

UPORABA ANTIDEPRESIVOV V ZDRAVLJENJU NEVROTSKIH, STRESNIH IN SOMATOFORMNIH MOTENJ

Janez Resman

UVOD

Antidepresivi (AD) so skupina zdravil z različno kemično zgradbo in različnimi mehanizmi delovanja, skupen pa imajo antidepresivni učinek. Poleg tega ugodno delujejo tudi pri nekaterih drugih motnjah, zlasti anksioznih, ki jih deseta revizija Mednarodne klasifikacije bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene (MKB-10) uvršča v skupino nevrotskih, stresnih in somatoformnih motenj. (1)

VRSTE ANTIDEPRESIVOV

Zaradi lažjega pregleda AD obstajajo različne delitve teh zdravil. Kriteriji, po katerih jih delimo, so navadno kemična zgradba, mehanizmi delovanja in stranski učinki (2, 3).

Glede na kemično zgradbo (število obročev v strukturni formuli) AD lahko delimo na:

- monociklične,
- biciklične,
- triciklične,
- tetraciklične.

Glede na mehanizem delovanja je možna delitev na:

- selektivne inhibitorje ponovnega privzema noradrenalina (NA) (npr. maprotilin),
- selektivne inhibitorje ponovnega privzema serotonina (5-HT) (npr. sertralin, fluoksetin, fluvoksamin),

JANEZ RESMAN, dr.med.
Psihiatrična bolnišnica Begunje
Begunje 55, 4275 Begunje

- inhibitorje ponovnega privzema NA in 5-HT (npr. klomipramin, amitriptilin, doksepin, trazodon),
- AD, ki večajo sintezo NA (npr. mianserin),
- AD, ki potencirajo delovanje NA (npr. bupropion, ki pri nas ni registriran).

Navedeni delitvi kažeta na heterogenost in kompleksnost skupine zdravil z antidepresivnim učinkom. Iz praktičnih razlogov je zato bolj uporabna **delitev, ki upošteva razvoj AD** na:

- AD prve generacije (npr. triciklični AD, inhibitorji monoaminooksidaze (IMAO)),
- AD druge in kasnejših generacij (npr. tetraciklični AD, selektivni inhibitorji ponovnega privzema 5-HT (SSRI), reverzibilni inhibitorji monoaminooksidaze A (RIMA).

Enostavnejša delitev AD, ki do neke mere upošteva tako mehanizme delovanja kot klinične (stranske) učinke, je lahko tudi na:

- AD tricikličnega tipa (TCA),
- SSRI,
- IMAO in RIMA,
- ostale AD.

V Sloveniji registrirani predstavniki teh skupin so prikazani v Tabeli 1(4).

Tabela 1: V Sloveniji registrirani AD

skupina	generično ime	komericalno ime	priporočene dnevne doze za odrasle v mg
AD tricikličnega tipa(TCA)	amitriptilin	Amyzol	50-300
	doksepin	Sinequan	50-300
	klomipramin	Anafranil	50-200
	maprotilin	Ladiomil	50-200
selektivni inhibitorji ponovnega privzema serotonina (SSRI)	fluoksetin	Prozac,Portal	20-80
	fluvoksamin	Avoxin	100-300
	sertralin	Zoloft	50-200
reverzibilni inhibitorji monoaminooksidaze A (RIMA)	moklobemid	Aurorix	150-600
ostali	trazodon	Devidon	100-600
	mianserin	Tolvon	30-90
	viloksazin	Vivalan	150-600

MEHANIZMI DELOVANJA IN KLINIČNI UČINKI ANTIDEPRESIVOV

Tabela 2: Farmakološke lastnosti in možni klinični učinki antidepresivov (6)

