

TARDIVNÍ DYSKINEZE – PATOFYZIOLOGIE A KLINICKÉ PROJEVY

MUDr. Klára Látalová, MUDr. Vladimír Pidrman, Ph.D., prof. MUDr. Jaroslav Bouček
Psychiatrická klinika LF UP v Olomouci

Tardivní dyskineze je mimovolní pohybová porucha vznikající nejčastěji při dlouhodobé léčbě klasickými neuroleptiky. Vzácněji může vzniknout spontánně, v průběhu psychotického onemocnění nebo být nepříjemným doprovodným příznakem některých somatických poruch (např. hormonálních, autoimunních). Tardivní dyskineze se klinicky projevuje abnormními choreiformními, atetoidními a balistickými pohyby rukou, nohou, trupu a především grimasováním v obličeji, žvýkáním, špuřením či rytmickou protruzí jazyka. Pacientovo okolí vnímá tyto pohyby jako neúčelné, směšné či schválně přehrávané. Tardivní dyskineze pacienty sociálně omezuje a může přispívat ke zhoršení compliance, tím i k celkovému neúspěchu léčby. Klíčová slova: tardivní dyskineze, neuroleptika, antipsychotika, extrapyramidové příznaky, dopamin, serotonin – GABA.

Úvod

Tardivní dyskineze (TD) je mimovolní pohybová porucha charakterizovaná choreatickými pohyby, tiky a grimasami orofaciálních svalů, dyskinezi distálních končetin, často spinálního svalstva, občas i bránice. Jedná se o poměrně širokou a nepřesnou definici extrapyramidových příznaků vznikajících převážně při dlouhodobé léčbě neuroleptiky nebo po jejich vysazení. Tento pojem byl vytvořen psychiatry pro jejich potřebu krátce a výstižně popsat často celý soubor abnormních pohybů, který zcela jednoznačně souvisí s psychickým onemocněním nebo s jeho léčbou.

Z přísně neurologického pohledu termín dyskineze znamená nic více ani méně než „abnormní kineze“. Nevylučuje se k mimovolenosti, lokaci, k endogenní či exogenní etiologii poruchy. Může označovat řadu klinických variant mimovolních pohybů (ticky, chorea, atetóza, dystonie, myoclonus, balismus, myokimie) (6).

Termín „tardivní“ pochází z francouzského „tardif“, znamená pozdní nebo přicházející se zpožděním. Libovolenost výkladu „pozdní“ je zcela zřejmá. Barnes et al. (3) předpokládají nejméně šestiměsíční kontinuální expozici neuroleptikem, většina autorů však preferuje podmínku jedno- až dvouleté léčby neuroleptikem. Naopak Chouinard et al. (17) nazývají tardivními i abnormální pohyby vznikající pouze po několika týdnech či dnech léčby neuroleptikem. Na jedné straně bychom mohli s jistou dávkou zjednodušení a nadsázky říci, že TD je to, v co jednotliví autoři věří, že je. Na straně druhé je TD důležitý epidemiologický pojem, jehož validita spočívá ve statistických souvislostech mezi rozvojem specifických mimovolních pohybů a expozicí některými farmaky.

Historie pojmu

Pohybová onemocnění, která jsou spojena s psychickými poruchami, jsou známá stovky let. Již ve středověkých uměleckých dílech byly zaznamenány abnormální obličejové pohyby. Kraepelin i Bleuler (2, 20) rozpoznali orofaciální a končetinová pohybová onemocnění u některých psychotických pacientů. Oba popsali pacienty s rysy podobnými extrapyramidovým symptomům a dyskinezi jako katalapsie, stereotypie, manýrismus, třes, grimasování, dyskinetické pohyby jazyka a rtů a náhlá nedobrovolná gesta. Doslovné popisy jsou uvedeny v tabulce 1.

Kraepelin (20) provedl první systematický popis těchto pohybů v roce 1919. Popsal: „spasmodický jev v muskulatuře obličeje... pokřivení koutků úst, nepravidelné pohyby jazyka a rtů... spolu s nimi dále mlaskání a cvakání jazyka... několik pacientů neustále provádí podivné svíjení, nepravidelné posluhující pohyby směrem do prostoru... nejlépe charakterizované výrazem atetoidní ataxie“.

Bleuler (2) přisuzoval abnormální obličejové pohyby u schizofrenie psychologickým faktorům. Chápal je jako skryté vyjádření pohrdání.

