

Klozapin Kullanımıyla İlişkili Miyokloni: Bir Olgu Sunumu

Aybala Sarıççek¹, Leyla Gülseren²

¹Dr., ²Doç.Dr., İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, İzmir

ÖZET

Klozapin dirençli şizofreni olgularının tedavisinde kullanılan, tipik antipsikotik ilaçlara göre daha az ekstrapiramidal yan etkisi olan güçlü bir atipik antipsikotik ilaçtır. Postsinaptik D2 reseptörlerine düşük affinitesi olması ve D1, D4 ve 5HT2 reseptörleri üzerinden etki etmesi ile tipik antipsikotiklerden ayrılır. Başlıca yan etkileri agranülositoz, epileptik nöbetler, ortostatik hipotansiyon, sedasyon ve hipersalivasyondur. Nöbetlerin yanısıra, miyokloni oluşmasını tetikleyebileceği bildirilmiştir. Miyokloni, bir kas ya da kas grubunda birdenbire ortaya çıkan, kısa süreli, düzensiz çekilmeler olarak tanımlanabilir. Birçok psikotrop ilaç miyokloni oluşmasını tetikleyebilir. Klozapin kullanımına bağlı olarak geliştiği bildirilen miyokloni olguları ile ilgili sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır. Çeşitli araştırmacılar miyokloni oluşumunda, başta serotonin olmak üzere dopamin ve noradrenalinin yer aldığı monoaminerjik sistemin rolüne dikkat çekmişlerdir. Miyoklonik kasılmalar grand mal nöbetin habercisi olabilir. Bazı olgularda klozapinin düşük dozda kullanımıyla miyokloni geliştiği bildirilmiştir. Klozapin tedavisinin başlangıç dönemi miyokloni ve epileptik nöbetlerin görülmesi açısından en riskli dönemdir. Doz artırımının yavaş yapılması nöbet görülme sıklığını azaltabilir. Klozapine bağlı miyokloni ortaya çıktığında ilacı tamamen kesmek, dozu azaltmak ya da antiepileptik ajanlarla birlikte tedaviye devam etmek önerilen seçenekler arasındadır. Bu yazıda klozapin tedavisi ile miyokloni ve düşme atağı gözlenen şizofreni tanılı bir olgu sunulacak ve bulgular ilgili yazın eşliğinde tartışılacaktır.

Anahtar Sözcükler: Klozapin, miyokloni, düşme atağı.

(*Klinik Psikiyatri* 2006;9:198-202)

SUMMARY

Clozapine-Induced Myoclonus: A Case Report

Clozapine is a potent atypical antipsychotic drug being used to treat treatment-refractory schizophrenia and has fewer extrapyramidal side effects in comparison to conventional antipsychotic drugs. It has a weaker affinity for post-synaptic D2 receptors and exhibits its actions via D1, D4 and 5HT2 receptors. Side effects of major clinical importance include agranulocytosis, seizures, orthostasis, sedation and, hypersalivation. In addition to generalized seizures, clozapine may also produce myoclonus. Myoclonus can be defined as spontaneous, paroxysmal and irregular contractions of a muscle or muscle group. It can be focal or multi-focal. Many psychotropic drugs can induce myoclonus. There has been limited amount of scientific publications on clozapine-induced myoclonus. Several researchers have emphasized the role of monoaminergic system including especially serotonin, dopamine and noradrenalin in myoclonic activity. The GABA-ergic system has also been investigated because clonazepam and valproic acid sometimes alleviate this phenomenon. It is thought that myoclonic events could be precursors of generalized seizures. Clozapine-induced myoclonus has been reported to occur at low doses in some cases. The time of initiation of treatment with clozapine appears to be a period of greater risk for myoclonus and seizures. Slower titration may reduce seizure rates. Discontinuation of drug, lowering of dosage, addition of anticonvulsant are recommended when clozapine-induced myoclonus occurs. We present here a schizophrenia patient treated with clozapine who experienced myoclonic jerks and drop attacks and we discuss these symptoms with the related literature.

Key Words: Clozapine, myoclonus, drop attacks.

