بررسی نوشته‌های پزشکی دربارهٔ سندرم دیس کینزی دیررس

Tardive Dyskinesia

مجله نظام پزشکی
سال پنجم ، شماره ۵ ، صفحه ۴۳۸، ۲۵۳۶

دکتر ایرج معانی *

تعریف: تاردیودیس کینزیا (TD) و persistent Dyskinesia یك نشانگان (سندرم) عجیب باعلائم عصبی‌مخصوص به‌خود میباشد. نخستین‌بار فاربی (Faurbye) این نشانه‌ها را ارزیابی کرد و نام کنونی‌را بر آن نهاد(۱). برطبق اطلاعات موجود این نشانه‌های عصبی در گروهی ازبیماران که برای مدت طولانی بافنوتیازین‌ها (Phenothiazines) یا دیگرمسکنهای عمدهٔ روانی- (Neurole ptics) درمان شده‌اند، ظاهرمیشوند(۲).

تظاهرات عصبی این نشانگان (سندرم) شامل حرکات غیرعادی متمرکز در دهان (لبها وزبان) وفك و دربعضی موارد دراندامها میباشد(۳). این حرکات غیرعادی درتعقیب درمان طولانی بانورو- لپتیکها پیدا می‌شوند وشدت‌آنها بعد از قطع دارو ظاهرمی گردد (۴).

حرکات غیرارادی‌بیشتر برای‌اطرافیان بیمار ناراحت کننده میباشند تاخود بیمار و در موارد پیشرفته درمکالمه و رابطه بیمار بامحیط خود به نحو بارزی ایجاد اختلال می کند .

ویژگی دیگر این بیماری اینستکه تاکنون هیچ گونه دارو مؤثری برای درمان نشانه‌های آن شناخته نشده است.

تاریخچه، زیگوالد (Sigwald) و همکارانش برای نخستین‌بار نشانه‌های بالا را مشاهده کرده‌اند ونتیجهٔ مطالعات خود را انتشار دادند(۳). محققین‌دیگرازقبیل گروه فاربی(Faurbye)وراسکیلد (Roskild)در دانمارك و دکوتیز(Dogkwitz) درآلمان وهانتر (Hunter)درانگلستان، یکی بعد ازدیگری به‌شرح وتوصیف بیشتر این نشانگان پرداختند.

داروشناسی - براساس اکتشافات جدید دررشتهٔ Neuro_Psycho pharmacology اطلاعات ذیقیمتی در مورد این نشانگان به‌دست آمده‌است. گرچه این‌اطلاعات هنوز دورهٔ جنینی خودرا میگذراند و به‌درمان بیماری کمك نکرده‌است (۵ـ۶)، ولی پی‌بردن به‌نحوهٔ اثر داروها در پیدایش این نشانگان، نه‌تنها سطح دانش را نسبت به‌شناسائی این بیماری توسعه می‌دهد بلکه اطلاعات گرانبهائی هم درمورد نحوهٔ اثرفنوتیازین‌ها و از همه مهمتر بیوشیمی -Bioche) (mistry بعضی بیماریهای روانی ازقبیل شیزوفرنی(Schizophrenia) وبعضی بیماریهای عصبی ازقبیل پارکینسون وکرهٔ ارثی به‌دست‌داده است (۷ـ۸ـ۹).

براساس این اطلاعات (۵) TD تاحدود زیادی در نتیجهٔ ازدیاد حساسیت گیرنده‌های عصبی (Receptors) و Dopamine دربعضی قسمتهای مغز بخصوص عقده‌های قاعده‌ای(Basal Ganglia) بوجود میآید. این کیفیت بوسیله یك مکانیسم فیزیولوژیائی بنام Dener_ vation Supersensitivity توجیه میشود. بطورخلاصه، ازآنجا که نورولپتیکها این گیرنده‌هارا مهار یا کرخ میکند (Dopamine Receptor Blocking) (۱۰)، در نتیجه مداومت این عمل (Blocking)، گیرنده‌ها بمرور بی‌اندازه حساس می گردد بطوری که بعدازمدتی حتی‌مقادیرعادی Dopamine آنچنان مؤثرمیافتد که سبب بروزحرکات غیرعادی مشروح در فوق می‌شود .

