

KRONİK ŞİZOFRENLERDE SUBJEKTİF YAKINMALAR, DEFRESİF DUYGU DURUM VE EKSTRAPİRAMİDAL YAN ETKİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Behçet Coşar* Selçuk Candansayar** Zehra Arıkan*** Erdal Işık****

Şizofreninin klinik tanısında gözlenebilir davranışlar esas rolü oynarken, subjektif yakınmalar ikinci planda kalmaktadır (4,12,18).

Psikolojik işlev yetersizliklerinden assosiasyon bozukluğu ve afekt düzleşmesi gibi bazıları şizofreni için karakteristik olarak kabul edilirken, konsantrasyon bozukluğu ve anhedoni gibi diğer bazı işlev yetersizlikleri başka psikiyatrik hastalıklarda da sık görülebildiğinden bunların şizofreni tanısındaki değerleri sınırlıdır. Ancak bu durumların hastanın iş yaşamı ve sosyal uyumu üzerinde güçlü etkileri olduğu bilinmektedir (4,18). Bu, «şizofrenik defekt durumu» olarak bilinen tablonun gelişmesi sırasında belirginleşen negatif semptomlarla ve/veya kişilik, entellektüel yetiler ve istekteki deteriorasyonla açıklanabilir (11). Ancak bu eksiklik (defekt) ve yokluk (defisit) durumunun veya negatif sendromun yokluğunda bile, bozuk sosyal fonksiyon kalıcı olarak izlenebilir (1,2,15). 502 hasta ile yapılan bir çalışmada belirgin pozitif veya anegatif semptom yokluğunda bile, bunların yaklaşık % 25'inin tam fonksiyonel remisyon göstermediği saptanmıştır (1) ve şizofreniye özgü olmayan bu rezidüel duruma «Pure Defect Syndrome (Saf Eksiklik Sendromu)» adı verilmiştir (11).

Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği'nin (SANS) subjektif maddelerinin defisitleri saptamada yararlı olduğu, ancak daha spesifik soruların gerekli olduğu görüşü hakimdir (18). Subjektif yakınmaların şizofrenik psikopatolojinin önemli bir bileşeni olduğunu savunan-

* Uzm. Dr.

** Gazi Üni. Tıp Fak. Psikiyatri Anabilim Dalı, Arş. Gör.

*** Gazi Üni. Tıp Fak. Psikiyatri Anabilim Dalı, Doç. Dr.

**** Gazi Üni. Tıp Fak. Psikiyatri Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Geliş Tarihi : Mart 12, 1993

Kabul Tarihi : Haziran 13, 1994

lar da vardır (11,12). Subjektif yakınmalar belirgin psikopatolojiyi ölçmekten çok şizofren hastanın kendini nasıl hissettiğini yansıtır ve bir anlamda hastanın tedaviye bağlı olarak kendisindeki değişimleri algılamasının da bir göstergesi olarak kabul edilebilirler (12).

Subjektif yakınmaların saptanmasının şizofrenideki bilişsel ve algısal bozuklukların ortaya çıkarılmasında (8), sosyal ve iş fonksiyonlarının ne olacağını saptanmasında (11) yararlı olabileceği görüşleri vardır. Antipsikotik uygulaması ile ilişkili olan subjektif değişikliklerin hastanın tedaviye katılımını ve yan etki profilini saptamada yararlı olabileceği de öne sürülmüştür (24).

Düşünmede zorluk, anhedoni, isteksizlik ve enerji kaybı gibi durumların depresif bozukluklarda da görüldüğü bilinmektedir (14,17). Bazı şizofrenlerde benzer tablolar izlenmesi, şizofreniyle depresyon ve depresif hastalık arasında fenomenolojik bir benzerlik olabileceğini de düşündürmüştür (18). Subjektif Defisit Sendrom Ölçeği (SDSS) kullanılarak yapılan çalışmalarda, kronik ve tedavi görmemiş akut hastalarda subjektif yakınmaların depresif duygu durumdan bağımsız oldukları izlenirken, tedavi gören akut hastalarda bağımsız olmadığı bildirilmiştir (4,12). Manifest psikopatoloji ölçümünde belirgin azalma olsa bile, SDSS puanlarının antipsikotik tedaviye cevapla azalmadığı, ayrıca SDSS ve Simpson Ekstrapiramidal Yan Etki Ölçüm Ölçeği puanları arasında korelasyon bulunmadığı, bu nedenle subjektif yakınmaların antipsikotik yan etkisine ikincil olmadığı ileri sürülmüştür (4,11).

