

# Şizofrenide kullanılan nöroleptik ilaçların serebral bazal gangliyonlar üzerindeki etkisinin MRG ile kantitatif değerlendirilmesi

Murat Akfırat, Hüseyin Özdemir, Ömer Deniz, Mutlu Cihangiroğlu, Hasan Baki Altınsoy

## AMAÇ

Şizofrenik hastalarda uzun süreli antipsikotik ilaç kullanımının sorumlu tutulduğu tardiv diskinezi, koreoatetoid tarzda hareket bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalıkta bazal gangliyonların etkilendiğini destekleyen çalışmalar olduğundan lentiform nükleus ve kaudat nükleus hacimleri ile nöropatolojik değişiklikler arasındaki ilişkiyi kantitatif olarak göstermeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, tardiv diskinezili ve tardiv diskinezisiz şizofrenik hasta grubu ile sağlıklı bireylerden oluşan 12'şer olguluk 3 grup (n:36) arasında yapılmış olup, bunlarda proton dansite ve T2 ağırlıklı sekanslarda, koronal planda elde edilen serebral kesitler üzerindeki bilateral lentiform ve kaudat nükleusların hacimleri karşılaştırılmıştır. T2 ağırlıklı koronal plan kesitlerinde saptanan patolojiler ayrıca tanımlanmıştır.

## BULGULAR

Bazal gangliyon kompleksini oluşturan anatomik yapıların ortalama hacimleri arasındaki farklar, benzer yaş aralığından seçilmiş çalışma grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

## SONUÇ

Yapılan çalışmalar henüz sınırlı olmakla birlikte elde ettiğimiz sonuçlar nöroleptik ilaçların kullanım süreleri ve kullanım aralıklarının bazal gangliyonlar üzerinde yıkıcı etki yoluyla atrofi nedeni olduğunu desteklemektedir.

**T**ardiv diskinezi (TD), şizofrenik hastalarda fenotiazin grubu nöroleptik ilaçların uzun süreli kullanımına bağlı olarak bazal gangliyonlarda oluşan ve kalıcı olabilen nörokimyasal bozukluklar olarak tanımlanmıştır (1,2). Bununla birlikte bu hastalığın serebral dokuda minör fiziksel anomalilerin eşlik ettiği nörolojik gelişim bozukluğu olduğu şeklinde görüşler de mevcuttur (3).

Bu çalışmada iki yıldan uzun süreli nöroleptik tedavi alan TD olan ve TD olmayan şizofrenik grupların bazal gangliyonları, sağlıklı bireylerden oluşturulan kontrol grubunun bazal gangliyonlarıyla proton dansite (PD) ve T2 ağırlıklı (T2A) sekanslar kullanılarak koronal plan serebral manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kesitlerinde değerlendirilmiştir. Kullanılan nöroleptiklerin serebral bazal gangliyonlar üzerinde hasara neden olabilecek etkileri her üç grup arasında yapılan kantitatif hacim ölçümleri ile karşılaştırılmıştır.

## Gereç ve yöntem

DSM-III-R kriterlerine göre şizofreni tanısı alarak antipsikotik tedavi gören 16'sı erkek, 8'i kadın toplam 24 kişilik hasta grubu çalışma kapsamına alındı. Olgular en az iki yıl süre ile düzenli tedavi ve gözlem altında tutulmaktaydı ve tümü, uzman psikiyatrist konsültasyonu sonrası Abnormal Involuntary Movement Scala (AIMS) ve Schooler-Kane kriterleri kullanılarak TD olan (1. grup) ve TD olmayan (2. grup) iki gruba ayrıldı. Üçüncü grupta ise aynı yaş grubunda bulunan sağlıklı olgulardan oluşan 12 kişi bulunuyordu. Birinci grupta yaşları 28 ile 43 (ortalama yaş 35.83) arasında değişen 8'i erkek, 4'ü kadın 12 olgu vardı. Olguların 3'ünde 2-6 ay arası, 9'unda 6 aydan daha fazla süre devam eden TD ile uyumlu istemsiz hareketler mevcuttu. İkinci grup yaşları 27 ile 44 arasında değişen (ortalama yaş 38.08) 4'ü kadın 12 olgudan oluşturuldu. Bu grup olgular AIMS kategorisindeki anormal hareketlere sahip değildi. Son grupta, psikiyatrik bozukluğu olmayan ve antipsikotik ilaç kullanmayan, yaşları 19 ile 45 arasında değişen (ortalama yaş 33.33) 4'ü kadın sağlıklı 12 olgu mevcuttu.