GİRİŞ

Klozapin, klasik antipsikotiklerle tedaviye dirençli şizofrenide etkili bir atipik antipsikotiktir (Kane ve ark. 1988). Klasik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında D₂ reseptörlerinde görece zayıf antagonist etki gösterirken, 5-HT₂, D₁, asetilkolin, histamin, alfa₁ ve alfa₂ adrenerjik reseptörlerde daha güçlü blokaj yapar. D₄ reseptörlerine affinitesi yüksektir. Ekstrapiramidal yan etkisi azdır. Başlıca yan etkileri agranülozitoz, epileptik nöbetler, ortostatik hipotansiyon, sedasyon ve hipersalivasyondur (Baldessarini ve Frankenburg 1991, Meltzer 1993, Lieberman ve ark. 1989, Safferman ve ark. 1991). Antipsikotik kullanan hastaların yaklaşık %1'inde epileptik nöbetler ortaya çıkarken klozapinle bu oran daha yüksektir ve dozla ilişkilidir (Haller ve Binder 1990).

Miyokloni ya da miyoklonus bir kas ya da kas grubunda birdenbire ortaya çıkan, kısa süreli, düzensiz çekilmeler olarak tanımlanabilir. Vücudun yalnızca bir bölümünde olabileceği gibi (fokal) birden fazla bölümü de etkileyebilir (multifokal). Wilson hastalığı, Huntington hastalığı, Parkinson hastalığı, Alzheimer tipi demans, viral ansefalopati, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, hiponatremi ve ağır metal zehirlenmesi miyokloniye yol açabilir. Fizyolojik, esansiyel ve epileptik miyokloninin yanı sıra çeşitli psikotrop ilaçlar da (trisiklik antidepressanlar, levodopa, lityum gibi) miyokloniye neden olabilir (Wirshing 1995). Özellikle heterosiklik antidepressanlar ve monoaminooksidaz inhibitörleri miyokloniye sıkça yol açar. Klozapin kullanımına bağlı gelişen miyokloni olguları bildirilmiştir (Gouzoulis ve ark. 1991, Sajatovic ve Meltzer 1996, Berman ve ark. 1992, Antelo ve ark. 1994, Gouzoulis ve ark. 1993, Bak ve ark. 1995, Meltzer ve Ranjan 1994, Lemus ve ark. 1989, Barak ve ark. 1996, Chiles ve ark. 1990).

Çeşitli araştırmacılar miyokloni oluşumunda, başta serotonin olmak üzere dopamin ve noradrenalinin yer aldığı monoaminerjik sistemin rolüne dikkat çekmişlerdir (Lieberman ve ark. 1989). Klonazepam ve valproik asitin miyokloninin tedavisinde kullanılabilmesi nedeniyle etiyolojide GABA-erjik sistemin rolü de araştırılmıştır (Fukuzako ve ark. 1990).

Klozapinin yol açtığı miyokloni olguları serotonerjik reseptör blokajına bağlı olabileceği (Meltzer ve Ranjan 1994) gibi diğer nörotransmitter sistemleri de miyokloni oluşumunda etkili olabilir (Prazantelli 1989). Lemus ve ark. (1989), paranoid şizofrenisi olan ve klozapin ve lityum kullanmakta iken miyokloni gelişen bir olgu bildirmişlerdir. Çalışmacılar, bu olgu için serotonin aktivitesinin artması ile ilgili iki olası mekanizma üzerinde durmuşlardır. Birincisi klozapinin (postsinaptik antagonist) serotonin salınımını geri besleme yoluyla artırması, diğeri ise lityumun serotonin sentez ve salınımını artırmasıdır. Buna göre miyokloni oluşumu, klozapinin serotonerjik reseptörler üzerindeki etkisine bağlı olabilir. Ancak klozapinin etkileri açısından dopamin ve GABA'nın da araştırılması gerektiği bildirilmektedir (Baldessarini ve Frankenburg 1991, Meltzer 1993, Fukuzako ve ark. 1990).