Bu çalışmada yatarak tedavi gören 35 şizofren hasta Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition-Revised (DSM III-R) (5), Tsuang-Winokur (T/W) (23) ve Negatif-Pozitif (N/P, SANS/SAPS) (3,6,7) tanı sistemlerine göre alttıplendirilmiş ve bu alttıpler arasında subjektif yakınmalar, depresif duygu durum ve ekstrapiramidal yan etkiler yönünden farklılık olup olmadığı araştırılmıştır.

YÖNTEM

Bu çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği'nde yatarak tedavi gören ve iki psikiyatr tarafından DSM III-R tanı kriter-

lerine (5) göre kronik şizofreni tanısı konulan 35 hasta alınmıştır. Hastalar seçilirken parenteral antipsikotik tedaviye gereksinim göstermeyen, madde veya ilaç bağımlılığı olmayan, depo antipsikotik tedavi veya en az 10 gündür herhangi bir ilaç tedavisi almamış olanlar seçilmiştir. Bu hastalar DSM III-R, Tsuang-Winokur (T/W) (23) ve Negatif/Pozitif (N/P) (SANS/SAPS) (3,6,7) tanı sistemlerine göre alttıplere ayrılmıştır. Hastalarda;

- 1 — Subjektif Defisit Sendrom Ölçeği (SDSS) (12) ile subjektif yakınmalar,
- 2 — Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDS) (21 soruluk) (10) ile depresif belirtiler,
- 3 — Simpson Ekstrapiramidal Yan Etki Ölçüm Ölçeği (21) ile antipsikotiklere bağlı ekstrapiramidal yan etkiler değerlendirilmiştir.

Hastalara çalışmanın 1. günü herhangi bir tedavi başlanmadan önce yüzeysel geçerlilik ve güvenilirliği yapılmış olan SDSS, HDS ve Simpson Ekstrapiramidal Yan Etki Ölçüm Ölçeği verilmiş ve daha sonra 400-600 mg/gün klorpromazin ya da eşdeğeri antipsikotik başlanmıştır. Aynı ölçekler 15. ve 30. günlerde yinelenmiştir. Antipsikotik yan etkisi yönünden hastalar her gün muayene edilmiş, bir yan etki belirlendiğinde o gün yeniden Simpson Ekstrapiramidal Yan Etki Ölçüm Ölçek puanı kaydedilerek tedaviye biperiden eklenmesi planlanmıştır.

Hasta sayısı göz önüne alınarak demografik özelliklerle ilgili bilgiler yüzdeler (%) şeklinde gösterilmiştir. Üç tanı sistemine göre alttıplendirilen hastalarda 1., 15. ve 30. gün ortalama SDSS puanları yönünden farklılığın olup olmadığına varyans analizi (ANOVA) ile bakılmış ve farklılığın saptandığı durumlarda Sheffé Çoklu Karşılaştırma Töntemi ile farkın hangi gruplardan kaynaklandığına bakılmıştır.

BULGULAR

Tablo I'de 15 hastanın (% 42.8) paranoid, 7 hastanın (% 20) dezorganize, 6 hastanın (% 17.2) rezidüel, 7 hastanın (% 20) ayrışmamış alttıpe girdikleri görülmektedir.

Tablo II'de 18 hastanın (% 51.4) paranoid, 9 hastanın (% 25.7) hebefrenik, 8 hastanın (% 22.9) miks alttıpe girdikleri görülmektedir.

Tablo III'de 14 hastanın (% 40) pozitif, 6 hastanın (% 17.1) negatif, 15 hastanın (% 42.9) miks alttıpe girdiği görülmektedir.

Yapılan ekstrapiramidal semptom ölçümlerinde 30 günlük tedavi süresinde hastaların hiçbirinde Simpson Ekstrapiramidal Yan Etki Ölçüm Ölçeği'nde 0.4 veya üzerinde puana eşdeğer bulgu saptanmamıştır.

