

## Obsesif kompulsif bozukluk tanısı konan bir grup hastada deksametazon supresyon testi<sup>1</sup>

Murat Kuloğlu,<sup>2</sup> Murad Atmaca,<sup>2</sup> Ömer Geçici,<sup>3</sup> A.Ertan Tezcan<sup>4</sup>

### ÖZET

**Amaç:** DSM-IV'de anksiyete bozuklukları içerisinde sınıflandırılan obsesif kompulsif bozukluğun (OKB), affektif bozukluklarla biyolojik ilişkileri konusundaki çalışmalar yoğunluk kazanmıştır. Çalışmamızda depresif bozukluklarda duyarlı ve özgül olduğu kabul edilen Dekametazon Supresyon Testinin (DST), OKB tanısı konan hastalarda özgüllük ve duyarlılığının belirlenmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Çalışma grubunu Fırat Üniversitesi Tıp Merkezi Psikiyatri Kliniğince Kasım 1998-Nisan 1999 arasında DSM-IV tanı ölçütlerine göre OKB tanısı konan ve bir kısmı yatırılarak tedavi edilen 34 hasta (24 kadın, 10 erkek) oluşturdu. Hastalara Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ), Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (Y-BOKÖ), yarı yapılandırılmış klinik görüşme formu ve DST uygulandı. **Sonuçlar:** Hastaların 15'inde OKB'a eşlik eden orta ve ağır depresif bozukluk belirlendi. Depresif patolojinin eşlik ettiği hastaların 11'inde (% 73.3) DST sonrası baskılanmama belirlenirken; saf OKB tanısı konan 23 hastanın hepsinde baskılanmama saptandı. OKB'un şiddetiyle DST'nde baskılanmama arasında ise ilişki belirlenmedi. **Tartışma:** Çalışmamız OKB'un anksiyete ve affektif bozuklukların bazı biyolojik göstergelerini içeren heterojen bir alt tipi olabileceği savını desteklemektedir. (*Anadolu Psikiyatri Dergisi 2000; 1(1):13-18*)

**Anahtar Sözcükler:** Dekametazon supresyon testi, obsesif kompulsif bozukluk, depresif bozukluk.

### SUMMARY

**Objective:** Studies about biological relationship between affective disorders and obsessive compulsive disorder (OCD) which is classified by DSM- IV as anxiety disorder have increased. In our study, it is aimed to determine the specificity and sensitivity of Dexamethasone Suppression Test (DST) accepted as sensitive and spesific test in depressive disorders, in patients diagnosed OCD. **Method:** The sample consisted of 34 patients (24 females, 10 males) who had applied to Psychiatry Department of Fırat University Medical Faculty as inpatients or outpatients and diagnosed as OCD according to DSM- IV between November 1998-April 1999. Hamilton Depression Rating Scale (HRSD), Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS), semistructured clinical information form and DST were performed to patients. **Results:** Of patients, 15 had comorbid moderate and severe depressive disorder. While it was determined DST nonsuppression in 11 (73.3 %) of patients with depressive pathology; none of 23 patients OCD alone exhibited nonsuppression. There was no association between severity of OCD and DST nonsuppression. **Conclusion:** Finally, our study supports the opinion that OCD may be a heterogenous subtype including some biological indicators of anxiety and affective disorders. (*Anatolian Journal of Psychiatry 2000; 1(1):13-18*)

**Key Words:** Dexamethasone suppression test, obsessive compulsive disorder, depressive disorder.

<sup>1</sup>35. Ulusal Psikiyatri Kongresi'nde sunulmuştur.

<sup>2</sup>Yrd.Doç.Dr., <sup>3</sup>Arş.Gör.Dr., <sup>4</sup>Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri ABD, Dr. Murat Kuloğlu, Fırat Tıp Merkezi Psikiyatri Kliniği 23119 Elazığ.