Ve 30. letech Leonard (10) definoval podtyp schizofrenie, parakinetickou strnulost, kde „dobrovolná činnost je prováděna nepřírozeným, neohrabaným způsobem a mimovolní pohyby jsou křečovitě a připomínají formu posluhujících pohybů. Ty se zdají být přemáhány reaktivními a pseudoexcesivními pohyby“.

V roce 1957 popsal Schonecker (24) soubor abnormálních pohybů u starších chronických pacientů s cerebrální aterosklerózou. Abnormity byly zastoupeny jakoby automatickými pohyby rtů a čelistí – lizáním a žvýkáním. Všichni tito pacienti byli léčeni tehdy jediným dostupným neuroleptikem – chlorpromazinem. Symptomy byly zaznamenány v akutní fázi léčby, maximálně do 8. dne podávání. Jednalo se tedy o popis iniciální, resp. akutní dyskineze.

V roce 1959 Sigwald et al. (25) popsali čtyři případy pacientek ve věku od 54 do 69 let, u kterých se objevila pohybová abnormita po více jak 27 měsících po ukončení léčby neuroleptiky.

Termín TD se poprvé objevil v roce 1964 v práci Faurbye (7), který popsal 33 převážně psychotických pacien-

Tabulka 1. Doslovné popisy spontánní dyskineze u pacientů z období před zavedením neuroleptik

Doslovné popisy
„Zvláštní obličejové grimasy, zvláště v oblasti úst... křivení úst, když mluví... někdy dělá špulící pohyby rty.“
„Vyskytlo se mnoho obličejových grimas, zamračení, přečnivání dolní čelisti směrem vpřed a formování jeho úst do tvaru čenichu.“
„Vyskytl se značný počet zlovyků a obličejových pohybů, nejvíce bylo viditelné prskání a ohrnování dolního rtu.“
„Cukala celým tělem a prováděla bezúčelné trhavé pohyby pažemi a rukama. Olizovala si rty tam i zpět a vyluzovala přitom syčivé zvuky.“
„Grimasy... zvláště grimasa s olizováním a špuřením rtů.“
„Rituální gesta prováděná nohama... držel ústa v přehnaném špuření.“

tů s touto abnormitou. Zdůraznil orofaciální predominanci ztělesněnou bucco-linguo-masticatorní triádou a vyslovil domněnku o možném vztahu k parkinsonizmu. Poukázal na fakt, že variabilní může být doba nástupu dyskineze, její klinické projevy a že symptomy se mohou projevit až po několikaleté asymptomatické fázi. Pravděpodobnost výskytu poruchy a její intenzita může dle Faurbye souviset s vyšším věkem nemocných a mohutností incizivního efektu některých neuroleptik.

Zájem o problematiku TD vzrostl počátkem 80. let, zejména díky pracím Glazera, Jesteho, Kerka, Simpsona a Fentona (8, 11, 18, 19, 26).

TD není překonaný problém ani dnes, v době atypických antipsychotik. Představuje pro psychiatry a zejména pacienty nepříjemnou, zdolnou a ne vždy uspokojivě vyřešenou komplikaci. Může negativně ovlivnit compliance, přispívat k sociálnímu vyřazení a k nelichotivému hodnocení jinak prospěšné farmakologické léčby.

Etiopatogeneze

Bylo stanoveno několik různých patofyziologických hypotéz. Hlavní hypotéza se soustředí na koncept nadměrné citlivosti dopaminového receptoru. Následně se dostala do centra pozornosti možnost snížené hladiny kyseliny γ -aminomáselné (GABA). Alternativní přístup staví na předpokladu, že TD se vyskytuje díky strukturálním abnormitám, které mohou být spojeny s buněčnou neurotoxitou a neurodegenerací (14).

Modely TD

Ke znalostem o TD přispěly dva základní typy zvířecích modelů – homologický a analogický. Homologický model je založen na dlouhodobé léčbě primátů neuroleptiky. Vzhledem k tomu, že neuroleptika musí být podávána mnoho let velkému množství opic, je tento model velmi drahý, pracný a zdolný. Pravděpodobně však nejlépe „kopíruje“ rizikové faktory pro vznik TD, zejména individuální náchylnost (18, 26).

