterapii byl lék aplikován i dětem rezistentním na obvyklou léčbu opět s povzbudivými výsledky.<sup>19</sup> Potřebným dalším kontrolovaným studiím nejsou na překážku žádné závažnější nežádoucí účinky riluzolu (zřídka zvýšení transamináz), je dobře snášen.

### Memantin

Látka má již mezi psychofarmaky pevné místo jako nekompetitivní inhibitor NMDA receptorů, je doporučena u středně těžké i těžké Alzheimerovy nemoci. Na zvířecím modelu OCD se osvědčil v kombinaci s fluoxetinem,<sup>12,50</sup> u pacientů s OCD je zkoušen několik let. Nekonstantně pozitivní výsledky byly zaznamenány po dávce 5–15 mg denně připojené k dosavadní neúspěšné kombinaci SRI + APII,<sup>40,43</sup> dobrý efekt u poloviny SRI rezistentních, kteří dostávali navíc až 20 mg memantinu denně.<sup>1</sup> Stejně vyzněla nedávná kontrolovaná studie.<sup>45</sup>

### Jiné glutamátergní látky

Glycin je agonista NMDA receptorů. Byl použit jako augmentace běžné léčby ve dvojité slepé studii, a to v dávkách

stoupajících až na 60 gramů denně. Výsledky byly ne zcela přesvědčivé také pro obtížnou snášenlivost léčby.<sup>20</sup>

N-acetylcystein je aminokyselina užívaná coby expektorans a antidotum, na našem trhu volně prodejná. Snižuje též glutamatergí přenos a snad i extracelulární koncentraci glutamátu, a proto byla ojedinelá zkoušena k augmentaci SSRI s povzbudivým výsledkem.<sup>29</sup>

Topiramát je antiepileptikum a tymostabilizér mj. s antiglutamátovým účinkem. Jako augmentace neúspěšné standardní léčby zlepšil po několika týdnech u více než poloviny pacientů klinický obraz.<sup>47,48</sup>

## D-cykloserin

Byl používán jako antituberkulotikum a jeho místo v léčbě OCD je odlišné ode všech zde uváděných látek. Jde o parciálního agonistu NMDA receptorů. V tuto jeho vlastnost se skládá naděje při podpoře vyhasínání naučených strachových reakcí a podpoře učení adaptivní odezvy. Jeho místo je v urychlení a zesílení efektu behaviorální tera-

pie, resp. expozice a zábrany odpovědi. Nemá anxiolytický účinek a funguje mechanismem upevnění naučeného materiálu. Nepodává se kontinuálně, ale jednorázově před nebo po terapeutickém sezení s programem vyhasínání a učení.<sup>18,28,39,46</sup>

## ZÁVĚR

Léčba obsedantně kompulzivní poruchy i při velké trpělivosti obou stran přináší často zklamání, pokud jde o dosažení zlepšení nebo jeho stupeň. Zdá se proto užitečné orientovat se v nabídce nových – zatím často neúplně ověřených – terapeutických postupů. Tyto nekonvenční volby jsou znesnadňovány různými tuzemskými preskripčními omezeními, nákladností léků i těžkou uskutečnitelností off-label použití zavedených preparátů. V péči o pacienty je i za těchto okolností nutné se o nové léčebné postupy pokoušet, přičemž perspektivní se jeví zejména glutamatergí látky.