## GİRİŞ

Deksametazon Supresyon Testi; Cushing sendromu tanısı için kullanıma giren, başlangıçta depresif bozuklukların tanısında da kullanılan özgül ve duyarlı tanısal bir test olarak kabul edilmiştir.<sup>1</sup> Günümüzde birçok organik ve psikiyatrik bozuklukta supresyon gözlenmemesi nedeniyle klinik uygulamada kullanımı ve özgülüğü tartışmalı olmakla birlikte, DST'nin anlamlı olduğu çalışmalar kullanımı açısından ümit vericidir.<sup>2</sup>

Depresif bozukluk tanısı konan hastaların yaklaşık yarısının, DST baskılanmaması gösterdiği ve genel olarak hastanın depresyonu düzeldikçe DST baskılanmamasında geriye dönüş olduğu konusunda görüş birliği bulunmaktadır.<sup>1,3</sup> Tıbbi hastalıklar nedeniyle yatırılarak tedaviye alınan hastaların büyük bir kısmında;<sup>4</sup> demans,<sup>5</sup> mani<sup>6</sup> ve kronik şizofreni<sup>7</sup> gibi psikiyatrik bozukluklarda da DST baskılanmaması yanıtı bildirilmesine karşın, şizofreni ve anksiyete bozukluğu tanısı konan hastalarda DST baskılanma yanıtı alındığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>8,9</sup>

DSM-IV'de<sup>10</sup> anksiyete bozuklukları içerisinde sınıflandırılan obsesif kompulsif bozuklukta; depresif semptomlar ve OKB'a binişik (komorbid) depresif bozukluklar sık görüldüğü gibi;<sup>11,12</sup> depresif bozukluklu hastalarda da obsesyon ve kompulsiyonlar sık bulunmaktadır.<sup>13</sup> Bu binişiklik, OKB'un affektif bozukluklarla biyolojik ilişkileri konusundaki çalışmaların son yıllarda yoğunluk kazanmasına neden olmuştur.<sup>14,15</sup>

Insel ve ark.<sup>14</sup> 16 OKB'lu hastayla yaptıkları çalışmalarında, hastaların 6'sında (% 37) DST'de baskılanmama ve bu hastaların 5'inde (% 83.3) Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği skorlarının 20'nin üstünde olduğunu bildirmişlerdir. Cottraux ve ark.<sup>15</sup> 20 OKB'lu hastanın % 30'unda DST baskılanmaması olduğunu ve bu hastaların DST baskılanması gösterenlere göre HDDÖ skorları açısından bir farklılık gösteremediklerini bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada<sup>16</sup> ikincil depresif bozukluğun kliniğe binişik olduğu 6 OKB'lu hastada DST baskılanması bildirilmiştir.

Çalışmamızda hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin önemli bir göstergesi olan DST'nin OKB tanısı konan hastalarda özgülük ve duyarlılığın belirlenmesi ve affektif semptomatolojinin varlığıyla ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## YÖNTEM VE GEREÇ

Çalışma grubunu Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Psikiyatri Kliniği'ne Kasım 1998-Nisan 1999 tarihleri arasında başvuran ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre OKB tanısı konan, 14'ü (% 41.2) yatırılarak, 20'si (% 58.8) poliklinikten takip edilen, 24'ü kadın, 10'u erkek, toplam 34 hasta oluşturdu. Tanısal nitelikte görüşmenin yapılmasına engel olacak düzeyde eğitimsizliği, herhangi bir endokrinolojik bozukluğu olan, gebe ve obez hastalarla; oral kontraseptif ve alkol kötüye kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalara, çalışma işlemleri anlatılıp çalışmaya katılma onayı alındıktan sonra çalışma araçları uygulandı.

### Çalışma araçları

*Sosyodemografik bilgi formu:* Klinik deneyim ve taranan kaynaklardan elde edilen bilgilere uygun olarak ve çalışmanın amaçları gözönünde bulundurularak hazırlanan sosyodemografik bilgi formuna cinsiyet, yaş, eğitim düzeyi, meslek, medeni durum, sosyoekonomik düzey, hastalığın süresi gibi bilgiler kaydedildi.

*Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği<sup>17</sup> (HDDÖ):* Depresyonun ciddiyetini belirleyen standart bir ölçektir. Yirmibeş puanın üstü ciddi depresyondaki hastaları gösterirken, 18-24 puan oldukça ciddi, 7-17 puan orta ve 7 altı ise iyileşen ya da depresif olmayan hastaları tanımlamaktadır. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirliği Akdemir ve ark.<sup>18</sup> tarafından gösterilmiştir.

*Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği<sup>19</sup> (Y-BOKÖ):* OKB'un ciddiyetini obsesyon ve kompulsiyonların içeriklerine bakmaksızın değerlendiren bir ölçektir. On madde halindeki sorulara uygulayıcı tarafından 0-4 arası puanlar

verilerek değerlendirilmektedir. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirliği Tek ve ark.<sup>20</sup> tarafından gösterilmiştir.

**DST'nin uygulanması:** DST'nin uygulanmasında hastalardan başlangıçta, saat 16<sup>00</sup>'da bazal kortizol düzeylerinin ölçümü için kan örnekleri alındı. Aynı gün saat 23<sup>00</sup>'de 1 mg. deksametazon uygulanarak bir sonraki gün saat 16<sup>00</sup>'da kortizol düzeyi ölçümü tekrarlandı. Deksametazon uygulaması sonrasında kortizol plazma düzeyinin 5mg/dl'nin üzerinde olması baskılanmama olarak değerlendirildi.

**İstatistiksel değerlendirme:** Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde kaba döküm yüzdeler ve SPSS Windows paket programında t testi ve ki kare testleri kullanıldı.

## SONUÇLAR

**1.Sosyodemografik özellikler:** Hastalar 18-48 yaşları arasında olup yaş ortalaması 28.16±15.23 yıl idi. Toplam 34 hastanın 24'ü (% 70.6) kadın ve 10'u (% 29.4) erkekti. Medeni durum yönünden 24'ü (% 70.6) evli, 9'u (% 26.5) bekar ve 1'i (% 2.9) duldu. Hastaların büyük çoğunluğu orta gelir düzeyine sahipti ve 20'si (% 58.8) ilkokul, 8'i

(% 23.5) ortaokul, 4'ü (% 11.8) lise ve 2'si (% 5.9) yüksekokul mezunuydu.

**2.Ölçek puanları:** Hastaların ortalama HDDÖ skoru 13.6±7.2 idi. HDDÖ skorlarına göre 6 hastada (% 17.6) orta, 9 hastada (% 26.5) ağır olmak üzere toplam 15 hastada depresyon OKB'a eşlik etmekteydi. Hastaların ortalama HDDÖ skorlarına göre depresyonlarının olup olmadıklarına göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların HDDÖ sonuçları

Depresyon Düzeyi	s	%
Depresyonu yok	19	55.9
Orta	6	17.6
Ağır	9	26.5

Y-BOKÖ sonuçlarına göre, OKB 6 hastada (% 17.6) hafif, 9 hastada (% 26.5) orta, 14 hastada (% 41.2) şiddetli ve 5 hastada (% 14.7) ağır şiddet düzeyindeydi. Hastaların Y-BOKÖ sonuçlarına göre OKB şiddeti Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Çalışma grubunda depresyon birlikteliği ve DST ilişkisi

	Depresyonun		t	p
	Eşlik ettiği hastalar	Eşlik etmediği hastalar		
Bazal kortizol düzey	12.36±6.24	9.82±6.88	2.1	<.05
DST sonrası kortizol düzeyi	4.48±5.64	1.43±1.81	3.8	<.01
DST sonrası baskılanmama	% 73.3	% 0	$\chi^2 = 18.1$	<.00002