Çalışmada yaş ve cinsiyet dağılımındaki uyuma önem verilirken, şizofrenik gruplar arasında ise ayrıca hastalığın başlama yaşı, nöroleptik ilaç tedavisinin süresi, TD ile uyumlu değişikliklerin süresi dikkate alındı. Gruplar arasındaki bu epidemiyolojik kriterler Tablo 1'de sunulmuştur.

İnceleme, 0.3 Tesla gücünde Hitachi Airis 1 model açık MRG cih-

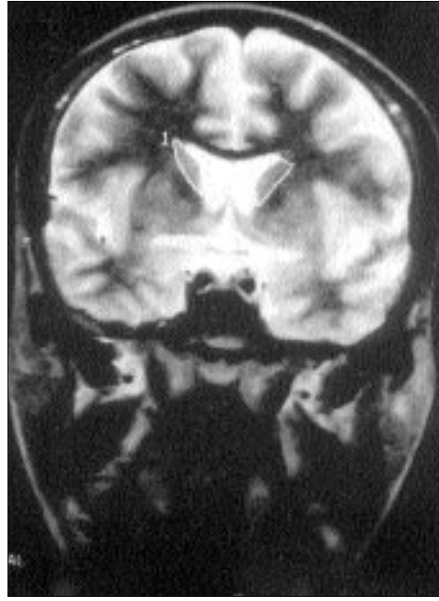
M. Akfırat (E), H. Özdemir, M. Cihangiroğlu,  
H. B. Altınsoy  
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı,  
Elazığ

Ö. Deniz  
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları  
Hastanesi Psikiyatri Bölümü, Elazığ

Gelişi: 26.02.2002 / Kabulü: 18.07.2002



**Resim 1.** Lentiform nükleuslara ait alanın en iyi değerlendirildiği proton dansite ağırlıklı koronal plan görünümü



**Resim 2.** Kaudat nükleuslara ait alanın en iyi değerlendirildiği T2 ağırlıklı koronal plan görünümü

zıyla yapıldı. Hasta gruplar istemsiz hareketlerden doğabilecek hareket artefaktlarının önlenmesi için sedatize edilerek incelemeye alındılar. Tüm ölçümler olgular rastgele gönderildiği için klinik durumları bilinmeden yapıldı. Her üç grupta MRG'de kesitlerin başlangıcı aynı noktadan alındı. Görüntüler, düşük tesla gücü nedeniyle rezolüsyon ve sedasyon zamanını optimum değerlendirecek şekilde koronal planda 6 mm kesit kalınlığı, 6 mm masa aralığı alınarak elde edildi. İnceleme sırasında turbo spin eko sekansları kullanıldı. PD sekans parametreleri TR 4500–5100 msn, TE 26 msn; T2A sekans parametreleri TR 4500–5100 msn, TE 130 msn, field of view (FOV) 240 mm ve NEX 2 olarak seçildi. İncelemeler her olgu için ortalama 10-15 dakikalık sürede tamamlandı. Anatomik ayırımın en iyi yapıldığı koronal plan PD ağırlıklı 4-5 kesitte lentiform nükleuslar, T2A koronal plan 3-4 kesitte ise kaudat nükleuslar değerlendirildi. Ölçümler manuel işaretleme yöntemiyle her iki hemisferdeki lentiform nükleuslar ve kaudat nükleus yapılarından öncelikle alan olarak elde edildi. Bazal gangliyon yapılarından elde edilen bu değerler ayrı ayrı kesit kalınlığı ile çarpılarak birim hacimler hesaplandı. İlgili birim hacimler toplanarak anatomik

bölgenin toplam hacmi elde edildi. Son olarak gruplar arasındaki hacim farkları Anova F testi kullanılarak anlamlılık yönünden karşılaştırıldı.

