

بررسی رابطه عوامل زمینه ساز با شدت دیسکینزی دیررس

دکتر یونس کلافی^۱، دکتر غلامرضا تدائینی^۲

خلاصه

بیشتر پژوهش‌های قبلی مربوط به دیسکینزی دیررس، روی تأثیر عوامل زمینه‌ساز در ایجاد (بروز) این سندرم متمرکز بوده است. در این مقاله، ما نتایج خود را مبنی بر رابطه بین عوامل زمینه‌ساز و شدت دیسکینزی دیررس گزارش می‌کنیم. ۳۳ بیمار با تشخیص دیسکینزی دیررس بدون کسالت پزشکی دیگر، مورد مطالعه قرار گرفتند: این گروه شامل ۲۱ مرد و ۱۲ زن با میانگین سنی ۵۰ سال بودند. ۲۴ نفر از آنها تشخیص اسکیزوفرنی و ۹ نفر تشخیص اختلال خلقی گرفته‌اند. ارزیابی شدت دیسکینزی دیررس مبتنی بر مقیاس «حرکات غیر ارادی ناپه‌نچار» بود. ارتباط مثبت و معنی‌داری بین سن، جنس، بیماری روانی اولیه و شدت دیسکینزی دیررس مشخص شد.

واژه‌های کلیدی: دیسکینزی دیررس، عوامل زمینه‌ساز

مقدمه

بدنبال کشف داروهای آنتی‌پسیکوتیک در اواخر سال ۱۹۵۰ و با مصرف طولانی‌مدت این داروها، پزشکان شاهد بروز اختلالات حرکتی در بعضی از این بیماران بودند. در ابتدا این نوع اختلال حرکتی اسامی گوناگونی از جمله سندرم دهانی، زبانی، جویدنی و یا سندرم انتهائی نارسایی خارج هرمی بخود گرفت و بالاخره امروز تحت عنوان سندرم دیسکینزی دیررس مورد توافق می‌باشد (۱۱). این سندرم را وولف و موس‌نایم (Wolf and Mosnaim) مجموعه‌ای از حرکات غیرارادی و تکراری و ناپه‌نچار که بدنبال مصرف طولانی‌مدت داروهای آنتی‌پسیکوتیک ظاهر می‌شود می‌دانند. شروع این اختلالات ممکن است به صورت حرکات جانبی زبان و یا لرزش غیرمنظم لبها باشد. شایع‌ترین محل این اختلالات حرکتی در نواحی زبان، فک و لب بوده که بصورت ملج‌ملج کردن، بیرون آوردن زبان،

حرکات مکشی و جویدنی تظاهر می‌نماید. گاهی نیز بصورت حرکات غیر ارادی در تپه و اندامها و یا شبیه نواختن پیانو در انگشتان مشاهده می‌شود (۲۰). در گزارشهای مختلف برای بروز احتمالی این سندرم، حداقل مدت زمان مصرف داروهای آنتی‌پسیکوتیک ۶ ماه ذکر شده است (۱۴). میزان شیوع بین ۲۰-۱۵ درصد ذکر گردیده است (۱۳).

فرضیه‌های متعدد برای پاتوفیزیولوژی این سندرم ارائه گردیده است که در بین آنها فرضیه‌های شیمی عصبی (۹،۲۰)، غددی عصبی (۲۰) و تغییرات تشریحی سیستم عصبی مرکزی (۳)، قابل ذکر است. ولی اینکه این تغییرات آسیب‌شناسی اختصاصاً در ارتباط با این سندرم می‌باشد نیاز به مطالعات بیشتری دارد. بیشتر از ۵۰٪ بیمارانی که مبتلا به پسیکوز مزمن می‌باشند نیاز به ادامه درمان با داروهای آنتی‌پسیکوتیک دارند. در اکثر مطالعات در رابطه با این سندرم، بیشترین توجه به

۱- عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، دانشکده پزشکی، بیمارستان حافظ، بخش اعصاب و روان.

۲- عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز.

همه گیرشناسی و جنبه‌های درمانی آن مبذول گردیده است و تا زمان حاضر نیز شیوه درمانی مؤثر و مطمئنی ارائه نگردیده است و نزدیک به ۶۰٪ موارد برگشت‌ناپذیر است (۱۴).

از آنجائیکه بروز این سندرم سبب مشکلات روانی و اجتماعی برای درمانگر، بیمار و خانواده‌اش می‌باشد، بررسی عوامل خطر ساز در جهت پیشگیری از این عارضه اهمیت پژوهشی پیدا می‌کند که اندک مورد توجه قرار گرفته است. پژوهش حاضر نیز در همین راستا انجام شده است.

