

بررسی نوشته‌های پزشکی درباره

سندرم دیس‌کینزی دیررس

Tardive Dyskinesia

مجله نظام پزشکی

سال پنجم، شماره ۵، صفحه ۴۳۸، ۲۵۳۶

دکتر ایرج معانی *

داروشناسی - براساس اکتشافات جدید در رشته Neuro-Psychopharmacology اطلاعات ذی‌قیمتی در مورد این نشانگان به دست آمده است. گرچه این اطلاعات هنوز دوره جنینی خود را می‌گذراند و به درمان بیماری کمک نکرده است (۵-۶)، ولی پی بردن به نحوه اثر داروها در پیدایش این نشانگان، نه تنها سطح دانش را نسبت به شناسائی این بیماری توسعه می‌دهد بلکه اطلاعات گرانبهایی هم در مورد نحوه اثر فنوتیازین‌ها و از همه مهمتر بیوشیمی (Biochemistry) بعضی بیماری‌های روانی از قبیل شیزوفرنی (Schizophrenia) و بعضی بیماری‌های عصبی از قبیل پارکینسون و کره اثری به دست داده است (۷-۸-۹).

بر اساس این اطلاعات (۵) TD تا حدود زیادی در نتیجه ازدیاد حساسیت گیرنده‌های عصبی (Receptors) و Dopamine در بعضی قسمتهای مغز بخصوص عقده‌های قاعده‌ای (Basal Ganglia) بوجود می‌آید. این کیفیت بوسیله یک مکانیسم فیزیولوژیائی بنام Dener- vation Supersensitivity توجیه میشود. بطور خلاصه، از آنجا که نورولپتیکها این گیرنده‌ها را مهار یا کرخ می‌کنند (Dopamine Receptor Blocking) (۱۰)، در نتیجه مداومت این عمل (Blocking)، گیرنده‌ها بمرور بی‌اندازه حساس می‌گردد بطوری که بعد از مدتی حتی مقادیر عادی Dopamine آنچنان مؤثر می‌افتند که سبب بروز حرکات غیر عادی مشروح در فوق می‌شود. موضوعی که نظریه بالا را تأیید میکند اینست که نشانه‌های TD بخصوص بعد از قطع نورولپتیکها پیدا میشوند. (برداشتن اثر کرخی از گیرنده‌ها) (۱۱). در واقع ممکن است که این بیماری از

تعریف: تاردیودیس‌کینزی یا (TD) و persistent Dyskinesia یک نشانگان (سندرم) عجیب با علائم عصبی مخصوص به خود میباشد. نخستین بار فاریبی (Faurbye) این نشانه‌ها را ارزیابی کرد و نام کنونی را بر آن نهاد (۱). بر طبق اطلاعات موجود این نشانه‌های عصبی در گروهی از بیماران که برای مدت طولانی با فنوتیازین‌ها (Phenothiazines) یا دیگر مسکنهای عمده روانی (Neuroleptics) درمان شده‌اند، ظاهر میشوند (۲).

تظاهرات عصبی این نشانگان (سندرم) شامل حرکات غیر عادی متمرکز در دهان (لبها و زبان) و فک و در بعضی موارد در اندامها میباشد (۳). این حرکات غیر عادی در تعقیب درمان طولانی با نورو- لپتیکها پیدا می‌شوند و شدت آنها بعد از قطع دارو ظاهر می‌گردد (۴).

حرکات غیر ارادی بیشتر برای اطرافیان بیمار ناراحت کننده میباشد تا خود بیمار و در موارد پیشرفته در مکالمه و رابطه بیمار با محیط خود به نحو بارزی ایجاد اختلال می‌کند. ویژگی دیگر این بیماری اینست که تاکنون هیچ گونه داروی مؤثری برای درمان نشانه‌های آن شناخته نشده است.