Klozapin kullanımı sırasında gelişen miyokloni olgularının bir bölümünde paroksizmal EEG değişiklikleri gözlenirken (Gouzoulis ve ark. 1991, Antelo ve ark. 1994, Bak ve ark. 1995), bir bölümünde miyoklonik kasılmaları takiben jeneralize tonik klonik nöbetler ortaya çıkmıştır (Meltzer ve Ranjan 1994, Sajatovic ve Meltzer 1996). Gouzoulis ve ark. (1993) çocuk ve adolesanlarda görülen juvenil miyoklonik epilepside, grand mal nöbetlerin artan şiddette çok sayıda miyoklonik kasılmayı izlediğini, benzer fenomenin klozapin kullanımına bağlı miyokloni oluşumunda da olduğunu öne sürmüşlerdir. İlgili literatür gözden geçirildiğinde bazı olgularda düşük dozda klozapin kullanımıyla da miyokloni geliştiği görülmektedir. (Bak ve ark. 1995).

Bu yazıda, klozapin kullanımı sırasında miyokloni ortaya çıkan bir hasta sunulmaktadır.

OLGU

Bay A, 46 yaşında, bekar, yalnız yaşıyor, öğretmenlik yapıyor. Kliniğimize gizli bir kişinin kendisini izlediği, elektronik bir cihazla vücuduna algı yolladığı, komut verdiği yakınmalarıyla başvurdu. Çevresine göre sesler duyma, görüntüler görme, birilerinin kendisi ile uğraştığını düşünme, rahatsız edildiğini söyleyerek savcılığa dilekçe verme, uykusuzluk, kendi kendine konuşma yakınmaları vardı.

Hastalık öyküsü: Hastalığın ilk belirtileri 20 yaşında iken zaman zaman görüntüler görme şeklinde başlamış. Yaklaşık 5 yıl önce kendisiyle konuşan, yorum yapan, komut veren sesler duyma, etkilenme sanrıları eklenmiş. Yakınlarının ısrarıyla birkaç kez doktora başvurmuş ancak kendisinde bir hastalık olduğunu kabullenmediğinden önerilen ilaçları kullanmamış. Son 1 yıldır yakınmalarının şiddetinin artması, uykusuzluk, görüntü ve seslerle kavga etme şeklinde davranışlarının ortaya çıkması üzerine 2004 yılının temmuz ayında başvurduğu hekim tarafından risperidon 8 mg/gün, biperiden 6 mg/gün, klorpromazin 100 mg/gün ve onbeş günde bir uygulanmak üzere 200 mg. zuklopentiksol dekanoat ampul önerilmiş. Bu tedaviyle belirtilerde kısmi düzelme olduğu, çevreye olan ilgisinin arttığı ancak uyku artışı ve kasılmalar nedeniyle işlevselliğinin bozulduğu belirtildi. Yakınları tarafından polikliniğimize getirilen hasta tedavi amacıyla yatırıldı.

Özgeçmiş: Normal bir gebeliği takiben normal spontan yolla doğmuş. Çocukluk ve ergenlik dönemlerine ilişkin özellik tanımlanmadı. Askerlik dönemini sorunsuz geçirmiş. Yaklaşık 24 yıl önce ankilozan spondilit tanısı konmuş, hasta halen bu hastalığına yönelik ilaç kullanıyor. Otuz yıldır günde ortalama 1.5 paket sigara içiyor. Hastalık öncesi dönemde sosyal ilişkileri sınırlı, sakin, içe dönük biri olarak tanımlandı.

Soygeçmiş: İki kız, üç erkek olmak üzere toplam 5 kardeşler. Bir erkek kardeşinde ankilozan spondilit var. Ailede herhangi bir psikiyatrik hastalık olmadığı belirtildi.

Ruhsal durum muayenesi: Kronolojik yaşından büyük görünen, kifoza bulunan, sosyoekonomik durumuna uygun giyimli, orta boy ve kiloda, bıyıklı, koyu renk kısa saçlı, kendine bakımı orta düzeyde olan, görüşme sırasında göz teması kuran erkek hasta. Bilinci açık, yönelimi tamdı. Anksiyöz duygulanım gözlemlendi, anksiyöz duygudurum tanımlandı. Konuşması normal ses tonunda, miktar ve içerik olarak yeterliydi, şive özelliği gösteriyordu. Kendisiyle ilgili yorum yapan, emir veren kadın, çocuk, erkek sesleri duyma şeklinde işitsel varsanıları; çocuk resimleri, ejderhalar, oyuncaklar görme şeklinde görsel varsanıları vardı. Düşünce sürecinde çağrışımları kendiliğinden, hızlanmış,