روش پژوهش

۳۳ مورد مبتلا به سندرم دیسکینزی دیررس از مراکز عمده روانپزشکی شیراز در سال ۱۳۷۰ به شرح زیر انتخاب شدند: الف: از بین بیماران بستری در بیمارستان روانپزشکی ملاصدرا که حدود ۶۰۰ تخت خواب دارد تمام افرادی که مطابق شاخص‌های تشخیصی ارائه شده مبتلا به دیسکینزی دیررس بودند انتخاب شدند.

ب: از بین مراجعین به کلینیک‌های سرپایی اعصاب و روان دانشگاه و بخش خصوصی، پزشکان درمانگر مطابق فرمی که در اختیارشان قرار داده شده بود بطور تصادفی افرادی را که شاخصهای تشخیصی مورد لزوم را داشتند به پژوهشگر معرفی کردند و پس از بررسیهای لازم و به شیوه‌ای تصادفی و بدون تورش (unbiased) ضمیمه نمونه‌ها شدند. این بیماران تحت معاینات جسمانی و عصبی و بررسیهای آزمایشگاهی نظیر کلسیم، فسفر، سدیم، پتاسیم، سرولوپلاسمین خون، آنتی‌بادی‌های ضد هسته (Anti Nuclear Antibody = ANA) و قند خون قرار گرفتند و یافته مثبتی دال بر وجود بیماری دیگر در آنها مشاهده نگردید. کسالت روانی آنها طبق معیارهای DSMIII-R مشخص گردید.

جمع آوری اطلاعات از طریق پرکردن پرسشنامه و فرم مخصوص و معاینه بیمار انجام شد. پرسشنامه دربرگیرنده سولاتی در مورد اطلاعات دموگرافیک و سابقه مصرف داروهای ضدپسیکوز (حداقل بمدت ۶ ماه بطور مداوم) بود. سپس این بیماران مورد معاینه قرار گرفته و براساس مقیاس حرکت غیرارادی (Abnormal Involuntary Movement Scale = AIMS) به علائم حرکتی آنها بر حسب شدت نمرات صفر (هیچ)، یک (جزئی)، دو (خفیف)، سه (متوسط)، و چهار (شدید) داده شد. این بررسی‌ها در پنج مرحله زیر صورت گرفت:

مرحله اول:

در حالیکه بیمار روی صندلی نشسته بود و دستهایش روی زانو قرار گرفته بودند درخواست شد در صورتی که چیزی در دهان

دارد خارج نماید و پاها را کمی از هم فاصله داده و کف آنها را به زمین بچسباند و براساس وجود یا عدم حرکات غیر عادی تمام بدن نمره‌ای داده شد.

مرحله دوم:

بیمار در حالت نشسته و دستها آویزان بود. حرکات غیر عادی نمره مربوطه را دریافت داشت.

مرحله سوم:

بیمار در حالیکه دهانش باز بود به وضعیت حرکات زبان و صورت نمره داده شد.

مرحله چهارم:

از بیمار خواسته شد که چند قدمی راه برود در این حالت بحرکات دستها نمره داده شد.

مرحله پنجم:

به حرکات صورت و فک و لبها در حالیکه بیمار نشسته بود نمره داده شد.

نتایج

یافته‌های آماری در این پژوهش در جداول ۱ تا ۶ همراه با توضیحات لازم نشان داده شده است.

جدول ۱- میانگین سنی و نمره دیسکینزی دیررس

میانگین سنی	انحراف معیار سن	میانگین نمره	انحراف معیار
۵۰۹	۱۵/۸	۵/۸۴	۲/۴۵

$P < ۰/۰۵$ $N = ۳۳$ $r = ۰/۳۶$

ضریب همبستگی بین متغیر سن و نمره دیسکینزی دیررس در سطح ۰/۹۵ اطمینان معنی دار است. به عبارت دیگر در افراد سنین بالاتر علائم بیشتری از دیسکینزی دیررس می‌بینیم.

جدول ۲- مقایسه شدت دیسکینزی دیررس در گروه بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیا و اختلال خلقی

نوع بیماری	تعداد	میانگین نمره
اسکیزوفرنیا	۲۴	۵/۶
اختلال خلقی	۹	۷

$P < ۰/۰۰۰۱$ $t = ۸/۷۵$

مقایسه آماری میانگین نمرات دیسکینزی دیررس بیماران اسکیزوفرنیا و اختلال خلقی تفاوت معنی داری با آزمون t نشان می‌دهد. به این معنی که بیماران مبتلا به اختلال خلقی علائم

بیشتری از دیسکینزی دیررس را نشان می دهند.