تاریخچه، زیگوالد (Sigwald) و همکارانش برای نخستین بار نشانه‌های بالا را مشاهده کرده‌اند و نتیجه مطالعات خود را انتشار دادند (۳). محققین دیگر از قبیل گروه فاریبی (Faurbye) و راسکیلد (Roskild) در دانمارک و دکوتیز (Dogkwitz) در آلمان و هانتز (Hunter) در انگلستان، یکی بعد از دیگری به شرح و توصیف بیشتر این نشانگان پرداختند.

مدتها پیش وجود داشته ولی نشانه‌های آن بوسیله نورولپتیکها پوشیده (Masked) مانده است و قطع دارو فقط سبب می‌شود که از صورت نهفته به شکل آشکار درآید (۱۲).

از آن چه رفت چنین برمی‌آید که با تجویز نابجای نورولپتیکها زنگ خطر را به صدا درآورده‌ایم. ناگفته‌نماند که براساس اطلاعات جدید این نشانگان با مقادیر کم نورولپتیکها برای درمان کوتاه مدت هم گزارش داده شده است (۱۳).

شیوع - با توجه به مطالب فوق و اینکه این بیماری بتازگی گزارش داده شده است، اظهار نظر صحیح در مورد شیوع واقعی آن بر اندازه مشکل می‌شود. در ابتدا تصور میشد که این بیماری فوق‌العاده نادر است (۱۴).

ولی بابت علم و بصیرت و تشخیص زودرس و بخصوص کشف نوع پوشیده (Covert) آن، در حال حاضر عقیده محققین بر اینست که این نشانگان نسبتاً شایع است و آمار گوناگون از کشورهای مختلف شیوع آن را در حال حاضر بین ۱ تا ۴۰ درصد ارزیابی می‌کند (۱۵).

از آنجا که مؤلف شیوع این بیماری را براساس مدارک انگلیسی-زبان بیان می‌کند، تعمیم آن به دیگر مناطق جهان از جمله کشور عزیزمان نابجا خواهد بود. بنابراین وظیفه همکاران ارجمند خواهد بود که بررسی در مورد این نشانگان فلج‌کننده را آغاز و شیوع آن را در این نقطه جهان و اینکه عوامل دیگری هم در بروز و شیوع این بیماری مؤثر است یا نه، به جهان علم عرضه کنند.

نشانه‌های بالینی - همانطور که قبلاً ذکر شد با وجود نشانه‌های عصبی ناراحت‌کننده افراد مبتلا بندرت از آن شکایت میکنند و بیشتر توسط اطرافیان بیمار به اطلاع پزشک می‌رسد.

لذا وظیفه پزشک درمانگر است که وضع و حال تمام بیمارانی را که بنحوی بانورولپتیکها درمان می‌کند متناوباً ارزیابی کند و در فکر وجستجوی نشانه‌های مخصوص این سندرم باشد.

ارزش این بررسی‌ها بخصوص وقتی آشکار میشود که در ابتدا این نشانگان کاملاً قابل برگشت (Reversible) است. یعنی فقط با قطع نورولپتیک مربوط و یا تمویض آن با داروی دیگر، بیمار کاملاً بهبود می‌یابد و بیماری پیشرفت نخواهد کرد.

ولی وقتی که این نشانگان به مرحله شدید خود رسید، همانطور که ذکر شد (۱۲)، نه تنها قطع درمان روند آنرا تغییر نمیدهد، بلکه نشانه‌های آنرا بسوی قهقرا سوق میدهد.

نشانه‌های دهان - این نشانه‌ها ممکن است بدرجه‌ای برسند که سخن گفتن و دیگر کارهای دهان از قبیل بلع و غیره را مختل کنند

(۲). شایعترین آنها لغزش دائم زبان به خارج از دهان همراه با چرخش و پیچ و تاب این عضو است.

جنبش لبها با حرکات عجیب زبان همراه است و گاهی شکل مخصوصی شبیه به حرکات لبهای خرگوش را بخود می‌گیرد (Rabbit Syndrome). لبها متناوباً غنچه می‌شود و حرکات زبان را به داخل و خارج از دهان پیروی می‌کند.

حرکت آرواره - شامل جویدن و کج و معوج شدن آرواره تحتانی میباشد.