### Bulgular

PD ağırlıklı koronal görüntülerde (Resim 1) lentiform nükleuslardan elde edilen hacimsel değerlerin ortalamaları TD olan şizofrenik grupta sırasıyla sağ lentiform nükleus için  $4504 \pm 661 \text{ mm}^3$ , sol lentiform nükleus için  $5172 \pm 700 \text{ mm}^3$  iken, TD olmayan şizofrenik grupta sağ lentiform nükleus için  $4994 \pm 1241 \text{ mm}^3$ , sol lentiform nükleus için  $4905 \pm 1387 \text{ mm}^3$  olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda yer alan bireylerde ise sağ ve sol lentiform nükleusların hacim ortalamaları sırasıyla  $4658 \pm 1039 \text{ mm}^3$  ve  $4936 \pm 1061 \text{ mm}^3$  olarak saptanmıştır.

Yine aynı şekilde T2A koronal gö-

rüntülerde (Resim 2) sağ ve sol kaudat nükleuslardan elde edilen hacim ölçümleri TD olan grup için sırasıyla  $2602 \pm 1023 \text{ mm}^3$  ve  $2358 \pm 952 \text{ mm}^3$  iken TD olmayan grup için sırasıyla  $2317 \pm 513 \text{ mm}^3$  ve  $2210 \pm 569 \text{ mm}^3$ ; kontrol grubu için ise sırasıyla  $2591 \pm 362 \text{ mm}^3$  ve  $2420 \pm 352 \text{ mm}^3$  olarak bulunmuştur.

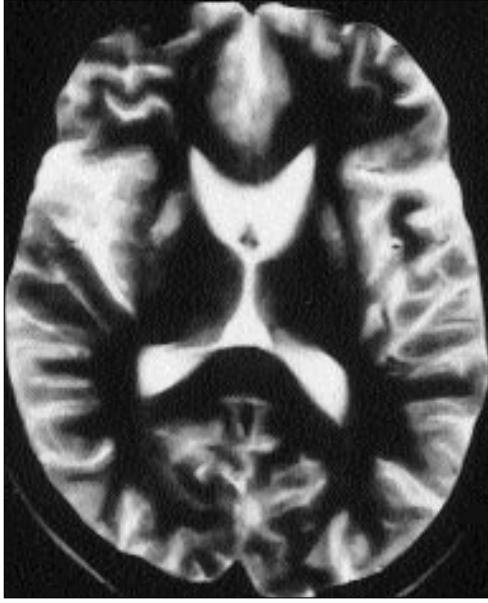
Hacim farkları, aynı anatomik bölgeler karşılaştırıldığında gerek TD olan ve olmayan şizofrenik olgu grubunda ve gerekse bu iki grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel yönden anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Ancak 2 yıllık TD bulgularına sahip, 10 yıllık öyküsü olan 32 yaşındaki bir kronik şizofreni olgusunda (%4) istatistiği etkilemeyen belirgin bilateral kaudat nükleus atrofisi saptanmıştır. Bu olgunun T2A aksiyel görüntüsü hem lentiform nükleuslardaki anor-

**Tablo 1.** Gruplara ait hastalık verileri.

	Şizofrenik gruplar (ortalama±SD)		Kontrol grubu (ortalama±SD)
	TD (+)	TD (-)	
Yaş	35.83 ± 2	38.08 ± 2	33.33 ± 2
Cins	4 K / 8 E	4 K / 8 E	4 K / 8 E
Hastalığın başlama yaşı	20 ± 2	23 ± 3	
Hastanede yatış sayısı	9 ± 6	6 ± 4	
Hastanede kalış süresi (ay)	40 ± 28	28 ± 15	
Nöroleptik kullandığı süre (ay)	96 ± 68	57 ± 39	