جدول ۳- توزیع فراوانی دیسکینزی دیررس در نواحی مختلف بدن

ناحیه مبتلا	فک	صورت	لب	زبان	اندام بالا	اندام پایین	جمع
تعداد	۵	۸	۹	۲۷	۹	۱	۵۹
درصد	۸/۲۷	۱۳/۵۵	۱۵/۲۵	۲۵/۷۶	۱۵/۲۵	۱/۶۹	۱۰۰

$$X^2=39/77 \quad P<0/001$$

چنانچه مشاهده می شود، فراوانی دیسکینزی دیررس در ناحیه زبان به نحو قابل توجهی بیشتر از سایر نواحی است (۴۵/۷۶ درصد).

جدول ۴- (الف): رابطه طول مدت مصرف داروی آنتی پسیکوتیک و شدت علائم دیسکینزی دیررس

مدت مصرف	شاخص آماری	تعداد	میانگین	انحراف معیار
۶ ماه-۳ سال	۷	۵/۸۷	۲/۵۳	
۳ سال-۶ سال	۴	۵/۷۵	۱/۵۰	
۶ سال- به بالا	۲۲	۵/۵	۲/۵	

جدول ۴- (ب): مقایسه گروههای مختلف بیماران براساس طول زمان مصرف داروی آنتی پسیکوتیک و شدت علائم دیسکینزی دیررس.

میزان F	میانگین مجذورات	درجه آزادی	مجموع مجذورات	منبع تغییرات
۲/۲۲	۱۳/۹	۲	۲۷/۸	بین گروهها
	۵/۷۳	۳۰	۱۷۱/۹۳	درون گروهها
		۳۲	۱۹۹/۷۳	کل

آنالیز واریانس بین طول زمان مصرف داروهای آنتی پسیکوتیک با شدت علائم دیسکینزی دیررس ارتباط را با $P<0/05$ معنی دار نشان نمی دهد.

جدول ۵- مقایسه میانگین نمرات دیسکینزی دیررس بر حسب جنس.

جنس	تعداد	درصد	میانگین نمره
مرد	۲۱	۶۳/۶۳	۵/۷۱
زن	۱۲	۳۶/۳۶	۶/۲۵

$$t=2/88 \quad p<0/01$$

در مورد شدت دیسکینزی دیررس بین زن و مرد تفاوت

معنی داری وجود دارد. به این معنی که زنان علائم شدیدتری را نسبت به مردان نشان می دهند.

جدول ۶- مقایسه میانگین نمرات در بیمارانی که از یک دارو و بیمارانی که از چند دارو استفاده نموده اند.

تعداد	میانگین نمره	
۱۲	۵/۴۰	تک دارویی
۲۱	۶/۳۸	چند دارویی

$$t=2/07$$

$$p<0/02$$

افرادی که تحت درمان با یک دارو بوده اند، شدت علائم کمتری را نسبت به بیمارانی که از چند دارو استفاده کرده اند نشان می دهند.

بحث

در این تحقیق رابطه شدت سندرم دیسکینزی دیررس با برخی فاکتورهای خطر مورد بررسی قرار گرفته است. با توجه به جدول شماره ۱، ضریب همبستگی بین متغیر سن و نمره دیسکینزی دیررس ارتباط معنی داری را نشان می دهد. بدین ترتیب که هر چه سن افزایش یابد شدت دیسکینزی دیررس افزایش پیدا می کند. مطالعات فراوانی که در این زمینه صورت گرفته است مطلب فوق را تأیید کرده و نشان دهنده رابطه بین سن بالا و افزایش شدت دیسکینزی دیررس می باشد، و حتی در سنین بالاتر شانس اینکه سندرم دیسکینزی دیررس به یک پدیده غیر قابل برگشت تبدیل شود وجود دارد (۱۰، ۴). از آنجائیکه با افزایش سن تغییرات عصبی شیمیایی در مغز بوجود می آید و از سویی در سن بالا بخاطر کاهش متابولیسم داروها از جمله داروهای آنتی پسیکوتیک، سطح غلظت این داروها در خون بالا می رود، بنابراین در سنین بالا انتظار می رود که میزان آسیب پذیری افراد برای ابتلاء به سندرم دیسکینزی دیررس بیشتر شود (۱۱). از دیگر ویژگیهای مورد بحث، بررسی رابطه بین سندرم دیسکینزی دیررس و بیماری روانی اولیه را باید نام برد. در این پژوهش بیماران مبتلا به دیسکینزی دیررس از لحاظ بیماری اولیه روانی به دو گروه اسکیزوفرنیا و اختلال خلقی (افسردگی) تقسیم شده اند. بیماران مبتلا به اختلال خلقی علائم بیشتری از دیسکینزی دیررس را نشان می دهند. در تأیید این موضوع نشان داده شده است که بیماران مبتلا به سندرم دیسکینزی دیررس وقتی در فاز افسردگی هستند شدت علائم دیسکینزی دیررس آنها تشدید شده و آن دسته از بیمارانی که فاقد دیسکینزی دیررس بوده اند آسیب پذیرشان برای ابتلاء به سندرم دیسکینزی دیررس در فاز افسردگی افزایش