موضوعی که نظریه بالا را تأیید میکند اینستکه نشانه‌های TD بخصوص بعد از قطع نورولپتیکها پیدا میشوند . (برداشتن اثر کرخی از گیرنده‌ها) (۱۱). درواقع ممکن‌است که این‌بیماری از

* 8201 HENRY AVE. SUMMIT PARK EAST. APT K_10. PHILA., PA. 19128.

مدت‌ها پیش وجود داشته ولی نشانه‌های آن بوسیله نورولپتیکها پوشیده (Masked) مانده است وقطع دارو فقط سبب می‌شود که ازصورت نهفته به‌شکل آشکار درآید (۱۲).

از آن چه رفت چنین برمی‌آیدکه با تجویز نابجای نورولپتیکها زنگ‌خطررا به‌صدا درآورده‌ایم. ناگفته‌نماندکه براساس‌اطلاعات جدید این نشانگان بامقادیرکم نورولپتیکها برای درمان کوتاه مدت‌هم گزارش داده‌شده است(۱۳).

شیوعـ باتوجه به‌مطالب فوق واینکه‌این بیماری بتازگی گزارش داده شده‌است، اظهارنظرصحیح درمورد شیوع واقعی‌آن بی‌اندازه مشکل می‌شود. درابتدا تصور میشدکه این بیماری فوق‌العاده نادر است (۱۴).

ولی بابسط علم وبصیرت و تشخیص زودرس وبخصوص کشف نوع پوشیده (Covert) آن ، در حال حاضر عقیدهٔ محققین براینستکه این نشانگان نسبتاً شایع است و آمار گوناگون از کشورهای مختلف شیوع آنرا در حال حاضر بین ۱ تا ۴۰ درصد ارزیابی می‌کند (۱۵).

ازآنجاکه مؤلف شیوع این بیماری را براساس مدارك انگلیسی‌زبان بیان می‌کند، تعمیم آن به دیگر مناطق جهان ازجمله کشور عزیزمان نابجا خواهد بود . بنابراین وظیفه همکاران ارجمند خواهد بودکه بررسی در مورد این نشانگان فلج‌کننده‌را آغاز و شیوع آن را دراین نقطهٔ جهان واینکه عوامل دیگری هم دربروز وشیوع این بیماری مؤثراست یانه، بجهان علم عرضه کنند.

نشانه‌های بالینیـ همانطورکه قبلا ذکرشد با وجود نشانه‌های عصبی ناراحت‌کننده افراد مبتلا بندرت از آن شکایت میکنند و بیشتر توسط اطرافیان بیمار به اطلاع پزشك می‌رسد.

لذا وظیفه پزشك درمانگراست‌که وضع وحال تمام بیمارانی راکه بنحوی بانورولپتیکها درمان می‌کند متناوباً ارزیابی کند ودرفکر وجستجوی نشانه‌های مخصوص این سندرم باشد.

ارزش این بررسی‌ها بخصوص وقتی آشکار میشودکه درابتدا این نشانگان‌کاملا قابل برگشت (Reversible) است. یعنی‌فقط باقطع نورولپتیك مربوط و یا تعویض آن با داروی دیگر، بیمار کاملا بهبود می‌یابد وبیماری پیشرفت نخواهدکرد.

ولی وقتی‌که این نشانگان به‌مرحلهٔ شدید خود رسید، همانطورکه ذکرشد(۱۲)، نه تنها قطع درمان روند آنرا تغییر نمیدهد، بلکه نشانه‌های آنرا بسوی قهقهرا سوق میدهد.

نشانه‌های دهانـ این نشانه‌ها ممکن است بدرجه‌ای برسند که سخن‌گفتن ودیگر کارهای دهان ازقبیل بلع وغیره را مختل‌کنند (۲). شایعترین آنها لغزش دائم زبان به‌خارج ازدهان همراه با چرخش وپیچ وتاب این عضواست.