SD: Standart sapma, TD: Tardiv diskinezi

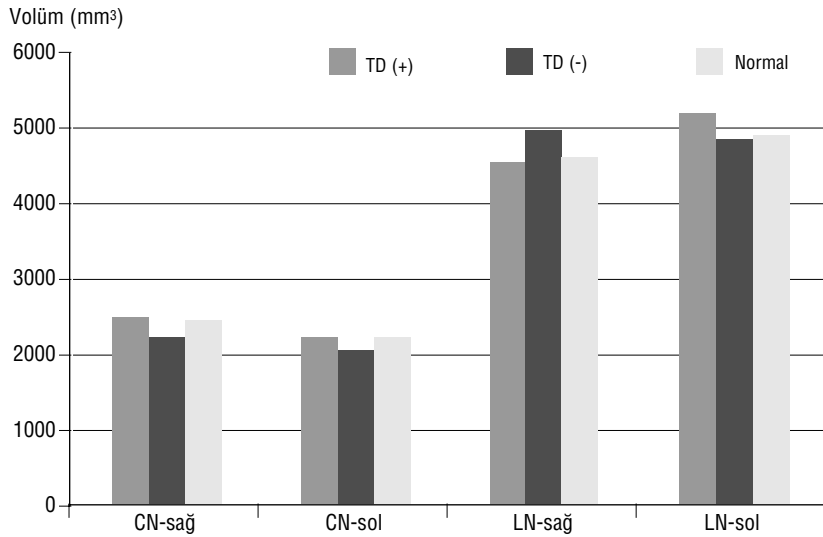


**Resim 3.** 10 yıllık şizofreni öyküsü olan 32 yaşındaki olgunun T2 ağırlıklı aksiyel plan görüntüsünde frontal boynuz konfigürasyonunu tamamen bozan bilateral kaudat nükleus atrofisine ilave olarak sağda daha dominant izlenen lentiform nükleuslarda artmış sinyal intensitesi.

**Tablo 2.** Bazal gangliyon kompleksinin hacimsel verileri (mm<sup>3</sup>)

Anatomik Alan	Şizofrenik gruplar (ort. ± SD)		Kontrol grubu (n : 12) (ort. ± SD)	F (df : 2)
	(n : 12) TD (+)	(n : 12) TD (-)		
Sağ kaudat nükleus	2602 ± 1023	2317 ± 513	2591 ± 362	0.652
Sol kaudat nükleus	2358 ± 952	2210 ± 569	2420 ± 352	0.312
Sağ lentiform nükleus	4504 ± 661	4994 ± 1241	4658 ± 1039	0.738
Sol lentiform nükleus	5172 ± 700	4905 ± 1387	4936 ± 1061	0.695

\* (.) sonrası rakamlar dikkate alınmamıştır. Örn: 2602,98 → 2602 olarak yazılmıştır.  
TD: tardiv diskinezi



CN: Caudat nükleus, LN: Lentiform nükleus, TD: Tardiv diskinezi

**Grafik 1.** Sağ ve sol kaudat nükleus ile sağ ve sol lentiform nükleuslara ait hacimsel verilerin gruplar arasındaki ilişkilerinin grafiği

mal relaksasyon artışını, hem de kaudat nükleuslardaki atrofiyi birarada göstermiştir (Resim 3).

Her iki hemisferde saptanan bazal gangliyon kompleksine ait kantitatif değerlerin ortalamaları her üç grup

için Tablo 2'de sunulmuştur. Grafik 1'de çalışılan anatomik bölgelerin hacim ortalamaları, milimetreküp olarak grafik üzerinde gösterilmiştir. MRG kesitlerinde ayrıca serebral atrofi, gliyotik alanlarla uyumlu sinyal artışları,

porenefalik kist ve araknoid kist ile uyumlu bulgular saptanmış ve bu ek patolojiler Tablo 3'te yer almıştır.