**3.DST sonuçları:** Hastaların bazal kortizol düzey ortalaması 10.28±6.72 mg/dl iken, test sonrası ortalama 3.78±3.51 mg/dl idi. Depresyonun eşlik ettiği 15 hastada (% 44) bazal kortizol düzeyi 12.36±6.24 mg/dl, depresyonun eşlik etmediği saf OKB'lu hastalarda 9.82±6.88 mg/dl idi (t=2.1, p<0.05). Depresyonun eşlik ettiği hastalarda deksametazon uygulaması sonrası kortizol

düzeyi ortalama 4.48±5.64 mg/dl, depresyonun eşlik etmediği saf OKB'lolarda 1.43±1.81 mg/dl idi (t=3.8, p<0.01). Depresyonun eşlik ettiği 15 hastanın 11'inde (% 73.3) DST sonrası 5 mg/dl'nin üzerinde değer ile baskılanmama gözlenirken, depresyonun eşlik etmediği saf OKB'lu hastaların tamamında baskılanma gözlendi ( $\chi^2 = 18.1$ , p< 0.00002) (Tablo 2).

Y-BOKÖ'ne göre hafif şiddet düzeyindeki 6 hastada DST sonrası kortizol düzeyi  $3.56 \pm 2.98$  mg/dl iken, 2 hastada baskılanmama gözlemlendi. Orta şiddet düzeyindeki 9 hastada DST sonrası kortizol düzeyi ortalama  $3.82 \pm 3.02$  mg/dl idi ve 3 hastada baskılanmama belirlendi. Şiddetli klinik düzeydeki 14 hastada kortizol düzeyi  $3.79 \pm 3.55$  mg/dl olup, hastaların 4'ünde baskılanmama gözlemlendi. Ağır şiddet

düzeyindeki 5 hastada DST sonrası kortizol düzeyi  $3.69 \pm 3.21$  mg/dl iken, 2 hastada DST sonrası baskılanmama gözlemlendi. Y-BOKÖ'ne göre OKB'nin klinik şiddetiyle DST baskılanmaması arasında istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p > 0.05$ ). Hastaların Y-BOKÖ skorları ve DST sonrası kortizol düzeyleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların Y-BOKÖ skorları ve kortizol düzeyleri

Y-BOKÖ skorları	Sayı	%	DST sonrası kortizol düzeyi (mg/dl)
Hafif	6	17.6	$3.56 \pm 2.98$
Orta	9	26.5	$3.82 \pm 3.02$
Şiddetli	14	41.2	$3.79 \pm 3.55$
Ağır	5	14.7	$3.69 \pm 3.21$

## TARTIŞMA

Çalışma grubumuzda deksametazon uygulamasından sonra ortalama kortizol düzeyi  $3.78 \pm 3.51$  mg/dl olarak belirlenmiştir. Bu düzey, Lieberman ve ark.nın<sup>21</sup> OKB'lu ve major depresif bozukluklu hastaları DST sonuçları açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında, OKB'lu hastalarda buldukları  $1.47 \pm 1.5$  mg/dl değerinden oldukça yüksektir. Lieberman ve ark.nın çalışmalarında, OKB'lu hastalarda affektif semptomatolojinin minimal düzeyde olması aradaki farklılığın nedeni olarak düşünülebilir.

OKB ile depresyonun birlikteliği sıktır. OKB'lu olan hastalarda % 80 dolaylarında ikincil depresyon görüldüğü, major depresif bozukluklu hastaların da % 30'unda obsesif kompulsif belirtiler görüldüğü bildirilmiştir.<sup>22</sup> Çalışmamızda 6 hastada orta ve 9 hastada ağır olmak üzere, hastalarımızın 15'inde (% 44.1) depresyon belirlendi.