می‌یابد (۱۸، ۱۹). باید خاطر نشان کرد که از اختلال خلقی بعنوان یک عامل خطر ساز برای ابتلاء به سندرم دیسکینزی دیررس نام برده می‌شود (۲، ۶، ۸). از لحاظ پاتوفیزیولوژیک طبق یک سری مطالعات، میزان دوپامین در بعضی از بیماران افسرده کاهش یافته است و این کاهش سبب از دیاد حساسیت گیرنده‌های دوپامینی پس سیناپس شده است. بنابراین آسیب پذیری افراد مبتلا به بیماری افسردگی برای ابتلاء به سندرم دیسکینزی دیررس افزایش می‌یابد (۱۸). از سویی با توجه بوجود یک رابطه بیوشیمیائی بین سندرم دیسکینزی دیررس و فعالیت آنزیم دوپامین بتا هیدروکسی لاز و اینکه آنزیم مذکور احتمالاً در پاتوفیزیولوژی بیماری افسردگی نقش داشته است (۸)، منطقی بنظر می‌رسد که شدت سندرم دیسکینزی دیررس در بیماران افسرده بیشتر باشد. از دیگر ویژگیهای مورد مطالعه رابطه دیسکینزی دیررس با جنس می‌باشد. طبق جدول شماره ۵، شدت دیسکینزی دیررس بین زن و مرد تفاوت دارد. بدین معنی که زنان با میانگین نمره دیسکینزی دیررس ۶/۲۵ بر اساس مقیاس AIMS شدیدتر از مردان علائم دیسکینزی دیررس را نشان می‌دهند. بر اساس مطالعاتی که انجام گرفته است گزارش می‌شود که میانگین نمره دیسکینزی دیررس و شدت آن بر اساس AIMS در زنها پس از هفتاد سالگی افزایش می‌یابد (۱۶). بررسیهای دیگر نشان می‌دهد که علت افزایش شدت علائم دیسکینزی دیررس در زنها مربوط به تغییرات هورمونی از جمله میزان افزایش پرولاکتین پس از دوره یائسگی می‌باشد. در یک مطالعه که شدت دیسکینزی دیررس بین زنان یائسه و مردانی در سنین مشابه، مقایسه شده است نشان داده شده است که افزایش شدت دیسکینزی دیررس در گروه زنان یائسه رابطه مستقیم با افزایش میزان پرولاکتین دارد (۲۰). تغییرات هورمونی دیگر که پس از دوره یائسگی بوجود می‌آید مربوط به کاهش هورمون استروژن می‌باشد. از آنجائیکه بین هورمون استروژن و سیستم دوپامینی ارتباط وجود دارد و با عنایت به این موضوع که شیوع دیسکینزی دیررس در خانمها در دوره یائسگی افزایش می‌یابد و یکی از عوارض مصرف داروهای ضد حاملگی بروز علائم کراهی است، بنابراین می‌توان مطرح نمود که در رابطه با بیماری زائی سندرم دیسکینزی دیررس در زنان یائسه هورمون استروژن درگیر می‌باشد (۲۰). تأثیرات هورمون استروژن بر روی سیستم دوپامینی احتمالاً بدو صورت اعمال می‌شود. یکی از طریق افزایش گیرنده‌های دوپامینی در سیستم نیگرواستریال و دیگری کاهش غلظت دوپامین در این سیستم می‌باشد (۱۳). و بنظر می‌رسد که هورمون استروژن یک تأثیر تعدیلی روی سیستم دوپامینی دارد (۲۰).