## Tartışma

TD, antidopaminerjik etkili antipsikotik ilaçların uzun süreli kullanılması takiben ortaya çıkan hareket bozukluğu olup, alt dudaklar ve orobukolingual yapılar başta olmak üzere tüm vücudu etkileyebilen koreoatetoid hareketlerle karakterlidir (2,4). Tedavide nöroleptik ajanların 3 aydan fazla kullanıldığı hastalarda görülme oranı %10-60'tır (ortalama % 35) (2).

Nöroleptik tedavide TD'yi tetikleyen mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte (2) yapılan çalışmalar bazal gangliyonlardaki zengin dopaminerjik reseptörlerde geliştiği düşünülen gama aminobütirik asit (GABA) nörotransmitter sistemindeki bozukluk, demir metabolizmasındaki değişiklik ve serbest radikal hasar üzerinde yoğunlaşmıştır (5,6).

TD ile ilgili radyolojik görüntüleme çalışmaları sınırlıdır. Önceleri BT ile yapılan çalışmalar TD olan hastaların bazal gangliyonlarındaki yapısal değişikliklerin saptanmasında düşük doku kontrast çözünürlüğü nedeniyle yeterli bulunmamış, ancak yüksek çözünürlüklü orijinal multiplanar kesit alma özelliği olan MRG'nin tanı alanına girmesiyle bu konuda daha geniş bilgiler elde edilmiştir (1,7,8).

Swayze ve arkadaşları genç yaş grubunu kapsayan kronik şizofrenlerde spesifik alan ölçümleri kullanarak yaptıkları BT çalışmasında kaudat atrofi ve kortikal atrofi oranlarını hesaplamış ve sonuçları TD olan grup ile TD olmayan grup arasında anlamlı bulmuşlardır (7).

Ancak Brown ve arkadaşlarının yaş ortalaması yüksek 15 TD olan, 21 TD olmayan şizofrenik hasta grubunda, kaudat nükleus alanları ve serebral atrofiye yönelik BT çalışmasında TD olan gruptaki kaudat nükleus alanları TD olmayan gruba oranla büyük çıkmıştır. Kortikal atrofi yönünden ise gruplar arası fark anlamlı bulunmamıştır (8).

Bartzokis ve arkadaşları orta yaş

**Tablo 3.** Saptanan ilave patolojiler

	TD (+) şizofren grup	TD (-) şizofren grup	Kontrol grubu
Serebral atrofi	5 / 12	3 / 12	---
Gliotik alanlar	4 / 12	1 / 12	---
Porenselalik kist	1 / 12	---	---
Araknoid kist	---	1 / 12	---

grubu ile yaptıkları MRG çalışmasında, T2A görüntülerde saptadıkları yüksek sinyal değişikliği gösteren odakları boyut, şekil, sayı ve beyindeki lokalizasyonlarına göre sınıflamışlardır. TD olmayan 5, TD olan 9 ve 3 aydan az nöroleptik kullanan 4 (toplam 18) olguluk şizofrenik hasta grubunu, 15 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlardır (9).

Buckley ve arkadaşları yalnızca T2A görüntüler kullanarak elde ettikleri MRG incelemelerinde TD olan ve TD olmayan şizofrenik hasta grubu ile kontrol grubunun bazal gangliyonlarını karşılaştırmışlar, sonuç olarak şizofrenik olgu grubunda sağ lentiform nükleuslarda hafif T2 relaksasyon artışı saptamakla birlikte, volümetrik ölçümlerde 2 grup arasında anlamlı fark bulmamışlardır (10).

Mion ve arkadaşları ise yaş grubu 19 ile 48 arası olan 16'şar olgudan oluşan TD olan ve TD olmayan şizofrenik hasta grubunu aynı sayıdan oluşan sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Bunun için MRG'de PD ve T2A sekansları kullanarak koronal planda bazal gangliyon kompleksinde (putamen, globus pallidus, kaudat nükleus) volümetrik ölçüme dayalı çalışma yapmışlar ve TD olan hasta grubunda kaudat nükleusların hacmini, diğer iki gruba göre anlamlı derecede küçük bulmuşlardır (1).