جنبش لبها با حرکات عجیب زبان همراه است و گاهی شکل مخصوصی‌شبیه‌به‌حرکات لبهای خرگوش رابخود میگیرد (Rabbit Syndrome) . لبها متناوباً غنچه می‌شود و حرکات زبان را به‌داخل و خارج از دهان پیروی می‌کند.

حرکت آروارهـ شامل‌جویدن وکج وموج شدن آروارهٔ تحتانی میباشد.

دهان معمولا نیمه‌باز است و حرکت زبان را به‌داخل و خارج از دهان تسهیل می‌کند.

این حرکات غیرارادی، اگر ماهیچه‌های سینه را مبتلاکند، به تنگی نفس وکبودی «سیانوز» می‌انجامد. دریچه گلوت‌گاهی در نتیجهٔ ابتلاء دچارتنگی(به‌علت Spasm) می‌شود(۱۶).

دربعضی‌موارد، حرکات فوق باجنبش‌ناموزون اندام‌هاوبدن همراه خواهندبود. این‌حرکات ممکن‌است‌بصورت‌کره‌ای(Choreiform) یا آتتوز (Athetoid) و یا بالیستیك (Ballistic) ظاهر شوند. موضوع مهم اینست‌که باوجود حرکات ناموزون هیچ‌گونه نشانه‌های عصبی دیگر درمعاینهٔ کامل بیمارمشاهده نشود(۱۷).

نشانه‌های بالینی مفصلاً درمقاله زیگوالد (Sigwal) (۳) وکرین (Crane) (۲) شرح وبسط داده‌شده‌اند. جالب توجه اینستکه تمام نشانه‌های TD همزمان باشروع خواب ازبین میروند(۱۸).

عوارض، عوارضی‌که ممکن‌است بدنبال ودرنتیجهٔ نشانه‌های فوق ظاهرشوند عبارتند از نموبی‌اندازهٔ زبان (Hypertrophy)، زخم شدن‌آن، عدم‌نظم درتکلم(Dysarthria)، کاهش وزن وعدم قدرت بلع(۱۹ـ۲۰).

ویژگی‌های بیماران مستعد به TD :

۱ـ سن: برطبق‌آمارموجود، حداکثر بروزاین‌نشانگان بین‌سنین ۵۰ـ۷۰ سالگی اتفاق می‌افتد (۲).

۲ـ جنس: زنان‌استعداد بیشتری‌برای‌ابتلاء به‌این‌نشانگان دارند. نسبت زنان به‌مردان گرفتار حدود ۳ محاسبه شده‌است؛ ولی این نسبت به نوع جمعیتی که بیماری در آن مطالعه شده، جزر ومد دارد (۲).

۳ـ بیماری اصلی‌که نورولپتیك برای درمان آن تجویز شده است. اکثریت بیماران مبتلا به TD گرفتار شیزوفرنی مزمن بوده‌اند (۲)، ولی نشانگان TD در بیماران دیگری هم‌که بافنوتیازین‌ها درمان شده‌اند، مشاهده شده است. بعنوان مثال ممکن می‌توان اختلالهای‌عضوی‌مغز درنتیجهٔ‌سیفیلیس، سفتی‌سرخرگ‌هاویابیمارانی

که درمعرض عمل جراحی مغز واقع شده‌اند (Leukotomiy) را ذکر کرد(۲).

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

درمان با الکتروشوك (Electroshock Therapy) هم در زمرهٔ عوامل مستعدکننده محسوب شده‌است.

جالب اینستکه حتی خود این درمان به‌تنهائی ممکن است منجر به‌بروز نوعی Dyskinesia بشود(۱).