دهان معمولاً نیمه باز است و حرکت زبان را به داخل و خارج از دهان تسهیل می‌کند.

این حرکات غیر ارادی، اگر ماهیچه‌های سینه را مبتلا کند، به تنگی نفس و کبودی و سیانوز، می‌انجامد. در پیچه گلوت گاهی در نتیجه ابتلاء دچار تنگی (به علت Spasm) می‌شود (۱۶).

در بعضی موارد، حرکات فوق با جنبش ناموزون اندام‌ها و بدن همراه خواهند بود. این حرکات ممکن است بصورت کره‌ای (Choreiform) یا آتوز (Athetoid) و یا بالیستیک (Ballistic) ظاهر شوند. موضوع مهم اینست که با وجود حرکات ناموزون هیچ‌گونه نشانه‌های عصبی دیگر در معاینه کامل بیمار مشاهده نشود (۱۷).

نشانه‌های بالینی مفصلاً در مقاله زیگوالد (Sigwald) (۳) و کرین (Crane) (۲) شرح و بسط داده شده‌اند. جالب توجه اینست که تمام نشانه‌های TD همزمان با شروع خواب از بین می‌روند (۱۸).

عوارض - عوارضی که ممکن است بدنال و در نتیجه نشانه‌های فوق ظاهر شوند عبارتند از: نوبی اندازه زبان (Hypertrophy)، زخم شدن آن، عدم نظم در تکلم (Dysarthria)، کاهش وزن و عدم قدرت بلع (۱۹-۲۰).

ویژگی‌های بیماران مستعد به TD:

۱- سن: بر طبق آمار موجود، حداکثر بروز این نشانگان بین سنین ۵۰-۷۰ سالگی اتفاق می‌افتد (۲).

۲- جنس: زنان استعداد بیشتری برای ابتلاء به این نشانگان دارند. نسبت زنان به مردان گرفتار حدود ۳ محاسبه شده است؛ ولی این نسبت به نوع جمعیتی که بیماری در آن مطالعه شده، جزر و مد دارد (۲).

۳- بیماری اصلی که نورولپتیک برای درمان آن تجویز شده است. اکثریت بیماران مبتلا به TD گرفتار شیزوفرنی مزمن بوده‌اند (۲)، ولی نشانگان TD در بیماران دیگری هم که با فنوتیازین‌ها درمان شده‌اند، مشاهده شده است. بعنوان مثال ممکن می‌توان اختلالات عضوی مغز در نتیجه سیفیلیس، سفتی سرخرگ‌ها و یا بیماری‌های

از این رو ممکن است نشانه‌های عارضه به صورت خفیف و گاهی به شکل نهفته برای مدتی طولانی وجود داشته باشد و در عین حال توجه پزشک را به خود جلب نکند (۱۵).

درمان: در مورد درمان این عارضه روانپزشک بر سر دوراهی قرار می‌گیرد. با توجه به اینکه TD ناشی از اثر نامطلوب نورولپتیکها می‌باشد، ظاهراً معقول بنظر می‌رسد که فوراً داروی مربوط را قطع کنیم یا لاقلاً مقدار آنرا کاهش دهیم ولی با توسل به این روش، سندرم در بعضی موارد بنحو بارزتری آشکار می‌شود. پس چه باید کرد؟

مثل بیشتر موارد طبی بهترین درمان، پیش‌گیری است (۲۷). پزشک مسئولیت سنگینی دارد که به هنگام تجویز نورولپتیکها با بینش کافی بدنهای نشانه‌های این عارضه بگردد و بصرف اینک نشانه‌های روانی (Psychotic) تحت تأثیر داروی مربوط مهار شده است، نباید از وضع بیمار غافل بماند. بیمارانی که با نورولپتیکها درمان می‌شوند (صرف نظر از بیماری اصلی که برای آن نورولپتیک تجویز شده است) باید حداقل دو هفته یکبار بررسی شوند و پزشکان دقیقاً بدنهای نشانه‌های خفیف و ابتدائی سندرم TD بگردند؛ زیرا فقط در این مرحله از استقرار بیماری است که قطع دارو سبب توقف نشانگان می‌شود. نباید فراموش کرد که خود بیمار بندرت از نشانه‌های این عارضه شکایت می‌کند و یا آنها را برای پزشک درمانگر شرح می‌دهد. بهترین آزمون اینستکه از بیمار بخواهیم تازیان خود را با نهایت کوشش از دهان خارج کند. لرزش خفیف و غیر قابل مهار زبان یکی از نشانه‌های ابتدائی این سندرم محسوب می‌شود (۲۷).