Çalışmamızda, Mion ve arkadaşları çalışma grubuyla benzer yaş aralığı içinde yer alan TD olan ve TD olmayan şizofrenik olguların kaudat ve lentiform nükleuslarındaki volümetrik ölçümlerin gerek kendi içinde gerekse sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak atrofiyi destekleyecek ölçüde anlamlı olmadığını saptadık.

Ancak Mion ve arkadaşları çalışmasında hastalığın şiddeti ile ilişkisi olabileceği iddia edilen hastaların hastanede kalış sayıları ve süreleri (1), çalışmamızda da Tablo 3'te görüldüğü üzere benzer bulgu olarak yansımaktadır.

Klinikte TD'ye benzeyen koreoateoid hareket bozuklukları, Wilson gibi bakır metabolizması bozuklukları, Hallervorden-Spatz, Parkinson hastalığı, Huntington koreası, Shy-Drager sendromu gibi demir metabolizması bozukluğu gösteren hastalıklarda izlenir. Tüm bunlarda bazal gangliyonlarda nöronal dejenerasyon saptanmıştır (2,11,12).

Bununla birlikte Elkansef ve arkadaşları 0.5 Tesla cihazlarında 40 ve 100 msn lik TE parametreleri kullanarak yaptıkları 21 olguluk, Heinz ve arkadaşları ise 7 olguluk TD olan MRG serilerinde, olguların hiç birinde artmış demir birikimine sekonder bazal gangliyon değişiklikleri tanımlanmazken, Heinz ve arkadaşları 7 olgudan birinde subkortikal U fiberlerinde şüpheli demir birikimi tanımlamışlardır (11,12). Hunter ve arkadaşları 3 TD'li hasta üzerinde yaptığı nöropatolojik çalışma bu iki çalışmayı destekler nitelikte çıkmıştır (13).

Diğer yandan Bartzokis ve arkadaşları 1.5 Teslalık cihaz ile 40 ve 80 msn lik TE parametreleri kullanarak 18 TD olan olgudan oluşan hasta gruplarında aksiyel plan T2A sekanslarında vardıkları sonuç, Campbell ve arkadaşları tek olguluk sunusunu destekler nitelikte olup, kullanılan nöroleptiklerin beyinde demir metabolizmasını direkt etkilemesiyle demirin kaudat nükleuslarda birikerek TD'nin gelişmesine neden olabileceği hipotezini desteklemektedir (2,14).

Çalışmamızda bu konu baz olarak alınmamakla birlikte Tesla gücü dü-

şük olan cihazımızda kullanılan 130 msn'lik tek TE parametresiyle elde edilen T2A serilerde TD olan olgularımızın hiçbirinde bazal gangliyonlarda demir birikimini düşündürecek MRG değişiklikleri (T2A görüntülerde paramanyetik etkiye paralel azalmış sinyal intensitesi) saptanmamıştır. Bunun nedeni farklı Tesla gücündeki cihazlar ve farklı TE sekans parametreye seçimleri olabilir. Çalışmamızda bilateral kaudat nükleus atrofilisi bir olgumuzda bilateral lentiform nükleuslarda, Buckley ve arkadaşları çalışmalarında tek taraflı tanımladıkları artmış T2 relaksasyonu gözlenmiştir (10).

Sonuç olarak MRG'nin güçlü kontrast çözünürlük özelliği, şizofreni gibi psikopatolojik hastalıklarda bazal gangliyonları hedef alan nöronal hasara bağlı yapısal değişikliklerin saptanmasında anlamlıdır; ancak yine de, birbirini destekleyen farklı sonuçların ortaya çıkması TD'ye neden olabilen nöroleptiklerin bu bölgelere etkisi açısından uzun takipli geniş serilere ve postmortem araştırmalara ihtiyaç vardır.