۴- نوع دارو: برطبق‌شواهد موجود داروهای زیرمنجر به‌بروز 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 داروهای‌فوق بامقادیربسیار زیاد ومدت‌طولانی معمولاً دربیماران مستعد موجب بروز نشانگان TD می‌شوند. ولی همانطورکه در ابتدای مقاله ذکرشد متأسفانه مواردداستثنائی‌هم‌مشاهده می‌شودکه بامقدارکم‌ومدت‌کوتاه درمان‌بافنوتیازین‌ها TD بروزکرده‌است. درافراد مسن‌حتی‌مقادیرکم‌داروهم موجب بروزاین نشانگان شده است(۲۴-۲۵).حقیقتی‌که بیشترمحققین راجع به‌آن‌هم‌عقیده‌اند این است که رویهمرفته نشانگان TD دیرتر (Tardive) از دیگرعوارض‌نورولپتیکها(سندرم شبه‌پارکینسون‌یاParkinsonism وآکاتیزیا Akathisia و دیس‌تونیا Dystonia) ظاهر میشوند (۲۶). همانطور که اشاره شد نشانه‌های این عارضه معمولاً پس از قطع یا کم‌کردن مقدار مصرف داروهای نورولپتیك ظاهر می‌شود.

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

ازاین‌رو ممکن است نشانه‌های عارضه به‌صورت خفیف وگاهی به شکل نهفته برای مدتی طولانی وجود داشته باشد و در عین حال توجه‌پزشك‌را به‌خود جلب نکند(۱۵).

درمان: در مورد درمان این عارضه روانپزشك برسردوراهی قرار می‌گیرد. باتوجه به‌اینکه TD ناشی از اثرنامطلوب نورولپتیکها می‌باشد، ظاهراً معقول بنظر میرسدکه فوراً داروی مربوط راقطع کنیم یا لااقل مقدار آنرا کاهش دهیم ولی با توسل به‌این روش، سندرم دربعضی موارد بنحو بارزتری آشکار می‌شود. پس چه باید کرد؟

مثل بیشتر موارد طبی بهترین درمان، پیش‌گیری است (۲۷). پزشك مسئولیت سنگینی‌داردکه به‌هنگام تجویزنورولپتیکهابابینش کافی بدنبال نشانه‌های این عارضه‌بگردد وبصرف اینکه نشانه‌های روانی (Psychotic) تحت تأثیر داروی مربوط مهار شده است، نباید از وضع بیمار غافل بماند. بیمارانی‌که بانورولپتیکها درمان می‌شوند (صرف‌نظر از بیماری اصلی که برای آن نورولپتیك تجویز شده‌است) باید حداقل دوهفته یکباربررسی شوند وپزشکان دقیقاً بدنبال نشانه‌های خفیف و ابتدائی سندرم TD بگردند ؛ زیرا فقط دراین مرحله ازاستقرار بیماری است‌که قطع داروسبب توقف نشانگان می‌شود. نباید فراموش کردکه خود بیمار بندرت از نشانه‌های این عارضه شکایت می‌کند و یا آنها را برای پزشك درمانگر شرح می‌دهد. بهترین آزمون اینستکه از بیمار بخواهیم تازبان خود را با نهایت‌کوشش از دهان خارج‌کند. لرزش‌خفیف وغیرقابل‌مهار زبان یکی ازنشانه‌های ابتدائی این‌سندروم محسوب می‌شود (۲۷).

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

وظیفهٔ روانپزشك در مورد بیمارانی که بمرحلهٔ پیشرفتهٔ TD رسیده‌اند، اینستکه علی‌رغم ازدیاد شدت نشانه‌ها، نورولپتیك را قطع‌کند و بیمار را تحت نظارت قراردهد (۲۷). نشانه‌ها بعد از مدتی ممکن است در بعضی موارد بتدریج فروکش‌کنند.

مسئله وقتی غامض‌تر میشود که در نتیجهٔ قطع نورولپتیك ، نشانه‌های بیماری روانی شدت یابند و پزشك را واقعاً گرفتار مسئله مشکلی‌کنند. توصیهٔ بیشتر محققین در این مورد اینستکه اگرشدت‌نشانه‌های‌بیماری نخستین(Psychosis) تجویز نورولپتیك را ایجاب می‌کند، پزشك داروی دیگری را متفاوت با خانوادهٔ

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

داروی سابق بامقدار خیلی کم تجویز کند وآنوقت نفع وضرر را برای هر بیمار بطورجداگانه ارزیابی نماید (۲۳)(۱۲).