FARMAKOLOŠKA LASTNOST	MOŽNI KLINIČNI UČINKI
blokada ponovnega privzema noradrenalina	antidepresivni učinek tremor tahikardija nespečnost motnje erekcije in ejakulacije
blokada ponovnega privzema serotonina	antidepresivni učinek gastrointestinalne motnje zvečanje ali zmanjšanje anksioznosti spolne motnje ekstrapiramidni stranski učinki
blokada ponovnega privzema dopamina	izboljšanje parkinsonizma sproženje psihoze
blokada muskarinskih holinergičnih receptorjev	moten vid suha usta sinusna tahikardija zaprtje retenca urina spominske motnje delirij
blokada α_1 adrenergičnih receptorjev	ortostatska hipotenzija, vrtoglavica refleksna tahikardija
blokada α_2 adrenergičnih receptorjev	priapizem
blokada histaminskih receptorjev H1	sedacija hipotenzija večanje telesne teže
blokada dopaminskih D2 receptorjev	ekstrapiramidni stranski učinki endokrine spremembe spolne motnje
blokada serotonininskih receptorjev	motnje ejakulacije hipotenzija preprečevanje migrenskih glavobolov

Ena od značilnosti AD je enak končni učinek ob različnih mehanizmi delovanja.

AD vplivajo v različni meri na razne nevrottransmitterske sisteme (serotoninski, noradrenalinški, acetilholinski, histaminski, dopaminski) v centralnem in perifernem živčnem sistemu.

Z različnimi farmakološkimi lastnostmi povzročajo klinične učinke. Starejši AD, npr. TCA, so v svojem delovanju neselektivni. Posledica so raznovrstni stranski učinki. Pri AD z bolj selektivnim delovanjem na nevrottransmitterske sisteme, npr. SSRI, je profil stranskih učinkov ugodnejši.

AD kliničnih efektov ne povzročajo le z vplivom na nevrottransmitterske sisteme (mehanizem inhibicije ponovnega privzema ali direktni učinek na receptorje), pač pa nekateri vplivajo tudi neposredno na celično membrano ali na nekatere encimske sisteme. (5, 6, 7)

Za AD je značilno, da se zdravilni učinki pokažejo šele po dveh do treh tednih jemanja ob zadostnih odmerkih zdravila. Že bolj zgodaj v poteku zdravljenja se navadno začnejo pojavljati nezaželeni oziroma stranski učinki. Ti imajo pri izbiri AD pogosto odločilno vlogo. Zlasti, če so bolj izraženi, negativno vplivajo na sprejemanje zdravila s strani pacienta. Stranski učinki so neprijetni, predvsem ob predoziranju nekaterih AD (npr. TCA) pa lahko tudi nevarni. To je še posebej potrebno upoštevati pri zdravljenju suicidalnih pacientov. (8)

UPORABA ANTIDEPRESIVOV V ZDRAVLJENJU NEVROTSKIH, STRESNIH IN SOMATOFORMNIH MOTENJ

Indikacije

Osnovna indikacija za uporabo AD so depresivne motnje. Učinkoviti pa so tudi pri nevrotskih, stresnih in somatoformnih motnjah. V celostni obravnavi teh motenj predstavljajo AD poleg psihoterapevtskih metod pomemben del farmakološkega zdravljenja zlasti pri panični in obsesivno-kompulzivni motnji, socialni fobiji, pa tudi generalizirani anksiozni, post-travmatski stresni in trajni somatoformni bolečinski motnji. (9, 10)

Tabela 3: Nevrotske, stresne in somatoformne motnje, pri katerih je zdravljenje z antidepresivi učinkovito

FOBIČNE ANKSIOZNE MOTNJE

- agorafobija s panično motnjo
- socialna fobija

DRUGE ANKSIOZNE MOTNJE

- panična motnja
- generalizirana anksiozna motnja
- mešana anksiozna in depresivna motnja

OBSESIVNO-KOMPULZIVNE MOTNJE

REAKCIJE NA HUD STRES IN PRILAGODITVENE MOTNJE

- posttravmatska stresna motnja

SOMATOFORMNE MOTNJE

- telesno-dismorfična motnja
 - trajna somatoformna bolečinska motnja
-

Mehanizmi delovanja antidepresivov pri anksioznih motnjah

Poleg vplivov okolja, kognitivno-vedenjskih mehanizmov in dednosti z nastankom anksioznih motenj povezujejo tudi spremembe v noradrenalinem, serotoninem in GABA sistemu. (11, 12, 13, 14) AD vplivajo na noradrenalinški in serotoninški sistem.