## LITERATURA

1. Aboujaoude E, Barry JJ, Gamel N. Mementine augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 51–55.
2. Amaral OB, Roesler R. Targeting the NMDA receptor for fear-related disorders. *Recent Patents CNS Drug Discov* 2008; 3: 166–178.
3. Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Burbaud P, Tignol J, Bioulac B. Updated overview of the putative role of the serotonergic system in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsych Dis Treat* 2005; 1: 231–243.
4. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Coric V, Bracken MB, Leckman JF. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 622–632.
5. Carey PD, Vythilingum B, Seedat S, Miller JE, van Ameringen M, Stein DJ. Quetiapine augmentation of SRIs in treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *BMC Psychiatry* 2005; 5: 5–12.
6. Chakrabarty K, Bhattacharyya S, Christopher R, Khanna S. Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 1735–1740.
7. Coric V, Taskiran S, Pittenger C, Wasyluk SD, Mathalon DH, Valentine G, Saksa J, Wu YT, Gueorguieva R, Sancora G, Malison RT, Krystal JH. Riluzole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 424–428.
8. Cortese BM, Phan KL. The role of glutamate in anxiety and related disorders. *CNS Spectrums* 2005; 10: 820–830.
9. De Leeuw AS, Westenberg HG. Hypersensitivity of 5HT-2 receptors in OCD patients. *J Psychiatr Res* 2008; 42: 894–901.
10. Dell'Osso B, Mundo E, Altamura AC. Quetiapine augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectrums* 2006; 11: 879–883.
11. Di Giovanni G, Di Matyck V, Pierucci M, Esposito E. Serotonin-dopamine interaction. *Prog Brain Res* 2008; 172: 45–71.
12. Egashira N, Okuno D, Farada S, Matsushita M, Mishima K, Iwasaki K, Nishimura R, Oishi R, Fujiwara M. Effects of glutamate-related drugs on marble-burying behavior in mice. *Eur J Pharmacol* 2008; 586: 164–170.
13. Egashira N, Okuno R, Matsushita M, Abe M, Mishima K, Iwasaki K, Nishimura R, Oishi R, Fujiwara M. Aripiprazole inhibits marble-burying behavior via 5-HT1A receptor-independent mechanisms. *Eur J Pharmacol* 2008; 592: 103–108.
14. El Mansari M, Blier P. Mechanisms of action of current and potential pharmacotherapies of obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 30: 326–373.
15. Feusner JD, Erwin L, Saxena S, Bystritsky A. Differential efficacy of mementine for obsessive-compulsive disorder vs generalized anxiety disorder. *Psychopharmacol Bull* 2009; 42: 81–93.
16. Fornaro M, Gabrielli F, Albano C, Fornaro S, Rizzato S, Mattei C, Solano P, Vinciguerra V, Fornaro P. Obsessive-compulsive disorder and related disorders. *Ann Gen Psychiatry* 2009; 8: 13.
17. Fornaro M, Gabrielli F, Mattei C, Vinciguerra V, Fornaro P. Aripiprazole augmentation in poor insight obsessive-compulsive disorder. *Ann Gen Psychiatry* 2008; 7: 7–9.
18. Garakani A, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiology of anxiety disorders and implications for treatment. *Mt Sinai J Med* 2006; 73: 941–949.
19. Grant P, Lougee L, Hirschtritt M, Swedo SR. An open-label trial of riluzole, a glutamate antagonist, in children with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17: 761–767.
20. Greenberg WM, Benedict MM, Dorerfer J, Perrin M, Panek L, Cleveland WL, Javitt DC. Adjunctive glycine in the treatment of obsessive-compulsive disorder in adults. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 664–670.
21. Hedges DW, Woon FML. An emerging role of escitalopram in the treatment of