Jenike ve ark.<sup>23</sup> OKB tanısı konan 29 hastayla yaptıkları çalışmalarında, hastaların 5'inde (% 17) en azından hafif düzeyde olmak üzere depresyon belirlendiğini ve bu hastaların

4'ünde (% 80) DST'de baskılanmama, depresyonun eşlik etmediği OKB'luların tümünde baskılanma gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Monteiro ve ark.<sup>24</sup>, 11'inde (% 18) depresyonun eşlik ettiği 61 OKB'lu hastayla çalışmışlar, depresyonun eşlik etmediği 50 hastanın sadece 2'sinde (% 4) DST'de baskılanmama belirlerken, depresyonun eşlik ettiği 11 hastanın 9'unda (% 81.8) baskılanmama gözlemişlerdir. Çalışma grubumuzda orta ve ağır düzeyde olmak üzere HDDÖ'ne göre OKB'a depresyonun eşlik ettiği hastaların % 73.3'ünde DST sonrası baskılanmama belirledik. Bu bulgumuz depresyonun OKB'ye binişik olduğu durumlarda DST baskılanmamasını % 81.1 oranında bildiren Monteiro ve ark.nın çalışmasını desteklemektedir.

Çalışmamızın ilginç bir sonucu; saf OKB tanısı alan 19 hastanın hepsinde DST baskılanmasının gözlenmesiydi. Bu bulgumuz, depresyonun eşlik etmediği saf OKB olgularının tümünde DST'de baskılanma olduğunu bildiren Jenike ve ark.nın<sup>23</sup> çalışmalarını desteklemektedir.

Catapano ve ark.<sup>25</sup>, depresyonun eşlik etmediği 18 OKB'lu hastaya DST uygulamışlar ve bunların 5'inde (% 27.7) DST'de baskılanmama bildirmişlerdir. Çalışmamızda Catapano ve ark.n'dan farklı olarak depresyonun eşlik etmediği OKB'lu hastaların tümünde baskılanma gözlemlendi. Depresif bozuklukların yaklaşık yarısında olduğu kabul edilen DST'deki baskılanmamanın, OKB ve depresyonun binişik olduğu olgularda da çalışmamızda % 73.3 ve benzer bir çalışmada<sup>24</sup> % 81.1 oranında bulunması iki bozukluğun biyolojik etkileşimini düşündürmektedir. Gehris ve ark.nın<sup>26</sup> tedavi öncesi yüksek idrar serbest kortizol düzeyleri belirlenen ve 10 haftalık klomipramin tedavisiyle idrar serbest kortizol düzeyleri belirgin olarak azalan OKB'lu hastalarda yaptığı çalışma da düşündüğümüz bu biyolojik etkileşimi destekler niteliktedir.

Çalışmamızda Y-BOKÖ ile belirlenen OKB'un klinik şiddetiyle DST'de baskılanmama arasında bir ilişki bulunamadı. Yazında (literatürde) OKB şiddetiyle DST arasındaki ilişki konusunda sınırlı sayıda çalışmaya rastlandı. Insel ve ark.<sup>27</sup> OKB nedeniyle yatarak tedavi gören hastaların poliklinikten takip edilen hastalara göre DST'de baskılanmama göstermeye eğilimli olduklarını ve OKB'un şiddetinin DST'de baskılanmama ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Buna karşılık bir başka çalışmada<sup>28</sup>, OKB şiddetiyle DST sonrası kortizol düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda da OKB şiddetiyle DST sonrası kortizol düzeyleri arasında bir ilişki belirlenmemiştir.

Sonuç olarak, bulgularımız OKB'un anksiyete ve affektif bozuklukların bazı biyolojik göstergelerini içeren heterojen bir alt tipi olabileceğini desteklemekle birlikte, daha geniş hasta gruplarında yapılacak benzer çalışmalara gereksinim olduğu düşüncesindeyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF ve ark: A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Arch Gen Psychiatry 1981; 38:15-22.