Uporaba antidepresivov pri posameznih motnjah

FOBIČNE MOTNJE

Agorafobija se pogosteje kot samostojna motnja pojavlja v povezavi s panično motnjo. Z uspešnim zdravljenjem panične motnje (kar je opisano kasneje) se postopno umika tudi agorafobična simptomatika. Učinkovitejša je kombinacija farmakoterapije in psihoterapije, predvsem vedenjsko-kognitivne. Agorafobija brez napadov panike je redkejša motnja. V zdravljenju je učinkovit psihoterapevtski pristop. (10)

Psihoterapevtsko zdravljenje je učinkovito tudi pri **specifičnih fobijah**. Če so specifične fobije povezane s paničnimi napadi, zdravljenje teh odpravlja tudi fobično simptomatiko. (10)

V obravnavi **socialnih fobij** je med psihoterapevtskimi metodami uveljavljena zlasti vedenjsko-kognitivna terapija. Poleg te pa je uspešno tudi farmakološko zdravljenje. (15) Med AD so uspešni predvsem IMAO, zaradi ugodnejšega profila stranskih učinkov pa RIMA (moklobemid). (16, 17) Študije kažejo tudi na možnosti uspešnega zdravljenja socialnih fobij z AD iz skupine SSRI (fluoksamin, fluoksetin in sertralin). (14, 18) TCA so v zdravljenju socialnih fobij manj učinkoviti. (10)

Za uspešno zdravljenje so potrebne takšne doze kot pri zdravljenju depresivnih motenj. Prvi znaki izboljšanja se pokažejo po 6 do 8 tednih, še izraziteje pa po 16 tednih zdravljenja. Zaradi možnosti relapsov je po umaknitvi simptomov priporočljivo vzdrževalno zdravljenje z AD. (16)

Razen z AD lahko poskušamo terapijo socialnih fobij tudi z anksiolitiki in beta-blokatorji (propranolol). (10, 15)

PANIČNA MOTNJA

V večini primerov je najučinkovitejše farmakološko zdravljenje skupaj s kognitivno in vedenjsko psihoterapijo. (10) V farmakološkem zdravljenju paničnih motenj so uspešni AD (TCA, SSRI in RIMA) in benzodiazepini. Zdravimo lahko tudi s kombinacijo obeh zdravil. Z benzodiazepini delujemo predvsem hitreje na začetku zdravljenja, kasneje pa postopno po 8 do 12 tednih preidemo na AD. Tak način zdravljenja je koristen tudi zato, ker se pri mnogih pacientih s panično motnjo ob uvedbi AD paradokсно poveča anksioznost. Zato moramo začeti zdravljenje z AD zelo previdno z nižjimi odmerki kot npr. pri pacientih z depresijo. Tudi dnevne doze so nekoliko nižje kot pri zdravljenju drugih motenj. (10, 19, 20)

TCA

Največ je podatkov o zdravljenju paničnih motenj z imipraminom in klomipraminom. (19, 20, 21, 22)

Klomipramin je nekoliko bolj učinkovito zdravilo. (21) Klinične izkušnje kažejo, da je zdravljenje potrebno začeti z nizkimi odmerki (npr. 10 mg klomipramina dnevno), da se izognemo stranskim učinkom, predvsem pretirani stimulaciji pacienta ob začetku terapije. Dozo počasi večamo, sprva le po 10 mg vsaka 2 do 3 dneve, nato pa 25 mg dnevno do optimalne dnevne doze (150-300 mg).