در موارد پیشرفته، قطع دارو نه تنها تخفیفی در نشانه‌ها بوجود نمی‌آورد، بلکه همانطور که نوشته شد، نشانه‌های نهفته بیماری را آشکارتر می‌کند.

وظیفه روانپزشک در مورد بیمارانی که به مرحله پیشرفته TD رسیده‌اند، اینستکه علی‌رغم ازدیاد شدت نشانه‌ها، نورولپتیک را قطع کند و بیمار را تحت نظارت قرار دهد (۲۷). نشانه‌ها بعد از مدتی ممکن است در بعضی موارد بتدریج فروکش کنند.

مسئله وقتی غامض‌تر می‌شود که در نتیجه قطع نورولپتیک، نشانه‌های بیماری روانی شدت یابند و پزشک را واقعاً گرفتار مسئله مشکلی کنند. توصیه بیشتر محققین در این مورد اینستکه اگر شدت نشانه‌های بیماری نخستین (Psychosis) تجویز نورولپتیک را ایجاد می‌کند، پزشک داروی دیگری را متفاوت با خانواده

که در معرض عمل جراحی مغز واقع شده‌اند (Leukotomy) را ذکر کرد (۲).

مشاهدات مزبور این مسأله را که اختلال‌های عضوی مغز (Pre-existing Organic Brain Syn.) بیمار را مستعد به ابتلاء این عارضه (متعاقب درمان درمان با نورولپتیکها) می‌کند، پیش کشیده است (۲۱-۲۲-۲۳).

درمان با الکتروشوک (Electroshock Therapy) هم در زمره عوامل مستعدکننده محسوب شده است.

جالب اینستکه حتی خود این درمان به تنهایی ممکن است منجر به بروز نوعی Dyskinesia بشود (۸).

۴- نوع دارو: بر طبق شواهد موجود داروهای زیر منجر به بروز نشانگان TD شده‌اند (۲):

الف- لارگاکتیل Chlorpromazine

*ب- تری‌لافون (Trilafon) = Perphenazine

پ- ملاریل (Mellaril) = Thioridazine

ت- تاراکتان (Taractan) = Prochlorperazine

ث- هالدول (Haldol) = Haloperidol

ج- سرپازیل (Serpasil) = Reserpine

از میان داروهای فوق Perphenazine و Haloperidol بیش از همه عامل بروز این نشانگان بوده‌اند (۲). موضوع مهم اینستکه داروهای فوق بامقادیر بسیار زیاد و مدت طولانی معمولاً در بیماران مستعد موجب بروز نشانگان TD می‌شوند. ولی همانطور که در ابتدای مقاله ذکر شد متأسفانه موارد استثنائی هم مشاهده می‌شود که بامقدار کم و مدت کوتاه درمان با فنوتیازین‌ها TD بروز کرده است. در افراد مسن حتی مقادیر کم دارو هم موجب بروز این نشانگان شده است (۲۴-۲۵). حقیقتی که بیشتر محققین راجع به آن هم عقیده‌اند این است که رویه‌مرفته نشانگان TD دیرتر (Tardive) از دیگر عوارض نورولپتیکها (سندرم شبه پارکینسون یا Parkinsonism و آکاتیسیا Akathisia و دیس‌تونیای Dystonia) ظاهر می‌شوند (۲۶). همانطور که اشاره شد نشانه‌های این عارضه معمولاً پس از قطع یا کم کردن مقدار مصرف داروهای نورولپتیک ظاهر می‌شود.