30 günlük tedavi süresinde alttıplerin hiçbirinde Hamilton Depresyon Ölçeği'nde 17 ve üstü puan alan hasta olmamıştır (Tablo IV, V, VI).

Tablo I : Çalışmaya alınan hastaların DSM III-R alttıplerine göre dağılımı

DSM III-R	n	%
Paranoid	15	42.8
Dezorganize	7	20
Rezidüel	6	17.2
Ayrışmamış	7	20
Toplam	35	100

Tablo II : Çalışmaya alınan hastaların Tsuang/Winokur (T/W) alttıplerine dağılımı

T/W	n	%
Paranoid	18	51.4
Hebefrenik	9	25.7
Miks	8	22.9
Toplam	35	100

Tablo III : Çalışmaya alınan hastaların Negatif-Pozitif (N/P) alttiplerine göre dağılımı

N/P	n	%
Pozitif	14	40
Negatif	6	17.1
Miks	15	42.9
Toplam	35	100

Tablo IV : DSM III-R tanı sistemine göre alttiplendirilen hastaları 1., 15. ve 30. gün ortalama Hamilton Depresyon Ölçeği puanları

DSM III-R	1. gün	15. gün	30. gün
Paranoid	13.66	8.66	6.80
Dezorganize	11.28	10.28	9.85
Rezidüel	11.00	8.16	4.16
Ayrışmamış	13.28	9.57	8.00

Tablo V : Tsuang-Winokur (T/W) tanı sistemine göre alttiplendirilen hastalarda 1., 15. ve 30. gün ortalama Hamilton Depresyon Ölçeği puanları

T/W	1. gün	15. gün	30. gün
Paranoid	13.82	8.88	6.83
Hebefrenik	11.22	10.22	9.44
Miks	11.62	8.25	5.50

Tablo VI : Negatif-Pozitif (N/P) tanı sistemine göre alttiplendirilen hastalarda 1., 15. ve 30. gün ortalama Hamilton Depresyon Ölçeği puanları

N/P	1. gün	15. gün	30. gün
Pozitif	11.42	9.28	7.64
Negatif	11.16	8.33	5.00
Miks	14.00	9.20	7.66

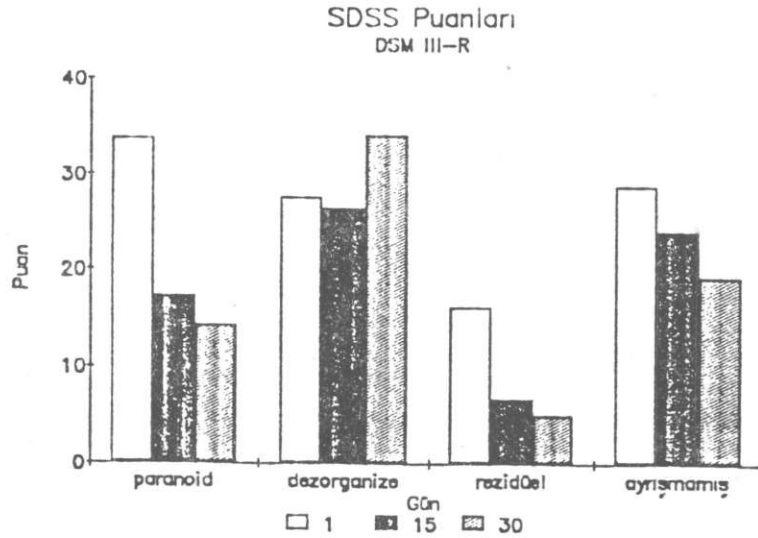
DSM III-R tanı sistemine göre alttiplendirilen hastalarda varyans analizi (ANOVA) ile 1 ay süre içinde SDSS puan değişimleri yönünden anlamlı fark saptanmıştır (F : 2.92, p : 2.515E-05, p<0.05). Sheffé

Çoklu Karşılaştırma yöntemi ile farklılığın dezorganize alttıpten kaynaklandığı saptanmıştır ($p < 0.05$) (Tablo VII, Şekil 1).