V zdravljenju paničnih motenj se uporabljajo tudi drugi TCA, amitriptilin, doksepin, maprotilin in tudi trazodon, vendar so uspehi z njimi slabši. (14, 20)

SSRI

Študije, zlasti s fluvoksaminom, pa tudi s fluoksetinom in sertralinom, dokazujejo, da so AD iz skupine SSRI učinkovita zdravila za panične motnje. (10, 14, 20, 23) Njihov profil stranskih učinkov je sicer ugodnejši kot pri TCA, vendar moramo terapijo paničnih motenj tudi z njimi izvajati previdno, z nizkimi začetnimi odmerki in postopnim večanjem doze zaradi povečane možnosti pretirane stimulacije pacientov s panično motnjo. Začetna dnevna doza fluoksetina naj bi bila 2 do 4 mg. (10)

RIMA

Tudi z moklobemidom lahko pričakujemo uspeh pri zdravljenju paničnih motenj. (17)

Zdravljenje z AD naj bi pri panični motnji trajalo vsaj 8 do 12 tednov, preden se pokažejo ugodni učinki. Če se to ne zgodi kljub zadostnim dozam zdravila, najprej zamenjamo AD s predstavnikom iz druge skupine. Kasneje lahko poskušamo s kombinacijami različnih zdravil, npr. TCA in SSRI, TCA z benzodiazepinom ali TCA in litijevega karbonata. Opisani so tudi uspešni poskusi zdravljenja s karbamazepinom, valproatom in verapamilom. (10)

Poleg omenjenih medikamentov se v obravnavi paničnih motenj uporabljajo tudi beta-adrenergični blokatorji (propranolol, atenolol). Koristni so pri odpravljanju perifernih telesnih simptomov, ki so pogosto sestavni del panične motnje, niso pa učinkoviti v zdravljenju paničnih motenj. (9, 24)

Ko je simptomatika ob rednem jemanju optimalnih doz AD odsotna vsaj 3 do 4 mesece, lahko previdno skušamo v daljšem obdobju znižati dozo AD na najmanjši še učinkoviti odmerek in naprej izvajati zdravljenje še vsaj 8 do 12 mesecev, ker je sicer večja možnost relapsa. (10, 19)

Dolgoročna obravnava panične motnje je optimalna, če farmakološko zdravljenje dopolnimo s psihoterapevtskimi ukrepi, zlasti vednjsko-kognitivno terapijo. (25)

GENERALIZIRANA ANKSIOZNA MOTNJA

Najboljša je kombinirana metoda zdravljenja s psihoterapijo in zdravili. Osnovni farmakološki pristop pri zdravljenju te motnje je z benzodiazepini in buspironom. Pri okrog 30% pacientov ta terapija ni

uspešna. (10) V teh primerih je indicirano zdravljenje z AD, zlasti s TCA in trazodonom. Za AD se odločamo tudi zaradi dolgotrajnejšega poteka motnje in s tem večje možnosti razvoja tolerance in odvisnosti od benzodiazepinov. Benzodiazepini delujejo bolj na somatske faktorje anksioznosti, AD pa na psihične. (26) Koristni so tudi beta-adrenergični blokatorji (propranolol). (27)

MEŠANA ANKSIOZNA IN DEPRESIVNA MOTNJA

Tudi tu imamo možnost psihoterapevtskega in farmakološkega zdravljenja. Izbiramo med anksiolitiki, AD in kombinacijo obeh. Med AD so uporabni preparati iz skupine SSRI in TCA. (10)

OBSESIVNO-KOMPULZIVNA MOTNJA

Glede na to, da je pojav obsesivno-kompulzivne motnje (OKM) v veliki meri pogojen z biološkimi faktorji, je pričakovati učinkovitost farmakološkega zdravljenja. Uspešna je obravnava, v kateri kombiniramo farmakološki pristop z vedenjsko terapijo. (10, 25)

Klomipramin je standardno zdravilo za OKM. Zdravljenje začnemo s 25 mg dnevno in postopno višamo odmerek do 300 mg dnevno. (10, 28) Prevladujoči mehanizem delovanja pri tem AD je inhibicija ponovnega privzema serotonina. Tako delujejo tudi AD iz skupine SSRI (fluvoksamin, fluoksetin, sertralin). Tudi ta zdravila so učinkovita v zdravljenju OKM (14, 29, 30) in skupaj s klomipraminom predstavljajo zdravila prvega izbora v zdravljenju te motnje. AD je navadno potrebno dajati 8 do 16 tednov, da se pojavijo učinki. Tudi pri tej motnji je terapija navadno dolgotrajnejša in uspehi boljši z dodatno vedenjsko terapijo.