روند نشانگان TD- در بعضی موارد این نشانگان به شکل حاد بروز می‌کند و بتدریج به قسمت‌های مختلف بدن انتشار می‌یابد ولی روی هم رفته هنگامی تشخیص داده می‌شود که نشانه‌های بارز بالینی آن تظاهر کرده باشد.

* ممکن است نام تجاری این داروها در کشورهای اروپائی یا ایران متفاوت باشد. مثلاً Chlorpromazine در ایران و اروپا لارگاکتیل در آمریکا تورازین (Thorazine) نامیده می‌شود.

با افزایش اطلاعات راجع به چگونگی اثر نورولپتیکها (۱۰) و کشف سندرم TD غلط بودن این نوع درمان توأم (نورولپتیکها و ضد پارکینسون) وقتی بیشتر آشکار می‌شود که مدارک موجود (۳۳) شدیداً این نوع تجویز را منع و ثابت می‌کند که داروهای ضد پارکینسون آشکارا سندرم TD را شدت می‌دهد. *

خلاصه

سندرم Tardive Dyskinesia یک عارضه دیررس ناشی از درمان با فنوتیازینها (Phenothazines) یا نورولپتیکهای دیگر (Antipsychotics) میباشد.

این عارضه شامل نشانه‌های عصبی متمرکز در دهان و لبها و زبان و آرواره می‌باشد و در موارد پیشرفته ممکن است به اندامها و دیگر قسمتهای بدن منتشر شود و در موارد شدید منجر به زمین‌گیری (Disability) بیمار گردد. این نشانگان معمولاً بعد از قطع داروهای نورولپتیک شدیدتر می‌شود. هیچگونه درمان اساسی در حال حاضر برای این سندرم موجود نیست.

بهترین درمان پیش‌گیری است (که فقط با معاینه و بررسی مکرر بیمارانی که تحت درمان با نورولپتیکها هستند اعمال می‌شود) و بمجرد نشانه‌های نخستین عارضه (لرزش خفیف زبان و یا دندان‌غروچه (Teeth grinding) داروی مربوط قطع شود و بیمار زیر نظارت و مراقبت قرار بگیرد.

داروی سابق بامقدار خیلی کم تجویز کند و آنوقت نفع و ضرر را برای هر بیمار بطور جداگانه ارزیابی نماید (۲۳)(۱۲). هیچگونه درمان مؤثری تاکنون برای این عارضه پیدا نشده است. اخیراً (۲۸-۲۹) داروهای زیر را با نتایج مشکوک، آزمایش و در بعضی موارد توصیه کرده‌اند:

۱- تیوپروپازیت (Thiopropazate) (۳۰)

۲- فیزوستیکمین (۳۱)

۳- پی‌مازید (Pimazide)، فلوسپریلن (Fluspirilen)، تتراپازین

(Tetra Beazine) و (Clozapine) (۳۲)

۴- منگنز (Manganese) (۳۴)

۵- لیتیموم (Lithium Carbonate) (۳۵)

۶- دینل (Deanol) (۳۶)

نحوه اثر درمانی داروهای فوق از طریق کاهش فعالیت گیرنده‌ی Dopamine و یا ازدیاد نسبی استیل‌کولین (Acetyl Choline) در مراکز عصبی بخصوص قاعده مغز (Basal Ganglia) میباشد. رابطه داروهای ضد پارکینسون با TD - در ایالات متحده آمریکا یک روش غلط ولی متداول رایج شده (۳۷) که همراه با تجویز نورولپتیکها داروهای ضد پارکینسونی - (Antihistaminic - Anticholinergic) هم بطور معمول تجویز میشدند. این روش وقتی رایج شد که به ثبوت رسید بیشتر داروهای نورولپتیک ایجاد سندرم شبه پارکینسون شدید میکنند.