Tsuang-Winokur (T/W) tanı sistemine göre alttıplendirilen hastalarda varyans analizi (ANOVA) ile 1 ay süre içinde SDSS puan değişimleri yönünden anlamlı fark saptanmıştır ($F : 3.30$, $p : 0.0231$, $p < 0.05$). Sheffé Çoklu Karşılaştırma Yöntemi ile farklılığın hebefrenik alttıpten kaynaklandığı saptanmıştır ($p < 0.05$) (Tablo VIII, Şekil 2).

Tablo VII : DSM III-R tanı sistemine göre alttıplendirilen hastalarda 1., 15. ve 30. gün ortalama Subjektif Defisit Sendrom Ölçeği (SDSS) puanları

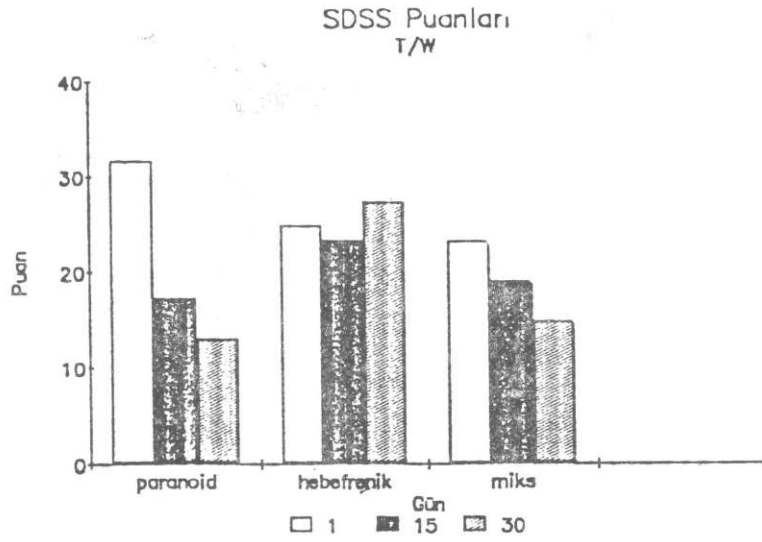
DSM III-R	1. gün	15. gün	30. gün
Paranoid	33.8	17.33	14.33
Dezorganize	27.57	26.42	34.14
Rezidüel	16.16	6.66	5.00
Ayrışmamış	25.85	24.00	19.28



Şekil 1 : DSM III-R tanı sistemine göre alttıplendirilen hastalarda 1., 15. ve 30. gün ortalama Subjektif Defisit Sendrom Ölçeği (SDSS) puanları

Tablo VIII : Tsuang-Winokur (T/W) tanı sistemine göre alttıplendirilen hastalarda 1., 15. ve 30. gün ortalama Subjektif Defisit Sendrom Ölçeği puanları

T/V	1. gün	15. gün	30. gün
Paranoid	31.66	17.33	13.05
Hebefrenik	24.77	23.22	27.22
Miks	23.12	19.00	14.87

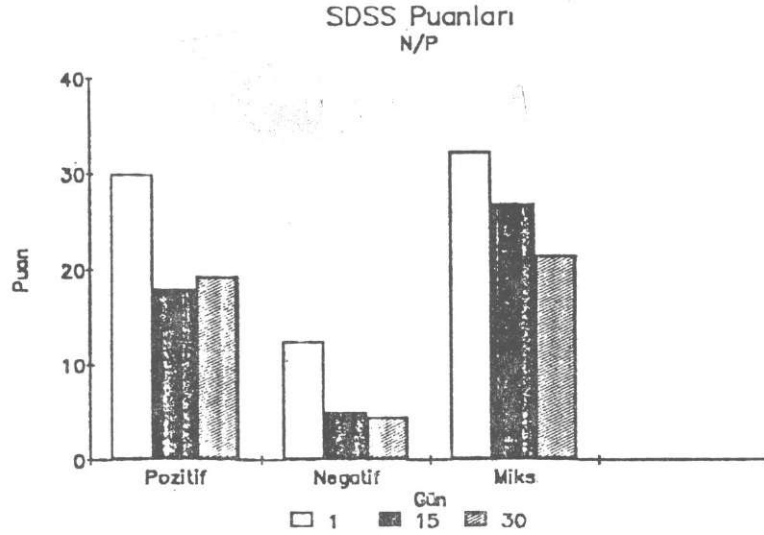


Şekil 2 : Tsuang-Winokur (T/W) tanı sistemine göre alttıplendirilen hastalarda 1., 15. ve 30. gün ortalama Subjektif Defisit Sendrom Ölçeği puanları

Negatif-Pozitif (N/P) tanı sistemine göre alttıplendirilen hastalarda varyans analizi (ANOVA) ile 1 ay süre içinde SDSS puan değişimleri yönünden anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). (Tablo IX, Şekil 3).