Če je terapija z enim od navedenih AD neuspešna, lahko zamenjamo AD z drugim serotoninskim ali IMAO. Uspeh lahko dosežemo včasih s kombinacijo AD in litija, benzodiazepinov, buspirona ali nevroleptikov. Znani so tudi uspešni poskusi zdravljenja trdovratnih OKM z elektrokonvulzivno terapijo in kirurškimi posegi (cingulotomija). (10, 31)

STRESNE MOTNJE

AD so učinkoviti pri zdravljenju **posttravmatske stresne motnje**. Opisana je uspešna uporaba TCA (amitriptilin, imipramin), SSRI in IMAO v dozah, kot se sicer uporabljajo pri zdravljenju depresivnih motenj. Z AD zdravimo vsaj eno leto.

Poleg teh so znani tudi ugodni učinki karbamazepina, litija, benzo-diazepinov in beta-blokatorjev.(32)

Zdravljenje **akutne stresne motnje** je simptomatsko, uspešni so benzodiazepini.(10)

Pri **prilagoditveni motnji** je osnovna metoda zdravljenja psihoterapija.(10) Vedenjsko-kognitivna terapija je uspešna tudi v obravnavi prej naštetih motenj.

SOMATOFORMNE IN DISOCIATIVNE MOTNJE

Za to skupino motenj je indicirana psihoterapevtska obravnava, zdravljenje z AD pa takrat, kadar so pridružene še druge psihiatrične motnje, pri katerih je uporaba AD indicirana. Pogosto je pridružena anksiozna ali depresivna motnja.

Telesno-dismorfična motnja, ki spada v skupino somatoformnih motenj, predstavlja indikacijo za uporabo AD kot samostojna motnja. Opisano je uspešno zdravljenje s TCA, IMAO in zlasti SSRI, s katerimi naj bi dosegli zmanjšanje izraženosti simptomatike pri 50% pacientov. (10)

Zdravljenje z AD pa je lahko uspešno tudi pri **trajni somatoformni bolečinski motnji**. Uporabni so TCA (amitriptilin, doksepin, klomipramin), SSRI in trazodon. Pozitivni učinek pri zmanjšanju bolečin je dosežen bodisi z antidepresivnim delovanjem ali pa z direktnim analgetičnim delovanjem (s stimulacijo eferentnih inhibitornih bolečinskih poti, kjer je soudeležen serotonin). (10, 33)

ZAKLJUČEK

V celostni obravnavi nevrotskih, stresnih in somatoformnih motenj predstavljajo AD poleg psihoterapevtskih metod pomemben del farmakološkega zdravljenja, zlasti pri panični in obsesivno-kompulzivni motnji, socialni fobiji, pa tudi generalizirani anksiozni, posttravmatski stresni in trajni somatoformni bolečinski motnji.

1. Moravec Berger D, ur. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene: MKB-10. Deseta revizija. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 1995: 339-51.
2. Davis JM. Organic therapies. Antidepressant drugs. In: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. Comprehensive textbook of psychiatry / IV. Baltimore: Williams&Wilkins, 1985: 1513-37.
3. Dodig G. Antidepresivi. V: Lokar J, ur. Klinička psihofarmakoterapija. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga, 1990: 88-117.
4. Ministrstvo za zdravstvo, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. Register zdravil R Slovenije II. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 1995: 272-3.
5. Borg S, Brodin K. Antidepressant drugs. In: Dukes MNG, ed. Meylers side effects of drugs. Twelfth edition. Amsterdam: Elsevier, 1992: 30-78.
6. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Kaplan and Sadocks synopsis of psychiatry. Behaviour sciences. Clinical psychiatry. Seventh edition. Baltimore: Williams&Wilkins, 1994: 971-98.
7. Preskorn SH. Clinical pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. First edition. Caddo: Professional Communications, Inc., 1996.
8. Healy D. Psychiatric drugs explained. London: Mosby, 1993: 54-91.
9. Erić L, Kelin K. Lečenje lekovima neurotičkih, sa stresom povezanih i somatoformnih poremećaja. V: Lokar J, ur. Klinička psihofarmakoterapija. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga, 1990: 243-62.
10. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Kaplan and Sadocks synopsis of psychiatry. Behavioral sciences. Clinical psychiatry. Seventh edition. Baltimore: Williams&Wilkins, 1994: 573-631.
11. Humble M. Aetiology and mechanisms of anxiety disorders. Acta Psychiatr Scand 1987; 76 (suppl 335): 15-30.
12. Eriksson E. Brain neurotransmission in panic disorder. Acta Psychiatr Scand 1987; 76 (suppl 335): 31-7.
13. Cowen PJ. Serotonin receptor subtypes: implications for psychopharmacology. Br J Psychiatry 1991; 159 (suppl 12): 7-14.