zaman zaman amacından sapıyordu. Düşünce içeriğinde referans, perseküsyon, düşünce okunması, düşünce sokulması ve etkilenme sanrıları saptandı. Spontan ve istemli dikkati, anlık, yakın ve uzak belleği olağandı. Soyut düşünme yetisi olağandı. Gerçeği değerlendirme yetisi bozulmuştu. Dışarı vuran davranışlarında sosyal ve mesleki işlevsellikte bozulma, sanrı ve varsanılarına yönelik davranışlar, psikofizyolojik işlev değişikliği olarak insomni tanımlandı. Hastalığı hakkında içgörüsü yoktu.

Yardımcı incelemeler: Hastanın yapılan rutin hemogram, biyokimya, idrar ve sedimentasyon tetkikleri; tiroid fonksiyon testleri olağandı. Kontrastlı beyin tomografisi normal sınırlarda değerlendirildi.

Klinik seyir ve izlem: Hastanın yatışında tedavisi risperidon tablet 10 mg/gün, biperiden tablet 6 mg/gün, üç haftada bir uygulanmak üzere zuklopentiksol dekanoat olarak düzenlendi. Psikotik bulguların devam etmesi nedeniyle risperidon dozu günlük 12 mg'a çıkarıldı. Tedavi ile hastanın çevresiyle iletişimi arttı, uykusuzluğu ortadan kalktı. Ancak sanrı ve varsanıları devam etti. Hastanın beş ay süre ile düzenli olarak ilaçlarını kullanmasına karşın psikotik bulgularının sürmesi nedeniyle almakta olduğu ilaçların kesilerek klozapine geçilmesi planlandı. Risperidon ve biperiden azaltılarak kesildi. Klozapin 25 mg/gün başlandı, kademeli olarak arttırılarak 3 haftada 250 mg/gün'e çıkarıldı. Bu dozda hastanın kendisinin ifade ettiği ancak klinik olarak gözlenmeyen kol ve bacaklarında "kas seyirmesi", "can kesikliği" yakınması ortaya çıktı. Hastanın bu yakınmasıyla ilgili "akupunkturumsu bir cihazla sinirlerine elektrik sinyali gönderildiği" şeklinde sanrısız düşüncesi tabloya eklendi. Psikotik bulgularının devam etmesi nedeniyle klozapin kademeli olarak 350 mg/gün doza yükseltildi. Bu dozda hastanın üst ve alt ekstremitelerinde, mimik kaslarında miyoklonik kasılmalar klinik olarak da gözlemlendi. Kollarındaki istemsiz kasılmalar elindeki cisimleri düşürmesine neden oluyordu. Hasta özellikle herhangi bir yere güç uyguladığında bu "seyirmeler" in ortaya çıktığını ifade ediyordu. Bu dönemde iki kez, hastanın "ayaklarında boşalma" olarak tanımladığı alt ekstremitelerde ani tonus kaybı sonucu düşmeleri

oldu. Nöroloji konsültasyonu istendi. Çekilen EEG'de herhangi bir patoloji saptanmadı. Klozapin birkaç gün içinde azaltılarak kesildi. Klozapinin kesilmesinden 3 gün sonra miyoklonik kasılmalar tamamen ortadan kalktı. Nöroloji konsultan hekimince tekrar değerlendirilen hastanın bulgularının klozapine bağlı olduğu düşünüldü. Tedaviye risperidon 8 mg/gün, biperiden 3 mg/gün ile devam edildi. Sonraki bir aylık izlem döneminde miyoklonik kasılmaları olmadı.

TARTIŞMA

Hastanın klozapin kullanımından önce herhangi bir miyokloni öyküsü yoktu. Aile öyküsü ve özgeçmişinde epileptik bozuklukla ilgili herhangi bir özellik tanımlanmadı. Yapılan hemogram, biyokimya, BBT, EEG incelemelerinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Klozapinin günlük 250 mg dozda kullanıldığı dönemde klinik olarak gözlenmeyen "kas seyirmeleri" şeklindeki yakınmanın ilaç dozunun yükseltilmesinden sonra artması, hastanın mimik kaslarında, her iki üst ve alt ekstremitesinde klinik olarak da gözlenen miyoklonik kasılmaların ve düşme ataklarının ortaya çıkması, klozapin tedavisinin kesilmesinden sonra miyoklonik kasılmaların tamamen ortadan kalkması nedeniyle söz konusu bulguların klozapine bağlı olduğu düşünüldü.