Tablo IX : Negatif-Pozitif (N/P) tanı sistemine göre alttıplendirilen hastalarda 1., 15. ve 30. gün ortalama Subjektif Defisit Sendrom Ölçeği puanları

N/P	1. gün	15. gün	30. gün
Pozitif	29.92	18.00	19.28
Negatif	12.5	5.00	4.50
Miks	32.26	28.86	21.46



Şekil 3 : Negatif-Pozitif (N/P) tanı sistemine göre alttıplendirilen hastalarda 1., 15. ve 30. gün ortalama Subjektif Defisit Sendrom Ölçeği puanları

TARTIŞMA

DSM III-R, T/W ve N/P tanı sistemlerine göre alttıplendirilen hastaların hiçbirinde, 30 günlük tedavi boyunca Simpson Ekstrapiramidal Yan Etki Ölçüm Ölçeği'nde 0.4 ve üzerinde puana eşdeğer ekstrapiramidal yan etki saptanmamıştır.

Tablo IV, V, ve VI'ya birlikte bakıldığında DSM III-R, T/W ve N/P tanı sistemine göre alttıplendirilen hastalarda, 30 günlük tedavi süresinde ortalama Hamilton Depresyon Ölçeği puanının 17 ve üstüne çıkmadığı görülmektedir. Bu da, hastalarda depresif duygudurumun saptanmadığını göstermektedir. Bu çalışmada standart doz antipsikotik verilen 35 hastada 4 haftalık süre sonrasında depresif duygudurum saptamaya yönelik bir ölçüm yapılmamış, hastalarda depresif semptom aramaya yönelik girişimler 4 hafta içinde yapılmıştır. Bulgular hastalığın başlangıç döneminde, psikopatolojinin yaygın olduğu dönemde depresif semptomların olmadığı yönündedir. Bu bulgu, depresif duygu durumunun hastalığın başlangıç döneminde ve psikotik semptomların alevlendiği dönemde görüldüğünü bildiren çalışmalara zıt düşmektedir (13,20). Ancak 4. haftadan sonra çalışmaya alınan hastalarda postpsikotik depresif duygu durumunun ortaya çıkıp çıkmadığı konusunda yorum yapılamamaktadır.

Tablo VII, VIII ve IX'a birlikte bakıldığında; 1 aylık subjektif Defisit Sendrom Ölçeği (SDSS) puanlarının değişimi açısından, alttıpler arasında, DSM III-R tanı sistemine göre dezorganize alttıpten, T/W tanı sistemine göre hebefrenik alttıpten kaynaklanan bir farklılık olduğu görülmektedir (DSM III-R, F : 2.92, p : 2.515E-05, $p < 0.05$; T/W, F : 3.30, p : 0.0231, $p < 0.05$). Bu iki alttıpe giren hastalar duygu ve düşüncelerini daha zor ifade edebilen, belirgin asosiasyon bozukluğu gösteren hastalardır (5). Soruları sağlıklı biçimde algılayamayıp değerlendirememiş olabilecekleri düşünülebilir. Ayrıca bu iki alttip daha erken başlangıçlı ve daha fazla deteriorasyon gösteren alttıpler olduklarından (14,5), bu duruma bağlı olarak daha çok subjektif yakınmaları olduğu düşünülebilir.

Tablo VII, VIII, IX ve Şekil 1, 2 ve 3'te alttıplerin ortalama SDSS puanlarına bakıldığında, dezorganize ve hebefrenik alttıplerde 30. günde, diğer alttıplerde ise tedavinin başlangıç döneminde yüksek olduğunun görülmesi, subjektif yakınmaların hem prodromal dönemde hem de belirgin psikopatolojinin kontrol altına alındığı dönemde görülebileceğini düşündürmektedir ve bu konudaki literatürle uyumludur (12,11). Ayrıca, subjektif yakınmaların, şizofreninin önemli bir parçası olduğu düşüncesini de doğrular niteliktedir (18,4,12).