Analogický model představuje podávání neuroleptik hlodavcům, u kterých se po kratší či delší době rozvine „prázdný žvýkací pohyb“. Tento model je relativně krátkodobý (trvá max. 6 měsíců), levný a přesný v odhadu počátku a potenciální nezvratnosti TD.

Biochemické modely se pokusily identifikovat změny v podtypech specifických receptorů a na úrovni neurotransmiterů. Byly také zkoumány možné strukturální abnormality mozku, které by mohly korelovat s rozvojem TD (12).

Nadměrná citlivost dopaminových receptorů

Tato hypotéza dominuje konceptuální podpoře výzkumu TD od počátku 70. let. Předpokládá, že nigrostriatální systém dopaminových receptorů vyvíjí zvýšenou citlivost na dopamin jako následek chronické blokády dopaminových receptorů klasickými neuroleptiky. Základy tohoto tvrzení vycházejí zejména z analogických modelů na hlodavcích. Hlodavci vykazují zvýšenou behaviorální odpo-

věď na dopaminové agonisty které jsou jim podány následně po dopaminových antagonistech. Model TD u primátů potvrzuje hypotézu o dopaminové přecitlivělosti pouze částečně. Obrát dopaminu v substantia nigra u ocasatých opic byl významně snížen přibližně za dva měsíce od přerušení podávání neuroleptik (4, 13).

U lidí neexistují prakticky žádná přímá data podporující tuto hypotézu. Zkoumáním post mortem nebyly prokázány rozdíly mezi D_1 a D_2 receptory. Analýzou mozkomíšního moku v mnoha studiích ze 70. a 80. let nebylo možno identifikovat konstantní rozdíly v obrátu dopaminu u pacientů s a bez TD (5).

Z klinických údajů vyplývá, že důležitou roli v patofyziologii TD hraje dopaminový antagonismus. Vysoký potenciál způsobovat TD mají především klasická neuroleptika, která blokují D_2 receptory. Podobně tato farmaka mohou potlačovat již vzniklou symptomatiku TD. Naopak se zdá, že atypická neuroleptika, která mají mírnější dopaminový antagonismus, zapříčiňují TD mnohem méně. Zatím nejpřijatelnější vysvětlení údajů týkajících se hypotézy o přecitlivělosti dopaminových receptorů je, že dopamin může hrát sekundární nebo modulační úlohu. Jestliže se primární patofyziologie nachází mimo dopaminový systém, předpokládá se, že dopaminový systém má úlohu druhotnou a modulační. Nepřítomnost přímého důkazu podporující tuto hypotézu lze vysvětlit odchylkami ve farmakologickém vlivu na dopaminový systém (19, 26).

GABA nedostatečnost

Možnosti objasnění vzniku TD na základě nízké koncentrace GABA v anatomické smyčce řídící hybné funkce byla také věnována značná pozornost. Výsledky jsou však rozporné jak u modelů hlodavců, tak výzkumů behaviorálních i biochemických. Zkoumání primátů naznačuje, že TD může být způsobena poklesem glutamokyselinové dekarboxylázy, GABA-syntetizujícího enzymu v substantia nigra, mediálním globus pallidus a v subthalamických jádrech.

Roli GABA částečně podporují i údaje z klinické praxe. Klinické výzkumy pacientů s TD odhalily trend k poklesu glutamokyselinové dekarboxylázy v mediálním globus pallidus a pokles GABA v mozkomíšním moku. Avšak léčebné pokusy s farmaky zvyšující GABA nepřinesly klinicky významné výsledky (9).

Strukturální abnormality

Samostatný výzkum sledoval možnost, že TD může být důsledkem strukturálních změn, které vznikají na podkladě neurotoxicky indukovaných buněčných změn.

Základní hypotéza tvrdí, že komplexy volných radikálů vznikající při katecholaminovém metabolismu v mozku způsobují buněčná poranění. Pro léčbu TD by tedy mohl být potenciálně vhodný vitamin E – radikálový scavenger (1). Klinické studie však předložily vysoce rozporuplné výsledky. Některé studie zabývající se potenciální neuronální ztrátou u hlodavců s chronickou léčbou neuroleptiky buněčnou ztrátu potvrdily. Jiné ji nepřipisovaly pouze

neuroleptické medikaci, ale zaznamenaly komplexní vztahy mezi stárnutím a vlivem medikamentů na mozkovou cytoarchitekturu (23).