Chiles ve ark. klozapin kullanan üç hastada dizlerde ani, istem dışı bükülme ile kendini gösteren "katapleksi" tablosu tanımlamışlardır. Çeşitli olgu bildirimlerinde düşme atakları (drop attacks), dizlerde güçsüzleşme (getting weak in the knees), bacak bükülmesi (leg folding) olarak tanımlanan bu bulgu (Lemus ve ark. 1989, Berman ve ark. 1992, Bak ve ark. 1995, Antelo ve ark. 1994) hastamızda da gözlenmiştir. Düşme atakları ve miyoklonik kasılmalar sırasında hastada, bilinç düzeyinde değişiklik, sfinkter kontrolünde kayıp gibi jeneralize bir epileptik nöbeti düşündürecek belirtiler olmamış ve hasta düşmenin hemen ardından ayağa kalkabilmiştir.

Vrtunski ve ark. (1998) klozapin tedavisi alanlarda güç kontrolünün anlamlı olarak bozulduğunu, bu etkinin dozla ilişkili ve geriye dönüşlü olduğunu saptamışlardır. Olguların bir çoğunda gözlenen birbirinden ayrı motor boşalımın miyokloni benzeri

aktiviteye işaret ettiğini bildirmişlerdir. Klozapin kullanımıyla güç kontrolünü sağlamada görev yapan agonist ve antagonist kas gruplarının karşılıklı dengesinin bozulması miyokloniye neden olabilir. Hastamızda özellikle bir yere güç uygulama sırasında ortaya çıkan kasılmalar bu görüşü destekler niteliktedir. Ancak mimik kaslarında gözlenen kasılmaların bu görüşle açıklanamaması, EEG'nin normal olmasının epileptik bir bozukluğu dışlamaması nedeniyle net bir ayırım yapmak zordur.

Klozapin tedavisine başladıktan sonraki ilk 3 ay miyokloni ve epileptik nöbetlerin görülmesi açısından en riskli dönemdir, doz artımının yavaş yapılması nöbet görülme sıklığını azaltabilir (Sajatovic ve Meltzer 1996, Bak ve ark. 1995). Hastamızda tedavinin 3. haftasında miyoklonik yakınmalar ortaya çıkmıştır. Bulgular doza bağımlı özellik göstermiştir. Doz artırma yavaş yapılmasına karşın, bir olgu dışında (Bak ve ark. 1995), literatürde bildirilen dozlardan daha düşük bir dozda (250 mg/gün) miyoklonik kasılmalar başlamıştır.

Klozapine bağlı miyokloni ortaya çıktığında ilacı tamamen kesmek, dozu azaltmak, antiepileptik ajanlarla birlikte tedaviye devam etmek önerilen seçenekler arasındadır. Valproik asit ve karbamazepin miyoklonik kasılmaları kontrol edebilir (Devinsky ve ark. 1991, Meltzer ve Ranjan 1994). Tedaviye valproik asit eklenmesiyle çoğu hastada klozapin tedavisine devam edilebileceğini savunan çalışmacılar vardır (Meltzer ve Ranjan 1994). Sajatovic ve Meltzer (1996) miyokloninin jeneralize nöbetlerin öncüsü olabileceğine dikkat çekerek klozapin dozunun azaltılması, antikonvulzan eklenmesi ya da her ikisinin birlikte yapılmasını önermişlerdir. Karbamazepin ve klozapinin bir arada kullanılması tartışmalı bir konudur. Gouzoulis ve ark. (1991) karbamazepinin etkili olduğunu, agranülositoza yol açma olasılığına karşılık yakın izlem ile kullanıldığında oldukça iyi tolere edildiğini belirtmişlerdir. Barak ve ark.'nın (1996) bildirdiği iki olguda ise klonazepam etkisiz bulunmuştur. Hastamızda belirtilerin görece düşük dozda ortaya çıkması ve beklenen antipsikotik etkinin sağlanamamasının yanısıra miyoklonik kasılmaların jeneralize bir nöbetin öncüsü olabileceği düşünülerek klozapin tedavisi sonlandırılmıştır.