Dezorganize ve hebefrenik alttıplerde tedavinin 30. gününde SDSS ölçek puanının ilk günden daha yüksek bulunması (Tablo VII, VIII ve Şekil 1, 2), antipsikotik tedavi sonucunda asosiasyon bozukluğu ve benzeri semptomlarının düzelmesi nedeniyle bu iki alttıpe giren hastaların subjektif yakınmalarını daha iyi bir şekilde dile getirdiklerini düşündürmektedir.

Hem DSM III-R hem de T/W tanı sistemine göre paranoid alttıpe giren hastalarda tedavinin 1. günü ortalama SDSS puanlarının yüksek olması (Tablo VII, VIII ve Şekil 1, 2), paranoid alttıpte yıkımın daha az olması nedeniyle subjektif yakınmalarını daha iyi bir şekilde dile getirebildiklerini düşündürmektedir.

Tablo VII ve Şekil 1'de rezidüel alttıpe giren hastalarda ortalama SDSS puanlarının diğer alttıplere göre daha düşük olduğu görülmektedir. Bu durum, subjektif yakınmaları rezidüel dönemin bir parçası olarak nitelendiren bazı araştırmacıları doğrulamamaktadır (4,11). Ancak rezidüel alttıpe giren hasta sayısının azlığının bu yöndeki değerlendirmeyi etkilemiş olabileceği düşünülebilir. Öte yandan rezidüel dönemdeki hastalarda ortalama SDSS puanlarının düşük olması sub-

jektif yakınmaların şizofrenide psikotik semptomların yoğun olduğu dönemlerde yaşanabileceği görüşü ile uyumlu kabul edilebilir (12).

Tablo IX ve Şekil 3'te negatif alttıpe giren hastalarda tedavinin 1. gününde ortalama SDSS puanlarının diğer günlere göre daha düşük olduğu görülmektedir. Bu durum, bu alttıpe giren hastaların kişilerarası ilişkilerinin yetersiz olması ve kendi dünyalarında yaşamaları nedeniyle yakınmalarını dile getiremediklerini düşündürmektedir.

SDSS uygulanım açısından subjektif bir ölçektir (12). Hamilton Depresyon Ölçeği (HDS) ve Simpson Ekstrapiramidal Yan Etki Ölçüm Ölçeği ise objektif verilere dayanmaktadır (10,21). Yani bu ölçüklerin değerlendirilmesinde uygulayıcının gözlemi önemliyken, SDSS'nin değerlendirilmesinde hastanın ifadesi ön plandadır. 30 günlük tedavi süresi boyunca HDS puanlarının 17 ve üzerine çıkmaması, Simpson Ekstrapiramidal Yan Etki Ölçüm Ölçeği'nde 0.4 ve üzeri puan alan hastanın olmaması, subjektif yakınmaların depresif duygu durumdan ve ekstrapiramidal yan etkilerden bağımsız olduğunu düşündürmektedir ve bu konudaki yayınlarla uyumludur (4,12,24).

ÖZET

Şizofreninin klinik tanısında gözlenebilir davranışlar esas rolü oynarken, subjektif yakınmalar ikinci planda kalmaktadır. Bu yakınmalar belki de hastalığın prodromal veya erken dönemlerinde davranışsal bozukluklardan çok daha önemli rol oynamaktadır ve şizofrenik psikopatolojinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu yakınmaların, şizofrenideki negatif semptomlar ve depresif duygu durumuyla ayırımına yönelik çalışmalar azdır. Bu çalışmada 35 kronik şizofren hastada subjektif yakınmalar, ekstrapiramidal yan etkiler ve depresif duygu durum yönünden farklılık olup olmadığı araştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Subjektif yakınmalar, Depresif duygu durumu, Ekstrapiramidal yan etkiler, Şizofreni.