- obsessive-compulsive disorder. *Neuro-psych Dis Treat* 2007; 3: 455–461.
22. Hewlett WA, Schmid SP, Salomon RM. Pilot trial of ondasetron in the treatment of 8 patients with obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1025–1030.
  23. Keuneman RJ, Pokos V, Weerasundera R, Castle DJ. Antipsychotic treatment in obsessive-compulsive disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39: 336–343.
  24. Köhr G. NMDA receptor antagonists. *J Physiol* 2007; 281: 1–2.
  25. Kordon A, Wahl K, Koch N, Zurovski B, Anlauf M, Vielhaber K, Kahl KG, Broocks A, Vodreholzer U, Hohagen F. Quetiapine addiction to serotonin reuptake inhibitors in patients with severe obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 550–554.
  26. Kosová J. Farmakoterapie obsedantně kompulzivní poruchy. *Psychiat praxi* 2009; 10: 31–35.
  27. Kugaya A, Sanacora G. Beyond monoamines. *CNS Spectr* 2005; 10: 808–819.
  28. Kushner MG, Kim SW, Donahue C, Thuras P, Arsin D, Kotlyar M, McCabe J, Peterson J, Foa EB. D-cycloserine augmented exposure therapy for obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 835–838.
  29. Lafleur DL, Pittenger C, Kelmendi B, Gardner T, Wasyluk S, Malison RT, Sanacora G, Krystal JH, Coric V. N-acetylcysteine augmentation in serotonin reuptake inhibitor refractory obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacology* 2006; 184: 254–256.
  30. Maina G, Albert, U, Ziero, S, Bogetto, F. Antipsychotic augmentation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 23–28.
  31. Mathew SJ, Price RB, Mao X, Smith EL, Coplan JD, Charney DS, Shungu DC. Hippocampal n-acetylaspartate concentration and response to riluzole in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 891–898.
  32. Matjes SJ, Keegan K, Smith J. Glutamate modulators as novel interventions for mood disorders. *Rev Bras Psiquiatr* 2005; 27: 243–248.
  33. Matsushita Y, Shiota O, Kikura-Hanajiri R, Goda Y, Eguchi F. Effects of Psilocybe argenteipes on marble-burying behavior in mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 2009; 73 (8): 1866–1868.
  34. Matsushita M, Egashira N, Farada S, Okuno R, Mishima K, Iwasaki K, Nishimura R, Fujiwara M. Perospirone, a novel antipsychotic drug, inhibits marble-burying behavior via 5-HT1A receptor in mice. *J Pharmacol Sci* 2005; 99: 154–159.
  35. Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, Delgado PL. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1735–1740.
  36. Moresco RM, Pietra L, Henin M, Panzacchi A, Locatelli M, Bonaldi L, Carpinelli QA, Gobbo C, Bellodi L, Perani D, Fazio F. Fluvoxamine treatment and D2 receptors. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 197–205.
  37. Olver JS, O'Keefe G, Jones GR, Burrows CD, Tochon-Danguy HJ, Ackermann U, Scott A, Norman TR. Dopamine D(1) receptor binding in the striatum of patients with obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord* 2009; 114: 321–326.
  38. Otsuka T, Togo T, Sugiyama N, Uehara K, Yoshimi A, Karashima A, Shioya H, Hirayasu Y. Perospirone augmentation of paroxetine in treatment of refractory obsessive-compulsive disorder with depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry* 2007; 30: 564–566.
  39. Otto MW, Basden SM, Leyro TM, McHugh RK, Hofmann SG. Clinical perspectives on the combination of d-cycloserine and cognitive-behavioral therapy for the treatment of anxiety disorders. *CNS Spectrums* 2007; 12: 51–66.
  40. Pasquini M, Biondi M. Memantine augmentation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry* 2006; 30: 1173–1175.
  41. Pallanti S, Bernardi S, Antonini S, Singh N, Hollander E. Ondasetron augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *CNS Drugs* 2009; 23: 1047–1055.
  42. Pittenger C, Krystal JH, Coric V. Glutamate-modulating drugs as novel pharmacotherapeutic agents in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *NeuroRx* 2006; 3: 69–81.
  43. Poyurovsky M, Weizman R, Weizman A, Koran L. Memantine for treatment-resistant OCD. *Am J Psychiatry* 2005; 11: 2191–2192.
  44. Savas HA, Yumru M, Ozen ME. Quetiapine and ziprasidone as adjuncts in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Clin Drug Investig* 2008; 28: 439–442.
  45. Stewart SE, Jenike EA, Hezel DM, Stack DE, Dodman NH, Shuster L, Jenike MA. A single-blinded case-control study of memantine in severe obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 34–39.
  46. Tryon WW, McKay D. Memory modification as an outcome variable in anxiety disorder treatment. *J Anxiety Disord* 2009; 23: 546–556.
  47. Van Ameringen M, Mancini C, Patterson B, Bennett M. Topiramate augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 2006; 23: 1–5.
  48. Vinkers DJ, van der Wee NJ. Topiramate augmentation in treatment-resistant obsessive compulsive disorder. *Tijdschr Psychiatr* 2008; 50: 747–750.
  49. Vulink NC, Denys D, Fluitman SB, Meinardi JC, Westenberg HG. Quetiapine augments the effect of citalopram in non-refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1001–1008.
  50. Wald R, Dodman N, Shuster L. The combined effects of memantine and fluoxetine on an animal model of obsessive-compulsive disorder. *Exp Clin Psychopharmacol* 2009; 17: 191–197.
  51. Westenberg HG, Fineberg NA, Denys D. Neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectr* 2007; 12 (suppl. 2): 14–27.
  52. Wilhelm S, Buhlmann U, Tolin DF, Meunier SA, Pearlson GD, Reese HE, Cannistraro P, Jenike MA, Rauch SL. Augmentation of behavior therapy with D-cycloserine for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 335–341.
  53. Zarate C. Riluzole in psychiatry. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4: 1223–1234.
  54. Zdanys K, Tampi RR. A systematic review of off-label uses of memantine for psychiatric disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry* 2008; 32: 1362–1374.
  55. Zitterl W, Aigner M, Stompe T, Zitterl-Eglseer K, Gutierrez-Lobos K, Wenzel T, Zettinig G, Hornik K, Pirker W, Thau K. Changes in thalamus-hypothalamus serotonin transporter availability during clomipramine administration in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 3126–3134.