2. Checkley SA: Biological markers in depression. K Granville-Grossman (ed): Recent Advances in Psychiatry'de. 3. baskı, London, Churchill Livingstone Press, 1985.
3. Samancı AY, Uçarer N, Erkmen H ve ark: Panik bozukluk, sekonder depresyon ve Dekametazon Supresyon Testi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1998; 8(2):81-89.
4. Crapo L: Cushing's syndrome. Metabolism 1979; 28:955-977.
5. Spar JE, Gerner R: Does the dexamethasone test distinguish dementia from depression? Am J Psychiatry 1982; 139:238-240.
6. Graham PM, Both J, Boranga G ve ark: The dexamethasone suppression test in mania. J Affect Dis 1982; 4:201-211.
7. Dewan MJ, Pandurangi AK, Boncher ML ve ark: Abnormal dexamethasone suppression test results in chronic schizophrenic patients. Am J Psychiatry 1982; 139:1501-1503.
8. Carroll BJ: The dexamethasone suppression test for melancholia. Br J Psychiatry 1982; 140:292-304.
9. Curtis G, Cameron O, Nesse R: The dexamethasone suppression test in panic disorder and agoraphobia. Am J Psychiatry 1982; 139:1043-1046.
10. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4. baskı, Washington DC, APA, 1994.
11. Marks IM: Are there anticomulsive or antiphobic drugs? Review of the evidence. Br J Psychiatry 1983; 143:338-347.
12. Goodwin DW, Guze SB, Robins E: Follow-up studies in obsessional neurosis. Arch Gen Psychiatry 1969; 20:182-187.
13. Kendell RE, Discipio WJ: Obsessional symptoms and obsessional personality traits in patients with depressive illness. Psychol Med 1970; 1:65-72.
14. Insel TR, Kalin NH, Guttmacher B ve ark: The dexamethasone suppression test in patients with primary obsessive compulsive disorder. Psychiatr Res 1982; 6:153-160.
15. Cottraux JA, Bouvard M, Claustrat B: Abnormal dexamethasone suppression test in primary obsessive compulsive patients: a confirmatory report. Psychiatr Res 1984; 13:157-165.

16. Schlessler M, Winokur G, Sherman B: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in depressive illness: its relationship to classification. Arch Gen Psychiatry 1980; 37:737-743.
17. Hamilton M: A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960; 23:56-62.
18. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ ve ark: Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. 3P Dergisi 1996; 4:251-259.
19. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA: The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. Arch Gen Psychiatry 1989; 46:1006-1016.
20. Tek C, Uluğ B, Rezaki BG ve ark: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale and US National Institute of Mental Health Global Obsessive Compulsive Scale in Turkish: reliability and validity. Acta Psychiatr Scand 1995; 91:410-413.
21. Lieberman JA, Kane JM, Sarantokos S ve ark: Dexamethasone suppression tests in patients with obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 1985; 142:747-751.
22. Nemiah JC, Uhde TW: Obsessive-compulsive disorder. HI Kaplan, BJ Sadock (eds): Comprehensive Textbook of Psychiatry'de. 5. baskı, Baltimore, Williams& Wilkins, 1989, s.984-1000.
23. Jenike MA, Baer L, Brotman AW ve ark: Obsessive-compulsive disorder, depression, and the dexamethasone suppression test. J Clin Psychopharmacol 1987; 7:182-184.
24. Monteiro W, Marks IM, Noshirvani ve ark: Normal dexamethasone suppression test in obsessive-compulsive disorder. Br J Psychiatry 1986; 148:326-329.
25. Catapano F, Monteleone P, Maj M ve ark: Dexamethasone suppression test in patients with primary obsessive-compulsive disorder and in healthy controls. Neuropsychobiology 1990; 23:53-56.
26. Gehris TL, Kathol RG, Black DW ve ark: Urinary free cortisol levels in obsessive-compulsive disorder. Psychiatr Res 1990; 32:151-158.
27. Insel TR, Mueller EA, Gillin JC ve ark: Tricyclic response and obsessive-compulsive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1985; 9:25-31.
28. Coryell W, Noyes RJ, Schlechte J: The significance of HPA axis disturbance in panic disorder. Biol Psychiatry 1989; 25:989-1002.