## EFFECTS OF NEUROLEPTIC DRUGS USED IN SCHIZOPHRENIA ON BASAL GANGLIA , QUANTITATIVE EVALUATION WITH MAGNETIC RESONANCE IMAGING

**PURPOSE:** Tardive dyskinesia, an adverse effect occurring after prolonged treatment with antipsychotic drugs in schizophrenic patients, is a movement disorder involving choreiform movements. Since there is evidence that basal ganglia are affected in this disorder, we aimed to display quantitatively the relationship between neuropathological changes and lentiform and caudate nuclei volumes.

**MATERIALS AND METHODS:** The study included 3 groups with 12 cases in each (n=36); schizophrenic patients with or without tardive dyskinesia and healthy controls. Proton densities and T2 weighted sequences were evaluated on coronal plan cerebral cross-sections and also bilateral lentiform and caudate nuclei volumes are compared between each group. In addition pathologies in T2 weighted images were defined on coronal plan cerebral cross-sections.

**RESULTS:** The difference between mean volumes of anatomic bodies of basal ganglia complex mean volumes were not found statistically significant between the study groups of similar age range.

**CONCLUSION:** Although there is limited data so far, our results support the proposal that the duration and intermittance of exposure to antipsychotic agents do not cause atrophy in the basal ganglia by a destructive effect.

**TURK J DIAGN INTERVENT RADIOL 2002; 8:463-467**

### Kaynaklar

1. Mion CC, Andreasen NC, Arndt S, Swayze VW II and Cohen GA. MRI abnormalities in tardive dyskinesia. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 1991; 40:157-166.
2. Bartzokis G, Garber HJ, Marder SR, Olen-dorf WH. MRI in tardive dyskinesia: Shortened left caudate T2. *Biol Psychiatry* 1990; 28:1027-1036.
3. Waddington JL, O'Callaghan E, Buckley P et al. Tardive dyskinesia in schizophrenia. Relationship to minor physical anomalies, frontal lobe dysfunction and cerebral structure on magnetic resonance imaging. *Br J Psychiatry* 1995; 16:41-44.
4. Wirshing WC, Cummings JL. Tardive movement disorders. *Neuropsych. Neuropsych. Be.* 1990; 3:23-25.
5. Ben-Shachar D, Youdim MBH. Neuroleptic induced dopamine receptor supersensitivity and tardive dyskinesia may involve altered brain iron metabolism. *Br J Pharmacol* 1987; 90:95-98.
6. Cadet JL, Lohr JB, Jeste DB. Free radicals and tardive dyskinesia. *Trends Neurosci* 1986; 9:107-108.
7. Swayze VW, Yates WR, Andreasen NC, Alliger RJ. CT abnormalities in tardive dyskinesia. *Psychiatry Res* 1988; 26:51-58.
8. Brown KW, White T, Wardlaw JM, Walker N, Foley D. Caudate nucleus morphology in tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry* 1996; 169:631-636.
9. Bartzokis G, Garber HJ, Griswold VJ, Olen-dorf WH, Mintz J, Marder SR. T2 hyperintense foci on magnetic resonance images of schizophrenic patients and controls. *Psychiatry Res.: Neuroimaging* 1991; 40:239-245.
10. Buckley P, O'Callaghan E, Mulvany F et al. Basal ganglia T2 relaxation times in schizophrenia: A quantitative magnetic resonance imaging study in relation to tardive dyskinesia. *Psychiatry Res* 1995; 61: 95-102.
11. Elkashef AM, Egan MF, Frank JA, Hyde TM, Lewis BK, Waytt RJ. Basal ganglia iron in tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry* 1994; 35:16-21.
12. Heinz R, Rayasam K, Krishnan KRR, Wingfield M, Irigaray P, Ellinwood EH. MRI scans in patients with tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry* 1988; 24:852-857.
13. Hunter R, Blackwood W, Smith MC, Cummings JN. Neuropathological findings in three cases of persistent dyskinesia following phenothiazine medication. *J Neurol Sci* 1968; 7:263-273.
14. Campbell WG, Raskind MA, Gordon T, Shaw CM. Iron pigment of the brain of a man with tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1985; 142:364-365.