* مؤلف متأسفانه از کیفیت تجویز داروهای نورولپتیک همراه با داروهای ضد پارکینسون در کشور خود آگاهی ندارد. ولی اگر این نوع تجویز در کشور ما هم رایج است شدیداً همکاران عزیز را از تجویز توأم این داروها بر اساس مدارک موجود منع و توصیه میکند که داروهای ضد پارکینسون را فقط در مواقعی که نشانه‌های پارکینسون بطرز شدید و بارز آشکار می‌شوند و در بیمار ایجاد ناراحتی مینمایند تجویز کنند نه بطور روزمره و متداول و یا بصرف پیش‌گیری از بروز نشانه‌های آن. مؤلف آرزو می‌کند که توسط این مقاله توانسته باشد حقایق را راجع به این نشانگان ناراحت‌کننده بیان کرده باشد و با کمال اشتیاق منتظر است از همکاران عزیز خود نکاتی راجع به شیوع آن در کشور عزیزمان بیاموزد.

REFERENCES :

- 1- Faurbye, A., Rasch, P. J., Peterson, P. B., Brandborg, G., and Pakkenberg, H.: Neurological Symptoms in Pharmacotherapy of psychoses, Acta. Psych. Scand. 40: 10-27, 1964.
- 2- Crane, G. E.: Tardive Dyskinesia in Patients Treated with major Neuroleptics (A review of the literature), Amer. J. Psychiat. 124: 40-47, 1968 Supp.
- 3- Sigwald, J., Bouttier, D., Raymondeaud, C., and Piot, C., Quatre Cas de Dyskinesie facio - bucco - linguo Masticatrice à évolution prolongée secondaire. à un traitement par les neuro - leptiques, Rev. Neurol. 100: 751-755, 1959.
- 4- Hershon, H. L., Kunnedy, P. F., and McGuire, R. J.: Persistence of extrapyramidal disorders and psychiatric relapse after long term Phenothiazine therapy. Brit. J. psych. 120: 41-86, 1973.