İlaç kesilmesinden 3 gün sonra miyokloniye yönelik bulguları tamamen ortadan kalkmıştır. Ancak ilaç serum düzeylerine bakılmadığı için miyokloninin toksisite belirtisi olup olmadığı anlaşılamamıştır.

Yazışma adresi: Dr. Aybala Sarıççek, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, İzmir, aybalarariccek@yahoo.com

KAYNAKLAR

- Antelo ER, Stanilla JK, Martin-Llonch N (1994) Myoclonic seizures and "leg folding" phenomena with clozapine therapy: report of two cases. *Biol Psychiatry*, 36:759-762.
- Bak TH, Bauer M, Schaub RT ve ark. (1995) Myoclonus in patients treated with clozapine: a case series. *J Clin Psychiatry*, 56: 418-422.
- Baldessarini RJ, Frankenburg FR (1991) Clozapine: a novel antipsychotic agent. *N Engl J Med*, 324: 746-754.
- Barak Y, Levine J, Weisz R (1996) Clozapine-induced myoclonus: two case reports. *J Clin Psychopharmacol*, 16(4): 339-340.
- Berman I, Zamla A, Durand CJ ve ark. (1992) Clozapine-induced myoclonic jerks and drop attacks. *J Clin Psychiatry*, 53:9.
- Chiles JA, Cohen S, MacNaughton A (1990) Dropping objects: Possible mild cataplexy associated with clozapine. *J Nerv Ment Dis*, 175:663-664.
- Devinsky O, Honigfeld G, Patin J (1991) Clozapine related seizures. *Neurology*, 41: 369-371.
- Fukuzako H, Tominaga H, Jzumi K, Koja T ve ark. (1990) Postural myoclonus associated with long-term administration of neuroleptics in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 27: 1116-1126.
- Gouzoulis E, Grunze H, Bardebelen U (1991) Myoclonic Epileptic seizures during clozapine treatment: a report of three cases. *Eur Arch Psychiatry*, 240: 370-372.
- Gouzoulis E, Ozdaglar A, Kasper J (1993) Myoclonic seizures followed by grand mal seizures during clozapine treatment. *Am J Psychiatry*, 150:7.
- Haller E, Binder RL (1990) Clozapine and seizures. *Am J Psychiatry*, 147:1069-1071.
- Kane JM, Honigfeld G, Singer J ve ark. (1988) Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. *Arch Gen Psychiatry*, 45:789-796.
- Klawans HL, Carvey PM, Taner CM ve ark. (1986) Drug-induced myoclonus. *Adv Neurol*, 43: 251-264.
- Lemus CZ, Lieberman JA, Johns CA (1989) Myoclonus during treatment with clozapine and lithium: the role of serotonin. *Hillside J Clin Psychiatry*, 11(2): 127-130.
- Lieberman JA, Kane JM, Johns CA (1989) Clozapine: guidelines for clinical management. *J Clin Psychiatry*, 50: 329-338.
- Meltzer HY (1993) New drugs for the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*, 16: 365-385.
- Meltzer HY, Ranjan R (1994) Valproic acid treatment of clozapine-induced myoclonus. *Am J Psychiatry*, 151:8.
- Prazantelli MR (1989) The proposed role of neurotransmitter receptors in the pathophysiology of human myoclonic disorders. *Med Hypotheses*, 30: 55-60.
- Safferman A, Lieberman JA, Kane JM ve ark. (1991) Update on the clinical efficacy and side effects of clozapine. *Schizophr Bull*, 17(2):247-261.
- Sajatovic M, Meltzer HY (1996) Clozapine-induced myoclonus and generalized seizures. *Biol Psychiatry*, 39: 367-370.
- Vrtunski PB, Konicki PE, Jaskiw GE ve ark. (1998) Clozapine effects on force control in schizophrenic patients. *Schizophr Res*, 34: 39-48.
- Wirshing W (1995) Neuropsychiatric aspects of movement disorders. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 6.edition, Kaplan HI, Sadock BJ (Eds), Baltimore, Williams&Wilkins, s.220-231.(225).