Signifikantní rozdíly nebyly nalezeny ani ve studiích srovnávajících ventrikulární koeficient mozečku. Také pozitronová emisní tomografie neprokázala strukturální rozdíly mezi pacienty s a bez TD (15).

Nedávné studie ukazují, že pacienti užívající klasická neuroleptika mají větší kaudální oblast bazálních ganglií ve srovnání s velikostí před začátkem jejich užívání. Naopak pacienti užívající atypické neuroleptikum clozapin zvětšení nevykazují. Tato zjištění se shodují se studiemi na hlodavcích, které potvrzují snížení postsynaptických densit v bazálních gangliích, která byla vystavena vlivu neuroleptik. Postsynaptická denzita vyjadřuje míru synaptické aktivity ve smyslu frekvence a množství spojování. Tyto výzkumy zjistily, že při užívání klasického neuroleptika haloperidolu se v kaudální oblasti zvýšila postsynaptická denzita o 50 %. Při užívání atypického neuroleptika clozapinu k tomuto zvýšení nedošlo (23).

Tyto efekty byly omezeny na kaudální oblast mozku, která moduluje hybné funkce. Není dosud známo, zdali změna postsynaptické denzity v kaudální oblasti koreluje s EPS, s TD nebo s oběma, ale povědomí této změny by mohlo být užitečné při testování a vývoji nových léků.

Tabulka 2. Klinické projevy TD

Části těla	Klinický projev
jazyk	červovité pohyby
	přesah přes dentální okraj
	nepravidelné propady tváří (bon bon syndrom)
	nepravidelná rychlá protruze jazyka (sy chameleona)
čelisti	otevřená ústa
	stranové vychýlení
	Progenie
	žvýkání
	bruxismus
rty	sání
	ochutnávání
	špulení
	retrakce ústních koutků (ústa jakoby na uzdě)
výraz obličeje	blefaroclonus
	blefarospasmus
	elevace nebo deprese obočí
	šklebení
	konjunktivní strabismus
	vrásnění čela
hlava/krk/trup	torti/antero/retro/latero-collis
	elevace ramen
	axiální hyperkineze
	Pisa sy
horní končetiny	hyperpronace
	zápěstní a loketní flexe/extenze
	metakarpofalangeální flexe/extenze (hra na piano)
	rozmáchlé kývání

Jiné neurochemické hypotézy

Jelikož neuroleptika neantagonizují pouze dopaminový receptorový systém, je možné, že ovlivnění jiného neurotransmiteru hraje klíčovou roli v patofyziologii TD. Byla zkoumána možnost nadměrné noradrenergické aktivity. Avšak noradrenergické činitele nepatřili k úspěšným v léčebné strategii TD (8).

Nedávné obnovení zájmu o subtyp serotoninového receptoru byl také aplikován na problematiku TD. Dosud ale nemáme žádná podstatná zjištění o změnách serotoninových parametrů, ani nebyla zjištěna žádná serotoninová léčebná metoda pro léčbu TD (11, 18).

Další koncepce se zabývají metabolickými procesy, které by mohly hrát přídavnou úlohu v rozvoji TD. Tyto koncepce však vyžadují další intenzivní výzkum.

Klinické projevy TD

Klinické projevy TD zahrnují širokou škálu vůči neovlivnitelných pohybů nebo postavení těla. Okolí pacienta je většinou vnímá jako bizarní, směšné nebo karikující, tabulka 2 – upraveno dle Burnse (3).

Spontánní dyskineze

Spontánní dyskineze jsou abnormální, mimovolní pohyby zjištěné u jednotlivců, kteří nebyli nikdy vystaveni působení neuroleptik. Jsou přítomny u různých neurologických onemocnění a v menší míře u zdravých starších osob. Spontánní dyskineze, obzvláště vysunování jazyka, žvýkací pohyby úst a choreatoidní pohyby končetin, byly popsány jako specificky charakteristické u pacientů se schizofrenií nejméně 100 let před uvedením prvních neuroleptik – fenothiazinů.

Spontánní dyskineze mezi pacienty, kteří nikdy nebyli léčeni, komplikuje úsilí definovat rizika TD vyvolané neuroleptiky. Chceme-li odhadnout, zda je neuroleptický činitel spojen s rizikem TD či nikoli, musí být porovnáno určité množství pacientů vystavené účinkům medikamentů, které podporují vznik TD, s očekávaným poměrem výskytu spontánní dyskineze u pacientů se stejnou diagnózou.