هیچگونه درمان مؤثری تاکنون برای این عارضه پیدا نشده‌است. اخیراً (۲۸ـ۲۹) داروهای زیر را بانتایج مشکوك ،آزمایش ودر بعضی موارد توصیه کرده‌اند:

۱- تیوپروپازیت (Thiopropazate) (۳۰)

۲- فیزوستیکمین (۳۱)

۳- پی‌مازید(Pimazide)، فلوسپریلن(Fluspirilen)، تترابئازین (Tetra Beazine) و (Clozapine) (۳۲)

۴- منگنز (Manganese)(۳۴)

۵- لیتیوم (Lithium Carbonate)(۳۵)

۶- دینل(Deanol) (۳۶)

نحوهٔ اثر درمانی داروهای فوق از طریق کاهش فعالیت گیرنده‌ی Dopamine ویا ازدیادنسبی استیل کولین(Acethyl Choline) در مراکز عصبی بخصوص قاعده مغز (Basal Ganglia) میباشد.

رابطه داروهای ضد پارکینسون باTDـ درایالات متحده آمریکا یك روش غلط ولی متداول رایج شده(۳۷) که همراه با تجویز نورولپتیکها داروهای ضد پارکینسونی ـ Antihistaminic) (Anticholinergic هم بطورمعمول تجویزمیشدند. این روش وقتی رایج شدکه بثبوت رسید بیشترداروهای نورولپتیك ایجاد سندروم شبه پارکینسون شدیدمیکنند.

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

خلاصه

سندرم Tardive Dyskinesia یك عارضه دیررس ناشی‌از درمان با فنوتیازینها (Phenothazines) یا نورولپتیکهای دیگر (Antipsychotics) میباشد.

این عارضه شامل نشانه‌های عصبی متمرکز در دهان و لبها و زبان وآرواره می‌باشد و درموارد پیشرفته ممکن‌است به‌اندامها ودیگر قسمتهای بدن منتشر شود و در موارد شدید منجر به زمین گیری (Disability) بیمار گردد. این نشانگان معمولاً بعد از قطع دارو های نورولپتیك شدیرتر می‌شود. هیچگونه درمان اساسی درحال حاضر برای این سندرم موجود نیست.

بهترین درمان پیش گیری است (که فقط با معاینه وبررسی مکرر بیمارانی که تحت درمان با نورولپتیکها هستند اعمال می‌شود) و بمجرد نشانه‌های نخستین عارضه (لرزش خفیف زبان و یا دندان غروچه (Teeth grinding) داروی مربوط قطع شود وبیمار زیر نظارت ومراقبت قرار بگیرد.

* مؤلف متأسفانه از کیفیت تجویز داروهای نورولپتیك همراه با داروهای ضد پارکینسون در کشور خود آگاهی ندارد . ولی اگر این نوع تجویز درکشور ما هم رایج است شدیداً همکاران عزیز را از تجویز توأم این داروها براساس مدارك موجود منع و توصیه میکند که داروهای ضدپارکینسون را فقط درمواقعی که نشانه‌های پارکینسون بطرزشدید وبارزآشکار می‌شوند و در بیمار ایجاد ناراحتی مینمایند تجویز کنند نه‌بطور روزمره و متداول و یا بصرف پیش گیری ازبروزنشانه‌های آن.
مؤلف آرزو می‌کند که توسط این مقاله توانسته باشد حقایقی را راجع به‌این نشانگان ناراحت‌کننده بیان‌کرده باشد وباکمال اشتیاق منتظراست از همکاران عزیزخود نکاتی راجع به‌شیوع آن درکشورعزیزمان 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 Haloperiodol. 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), 48-54, 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 Clincial 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. Methyldopa. Arch. Gen. Psych. 27 (6): 824_827, 1972.

29- Schiele, B. D., Galiant, D., Simpson, G., Gardner, E. A., Cole, J. O. Tardive Dyskinesia: A Perisstent Neurological Syndrome Associated with Antipsychotic Drug Use. Ann. Int. Med. 79 (1): 99_100, 1973.

30- Curran, J. P.: Mangement of Tardive Dyskinesia whit 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. Grontolog 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.