SUMMARY

Comparison of Subjective Deficits, Depressive Mood and Extrapyramidal Side Effects in Chronic Schizophrenic Patients

Observable behavior plays the predominant role in the clinical assessment of schizophrenia, while only secondary emphasis is placed on subjective complaints. Subjective complaints may play a predomi-

nant role during the prodromal or early phases of the disease and they constitute an important component of schizophrenic psychopathology. Studies on whether these subjective complaints can be analysed according to the distinction between the negative symptoms and depressive mood in schizophrenia are insufficient. In this study subjective experiences, extrapyramidal side effects and depressive mood in 35 chronic schizophrenic patients are compared.

Key Words : Subjective experiences, Depressive mood, Extrapyramidal side effects, Schizophrenia.

KAYNAKLAR

1. Abrams R Taylor MN : A rating scale for emotional blunting. *Am J Psychiatry* 135 : 226-229, 1978.
2. Andreasen NC : Affective flattening and the criteria for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 136 : 944-947, 1979.
3. Andreasen NC Olsen S : Negative V. positive schizophrenia : Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 38 : 789-794, 1982.
4. Bitter I J aeger J Agdeppa J et al : Subjective symptoms : Part of the negative syndrome of schizophrenia? *Psychophar Bull* 25 (2) : 180-185, 1989.
5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Third Edition-Revised) DSM III-R American Psychiatric Association, Washington DC 1987.
6. Erkoç Ş Arkonaç O Ataklı C Özmen E : Negatif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. 26. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi Kitabı İzmir 1990.
7. Erkoç Ş Arkonaç O Ataklı C Özmen E : Pozitif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. 26. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi Kitabı İzmir 1990.
8. Freedman BJ : The subjective experience of perceptual and cognitive disturbance in schizophrenia : A review of autobiographical accounts. *Arch Gen Psychiatry* 30 : 333-341, 1987.
9. Gruenberg AM Kendler KS Tsuang MT : Reliability and concordance in the subtyping of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 142 : 1355-1358, 1985.
10. Hedlund JL Vieweg BW : The Hamilton Rating Scale for Depression : A comprehensive review. *Arch Gen Psychiatry* 28 : 361-366, 1973.
11. Huber G Gross G Schüttler R et al : Longitudinal studies of schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 6 : 592-605, 1980.

12. Jaeger J Bitter I Czobor P et al : The measurement of subjective experience in schizophrenia : Subjective Deficit Syndrome Scale. *Compr Psychiatry* 31 (3) : 216-226, 1990.
13. Johnson DAW : Studies of depressive symptoms in schizophrenia : The prevalence of depression and its possible causes. *Br J Psychiatry* 139 : 89-101, 1981.
14. Kaplan HI Sadock BJ : *Comprehensive Textbook of Psychiatry/V* Baltimore : Williams and Wilkins, 1989.
15. Kay SR Fiszbein S Opler LA : The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13 : 261-276, 1987.
16. Kendler KS Gruenberg AM Tsuang MT : Outcome of schizophrenic subtypes defined by four diagnostic systems. *Arch Gen Psychiatry* 41 : 149-154, 1984.
17. Klerman GL Kendell RE : *Schizophrenia, Affective Disorders and Dementias Psychiatry* : Chapter 52-53 ed. Guze SB, Helzer JE Lippincott Company NY 1988.
18. Liddle P Barnes T : The subjective experience of deficits in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 29 (2) : 157-164, 1988.
19. Peralta V deLeon J Cuesta MJ : Are there more than two syndromes in schizophrenia? : A critique of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 161 : 335-343, 1992.
20. Rot S : The seemingly ubiquitous depression following acute schizophrenic episodes. A neglected area of clinical discussion. *Am J Psychiatry* 127 : 91-98, 1970.
21. Simpson GM Angus JMS : A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psych Scand* 212 (suppl 44) : 9-11, 1970.
22. Tien A Eaton W : Psychopathologic precursors and sociodemographic risk factors for the schizophrenia syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 49 : 37-46, 1992.
23. Tsuang MT Winokur G : Criteria for subtyping schizophrenia : Clinical differentiation of hebephrenic and paranoid schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 31 : 43-47, 1974.
24. Van Putten T May PRA Marder SR et al : Subjective response to antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 38 : 187-190, 1981.