Vytvořit přesný odhad podílu spontánní dyskineze u schizofrenie vyžaduje případné longitudinální hodnocení pacientů, kteří nikdy nebyli vystaveni účinkům medikamentů. Protože zadržení léčby je eticky neakceptovatelné, nebude nikdy takový výzkum proveden. V důsledku toho lze dostupné informace o výskytu spontánní dyskineze získat pouze sledováním pacientů před zahájením neuroleptické léčby nebo pacientů z rozvojových zemí.

Mezi čtyřicátými a šedesátými lety se malá soukromá nemocnice Rockville Md. v Chesnut Lodge specializovala na léčbu mladých dospělých s psychotickým onemocněním pouze za pomoci individuální psychoterapie. O každém pacientovi byl veden bohatý, více jak 100stránkový záznam s přesnými popisy klinických projevů. Tyto záznamy byly natolik podrobné, aby umožnily odhady poměru abnormálních mimovolních pohybů u schizofrenie a dalších psychotických onemocnění (8, 26).

V dlouhodobém následném výzkumu byly posuzovány všechny záznamy pacientů léčených v Chesnut Lodge me-

zi roky 1950 a 1975 (n = 532), pacienti byli diagnostikováni podle moderních diagnostických kritérií. Originální lékařské záznamy byly posuzovány slepě a hodnocení bylo založeno na všech klinických informacích do té doby získaných, včetně prvních třech měsíců hospitalizace.

Všechny popisy pohybových abnormalit byly kopírovány doslovně ze záznamů a přepisovány do formulářů, které umožnily pozdější slepé hodnocení všech klinických informací, včetně léčebné anamnézy. Dva hodnotitelé Fenton a Wyatt (8) nezávisle posuzovali tyto přepisy podle přítomnosti nebo nepřítomnosti abnormálních pohybů v 7 oblastech těla. Spontánní dyskineze byly považovány za prokázané, jestliže byly zaznamenány abnormální ústní nebo obličejové pohyby spolu s explicitním klinickým popisem.

Abnormální pohyby v jedné nebo více ze 7 oblastí těla – obličej, ústa, oči, periorbitální oblast, krk, ramena, nohy, trup a chůze – byly dokumentovány ve 22 z 94 případů schizofrenie (23,4 %), v 5 z 44 případů (11,4 %) schizoafektivního onemocnění a u 3 z 21 (14,3 %) případů schizotypní osobnosti.

Abnormální orofaciální pohyby popsané dostatečně podrobně na to, aby byly považovány za projev TD, byly zjištěny téměř výhradně u schizofrenních pacientů – 14 z 93 (14,4 %). U neschizofrenních pacientů byly takové případy zaznamenány 3 ze 179 ($\chi^2 = 16,24$, $p = 0,0001$)

Nedostatek schizofrenních pacientů v populaci, kteří nikdy nebyli vystaveni účinkům neuroleptik, omezuje přesnost, s jakou můžeme odhadovat výskyt spontánní dyskineze u tohoto onemocnění. Nicméně dostupné údaje ukazují podíl přibližně 4 % u prvních atak schizofrenie, 12 % u pacientů nemocných několik let a mladších 30 let (25 %),

kterým je mezi 30 a 50 lety (40 %) u pacientů starších 60 let (22).

Riziko vzniku spontánní dyskineze se zvětšuje s mírou kognitivního oslabení a s rozvojem negativní symptomatologie.

Patofyziologie spontánní dyskineze u schizofrenie je obtížně pochopitelná. Zdá se však, že tyto abnormální pohyby jsou identické s neuroleptiky vyvolanou TD.

Léčba klasickými neuroleptiky trvající jeden rok je spojena s přibližně 5 % rizikem TD u pacientů mladších 40 let a s 3–5× větším rizikem pro starší pacienty. Metaanalytické studie, které používají srovnatelné odhady pro zjištění poměru dyskineze u pacientů, kteří byli a nebyli vystaveni klasickým neuroleptikům, obecně naznačují vyšší poměr dyskineze mezi pacienty užívajícími neuroleptika a těmi, kteří je neužívají (16).

Morgenstern (21) odhadoval, že v průměru je poměr dyskineze 2,9× vyšší u osob užívajících neuroleptika, než se očekává u osob, které neuroleptika neužívají.