- 5- Klawans, H. Jr.: The Pharmacology of Tardive Dyskinesia Am. J. Psych. 130: 82-86, 1973.
- 6- Marcotte, D. B.: Neuroleptic and Neurologic Reaction South. Med. J. 66. 321-324, 1973.
- 7- Klawans, H., Jr., Goetz, C., Westheimer, R., : Pathophysiology of Schizophrenia and the Striatum. Diseases of the Nervous System 33: 711-719, 1972.
- 8- Weiner, W. J., Klawans, H. Jr., Lingual-Facial-Buccal Movements in the elderly I, Pathophysiology and treatment. J. AM. Geriat. Society. 21: 314-317, 1973.
- 9- Klawans, H. Jr., Some observations on the Pharmacology of the Striatum, Psych. Forum 4: 16-26, 1973.
- 10- Snyder, S. H.: The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia «Focus on the Dopamine Receptor» Am. J. Psych 133 (2): 197-202, 1976.
- 11- Jacobson, G., Baldessarini, R. J., manschreck, T.: Tardive and withdrawal Dyskinesia Associated with Haloperidol. Am. J. Psych. 131 (8): 910-912, 1974.
- 12- Crane, G. E.: Prevention and Management of Tardive Dyskinesia. Am. J. Psych. 129 (4): 466-467, 1972.
- 13- Moline, R. A., Atypical Tardive Dyskinesia, AM. J. Psych. 132 (5): 534-535, 1975.
- 14- Kline, N S.: On the rarity of «Irreversible» oral Dyskinesia following Phenothiazines. Am. J. Psych. 124 (8), 43-54, 1968 Supp.
- 15- Crane, G. E.: Persistent Dyskinesia. Bri. J. Psych. 122: 395-405, 1973.
- 16- Hunter, R., Earl. C. J., and Thornicroft's, An Apparently Irreversible Syndrome of Abnormal Movements Following Phenothiazines Medication. Proc. Roy. Soc. Med. 57: 758-762, 1964.
- 17- Wertheimer, J.: Syndromes Extra-pyramidaux Permanents Conseutifs à l' Administtation Prolongée de Neuroleptiques. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat 95: 120-173. 1965.
- 18- Villeneuve, K Jus, A.: Jus. A.: Polygraphic Studies of Tardive Dyskinesia and of the Rabbit Syndrome During Different Stages of Sleep. Biol. Psychiat. 6 (3), 259-274, 1973.
- 19- Druckman, R., Seelinger; D., and Thulin, B.: Chronic Involuntary Movements Induced by Phenothiazines. J. Nerv. Ment. Dis. 135: 69-76, 1962.
- 20- Schmidt, W. R. and Jarcho, L. W.,: Persistent Dyskinesia following Phenothiazine Therapy. Arch. Neurol. 14. 369-377, 1966.
- 21- Bockner, S.: Neurologic Symptoms with Phenothiazines. Brit. Med. J. 2: 876, 1964.
- 22- Lancet Annotations. Phenothiazine Dyskinesia after Loukotomy Lancet 2: 245, 1964.
- 23- Rosin: A. J. and Exton-Smith, A. M : Persistent Oral Dyskinesia in Treatment with Phenothiazine Derivatives (letter to the editor) Lancet 1: 651, 1965.
- 24- Evans, J. H.: Persistnet Oral Dyskinesia in Treatment with Phenothiazine Derivatives. Lancet 1:458-460, 1965.
- 25- Sigwald; J., Bouttier, D.: and Courvoisier, S.: Les Accidents Neurologiques des Medications Neuroleptiques. Rev. Neurol. 100 553-595, 1959.
- 26- Ayd, F. Jr.: The Depot Fluphenazines: A Reappraisal after 10 Years Clinial Experience Am. J. Psychiat. 132 (5) 491-500, 1975.
- 27- American College of Neuropsychopharmacology, Food and Drug Administration Task Force: Neurological Syndrome Associated with Antipsychotic Drug Use. Editorial. A Special Report. Arch. Gen Psych. 28: 463-467, 1973.
- 28- Kazamatsuri, H , Chien, C. P., Cole, J. O., Treatment of Tardive Dyskinesia; III, Clinical Efficacy of a Dopamine Competing Agent. Methyl dopa. Arch. Gen. Psych. 27 (6): 824-827, 1972.

- 29- Schiele, B. D., Gallant, D., Simpson, G., Gardner, E. A., Cole, J. O. Tardive Dyskinesia: A Persistent Neurological Syndrome Associated with Antipsychotic Drug Use. *Ann. Int. Med.* 79 (1): 99-100, 1973.
- 30- Curran, J. P.: Management of Tardive Dyskinesia with thiopropazate. *Am J., Psych.* 130 (8): 925-927, 1973.
- 31- Fann, W. E., Lake, C. R., Gerber, C. J., McKenzie G.M.: Physostigmine in Tardive Dyskinesia in the Elderly. *Gerontolog.* 13 (3, Part 11): 55, 1973.
- 32- Malm, U.: Behandling Av Extrapyramidala Biverkningar Vid Neroleptika-*Behandling Nord. Psykiat. TID.* 26 (6): 348-350, 1972.
- 33- Kiloh, L. G., Smith, J. S., Williams, S. E.: Antiparkinson Drugs as Causal Agents in Tardive Dyskinesia., *Med. J. Austr.* 2 (12): 591-593, 1973.
- 34- Kunin, R. A.: Manganese in Dyskinesia (letter to editor) *Am. J. Psych.* 133 (1): 105, 1976.
- 35- Reda, F. A., Escobar, J. I., Scanlan, J. M.: Lithium Carbonate in the Treatment of Tardive Dyskinesia *Am. J. Psychiat.* 132(5): 560-562, 1975.
- 36- Casey, E. E., Denney, D., Deanol in the Treatment of Tardive Dyskinesia *Am. J. Psychiat.* 132(8): 864-867, 1975.
- 37- Dimascio, A.. Toward a More Rational Use of Antiparkinson Drugs in Psychiatry. *Drug Therap:* 1 (9) 23-29, 1971.