14. den Boer JA, Westenberg HGM, De Leeuw AS, van Vliet IM. Biological dissection of anxiety disorders: the clinical role of selective serotonin inhibitors with particular reference to fluvoxamine. *International Clinical Psychopharmacology* 1995; 9 (suppl 4): 47-52.
15. Gelernter CS, Uhde TW, Cimbolik P, Arnkoff DB, Vittone BJ, Tancer ME, Bartko JJ. Cognitive-behavioral and pharmacological treatments of social phobia. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 938-45.
16. Versiani M, Nardi AE, Mundim FD, Alves AB, Liebowitz MR, Amrein R. Pharmacotherapy of social phobia. A controlled study with moclobemide and phenelzine. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 353-60.
17. Liebowitz MR, Hollander E, Schneier F, Campeas R, Welkowitz L, Hatterer J, Fallon B. Reversible and irreversible monoamine oxidase inhibitors in other psychiatric disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82 (suppl 360): 29-34.
18. Van Ameringen M, Mancini C, Streiner D. Sertraline in social phobia. *J Affect Disord* 1994; 31: 141-5.
19. Modigh K. Antidepressant drugs in anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76 (suppl 335): 57-71.
20. Liebowitz MR. Antidepressants in panic disorders. *Br J Psychiatry* 1989; 155 (suppl 6): 46-52.
21. Cassano GB, Petraccia A, Perugi G, Nisita C, Musetti L, Mengali F, Mc Nair DM. Clomipramine for panic disorder: I. The first 10 weeks of a long-term comparison with imipramine. *J Affect Disord* 1988; 14: 123-7.
22. Johnston DG, Troyer IE, Whitsett SF. Clomipramine treatment of agoraphobic women. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 453-9.
23. Black DW, Wesner R, Bowers W, Gabel J. A comparison of fluvoxamine, cognitive therapy and placebo in the treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 44-50.
24. Grunhaus L, Gloger S, Weisstub E. Panic attacks: a review of treatments and pathogenesis. *J Nerv Ment Dis* 1981; 169: 608-13.
25. Marks I, O Sullivan G. Drugs and psychological treatments for agoraphobia/panic and obsessive-compulsive disorders: a review. *Br J Psychiatry* 1988; 153: 650-8.
26. Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone and diazepam. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 884-95.
27. Hallstrom C, Treasaden I, Guy Edwards J, Lader M. Diazepam, propranolol and their combination in the management of chronic anxiety. *Br J Psychiatry* 1981; 139: 417-21.

28. The clomipramine collaborative study group. Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 730-8.
29. Tollefson GD, Rampey AH, Potvin JH, Jenike MA, Rush AJ, Dominguez RA, Koran LM, Shear MK, Goodman W, Genduso LA. A multicenter investigation of fixed-dose fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 559-67.
30. Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Katzelnick DJ, Serlin RC. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder. A meta analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 53-60.
31. Jenike MA, Baer L, Ballantine HT, Martusa RL, Tynes S, Girummas I, Buttolph ML, Cassen NH. Cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 548-55.
32. Davidson J. Drug therapy of post-traumatic stress disorder. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 309-14.
33. Gershon S. Chronic pain: hypothesized mechanism and rationale for treatment. *Neuropsychobiology* 1986; 15 (suppl 1): 22-7.