Závěr

Tardivní dyskineze vzniká nejčastěji po dlouhodobé léčbě klasickými neuroleptiky. Nelze však opomenout, že může vzniknout i spontánně v průběhu vlastního psychotického onemocnění (některými autory je TD považována i za jeden z jeho možných průvodních symptomů), nebo doprovází některé somatické poruchy. Etiopatogeneze TD není přesně známa. Výskyt TD u nemocného je závažným klinickým problémem, který nemocného izoluje společensky i sociálně, často vede ke snížení compliance, což vede k následnému neúspěchu léčby.

Literatura

- Adler LA, Edson R, Lavori P, et al. Long-term treatment effects of vitamin E for tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 868–872.
- Bleuler E. *Dementia praecox or the Group of Schizophrenia*. New York, NY: International Universities Press; 1950.
- Burnes TRE, Braude WM. Akathisia variants and tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 874–878.
- Casey DE. Tardive dyskinesia: animal models. *Psychopharmacol Bull* 1984; 20: 376–379.
- Casey DE. Spontaneous and tardive dyskinesia: Clinical and laboratory studies. *J Clin Psychiatry* 1985; 46: 46–47.
- Fahn S, Eldridge R. Definition of dystonia and classification of the dystonic state. *Adv Neurol* 1997; 14: 1–5.
- Faurbye A, Rash PJ, Peterson PB, et al. Neurological symptoms in pharmacotherapy of psychoses. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1964; 40: 10–27.
- Fenton WS, Wyatt RJ, et al. Prevalence of spontaneous dyskinesia in schizophrenic and non-schizophrenic psychiatric patients. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 265–268.
- Fibiger HC, Loyd KG. Neurobiological substrates of tardive dyskinesia: the GABA hypothesis. *Trends Neuroscience* 1984; 7: 462–464.
- Fish F. Leonards Classification of Schizophrenia. *J Ment Sci* 1958; 104: 943–947.
- Glazer WM. Expected incidence of tardive dyskinesia associated with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2000; 6 (Supl 4): 21–26.
- Güne LM, Andersson U, Bondenson U, et al. Spontaneous chewing movements in rats during acute and chronic antipsychotic drug administration. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; 25: 897–901.
- Güne LM, Barany S. Haloperidol-induced tardive dyskinesia in monkeys. *Psychopharmacology* 1976; 50: 237–240.
- Güne LM, Haggstrom JE, Sjogvist B. Association with persistent neuroleptic-induced dyskinesia of regional changes in brain GABA synthesis. *Nature* 1984; 309: 347–349.
- Hoffman WF, Casey DE. Computer tomographic evaluation of patients with tardive dyskinesia. *Schizophr Res* 1991; 5: 1–12.
- Chatterjee A, Chakos M, Koren A, et al. Prevalence and clinical correlates of extrapyramidal signs and spontaneous dyskinesia in never-medicated schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1724–1729.
- Chouinard G, et al. Factors related to tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 79–82.
- Jeste DV, Caligiuri MP, Paulsen JS, et al. Risk of tardive dyskinesia in older patients: a prospective longitudinal study of 266 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 756–765.
- Kerk PE, McElroy SL, Strakowski SM. Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Supl 6): 74–81.
- Kraepelin E. *Dementia praecox and Paraphrenia*. Edinburgh, Scotland: E & S Livingstone; 1919.
- Morgenstern H, Glazer WM, Niedzwiecki D, et al. The impact of neuroleptic medication on tardive dyskinesia: a meta-analysis of published studies. *Am J Public Health* 1987; 77: 717–724.
- Owens DG, Johnstone EC, Frith CD. Spontaneous involuntary disorders of movement: their prevalence, severity, and distribution in chronic schizophrenics with and without treatment with neuroleptics. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 452–461.
- Rupniak NMJ, Jenner P, Marsden CD. Cholinergic manipulation of preoral behavior induced by chronic neuroleptic administration to rats. *Psychopharmacology* 1983; 79: 226–240.
- Schonecker M. Research diagnosis for tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 1957; 39: 486–487.
- Sigwald J, Bouttier D, Raymond C, et al. Quatre cas de dyskinesie facio-bucco-linguo-masticatoire: une évaluation prolongée secondaire à un traitement par les neuroleptiques. *Revue Neurologique* 1959; 100: 751–755.
- Simpson GM, Jaffe ME. Reduction of tardive dyskinesia with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2000; 42: 852–900.