طول مدت مصرف داروهای آنتی‌پسکوتیک و ارتباط آن با

سندرم دیسکینزی دیررس از مواردی است که در این پژوهش مورد بررسی قرار گرفته است. طبق جداول شماره ۴ (الف و ب) طول زمان مصرف داروی آنتی‌پسکوتیک با شدت علائم دیسکینزی دیررس ارتباطی را نشان نمی‌دهد. بنظر می‌رسد که طول مدت مصرف داروی آنتی‌پسکوتیک ارتباطی با شدت علائم دیسکینزی دیررس نداشته باشد. در تأیید این موضوع مطالعاتی صورت گرفته است که نشان می‌دهد بین شدت سندرم دیسکینزی دیررس و طول مدت مصرف داروی آنتی‌پسکوتیک (قبل از پیدایش سندرم فوق) رابطه‌ای وجود ندارد (۱۰). اصولاً از سن و جنس همیشه بعنوان فاکتورهای خطر ساز عمده یاد می‌شود ولی اینکه واقعاً طول مدت مصرف داروی آنتی‌پسکوتیک با شیوع و شدت دیسکینزی دیررس ارتباطی دارد مورد توافق عمومی نیست. عده‌ای بر این عقیده هستند که هر چه طول مدت مصرف داروی آنتی‌پسکوتیک بیشتر باشد شیوع و شدت دیسکینزی دیررس افزایش پیدا می‌کنند (۱۱). در حالیکه مطالعات دیگر نشان می‌دهد که مصرف کوتاه مدت داروی آنتی‌پسکوتیک (مدت زمان سه ماه) نیز می‌تواند سبب بروز دیسکینزی دیررس گردد (۱). بهرحال در این زمینه که طول مدت مصرف داروی آنتی‌پسکوتیک آیا می‌تواند سبب افزایش شیوع و شدت دیسکینزی دیررس گردد هنوز اتفاق نظر کلی وجود ندارد ولی آنچه مسلم است حساسیت فردی نقش اساسی دارد (۱۲، ۱۵). در رابطه با آسیب پذیری فردی اخیراً از وجود یک ارتباط بین سیستم ژنتیکی آنتی ژن لکوسیت انسانی (HLA) و بروز سندرم دیسکینزی دیررس بحث به میان آمده است (۵). از دیگر مشخصات سندرم دیسکینزی دیررس شیوع رفتاری نواحی مختلف بدن می‌باشد. طبق جدول شماره ۳ فراوانی دیسکینزی دیررس در ناحیه زبان بنحو قابل توجهی بیشتر از سایر نواحی است (۴۵/۷۶٪). اصولاً سندرم دیسکینزی دیررس در اکثر موارد بصورت تریاد دهانی زبانی و صورتی خود را نشان می‌دهد. شایع‌ترین نواحی بر اساس تریاد فوق زبان، صورت و نواحی اطراف دهان و لبها می‌باشد. در مواردی اندام بالایی و تنه نیز ممکنست درگیر شود. قابل ذکر است که در بالغین شایع‌ترین نواحی درگیر شده زبان و صورت و اطراف دهان می‌باشد. در حالیکه در سنین پائین و نوجوانی بیشتر اندام پائینی درگیر می‌باشد.

شدت سندرم دیسکینزی دیررس در رابطه با مصرف قبلی آنتی‌پسکوتیکها به صورت تک دارویی و چند دارویی در این پژوهش مورد بررسی قرار گرفته است. طبق جدول شماره ۶ در بین بیمارانی که قبل از ابتلاء به سندرم دیسکینزی دیررس از یک داروی آنتی‌پسکوتیک استفاده کرده و آنهائیکه از چند داروی آنتی‌پسکوتیک استفاده نموده‌اند تفاوت آماری معنی‌داری

وجود دارد بدین معنی که بیمارانی که قبلاً تحت درمان با یک داروی آنتی‌پسیکوتیک بوده‌اند علائم کمتری را نسبت به افرادی که قبل از ابتلاء از چند داروی آنتی‌پسیکوتیک استفاده نموده‌اند نشان می‌دهند.

در تأیید این پژوهش در یک مطالعه نشان داده شده است که شدت علائم آن‌گروه از بیمارانی که قبل از ابتلاء به سندرم از یک داروی آنتی‌پسیکوتیک استفاده نموده‌اند کمتر از افرادی است که از چند دارو استفاده کرده‌اند (۱۱). به‌رحال در این زمینه نیاز به مطالعات بیشتری می‌باشد.

از آنجائیکه بیماران مورد بررسی در این پژوهش، علاوه بر ابتلاء به سندرم دیسکینزی دیررس، درگیر بیماری‌های عمده روانی نیز بوده‌اند، و در پیگیری‌های درمانی معمولاً روی جنبه‌های روانی تکیه بیشتری می‌شود، اگر در این پیگیری‌ها روند ویژگی‌های دیسکینزی دیررس مورد توجه روانپزشک قرار گیرد احتمالاً می‌توان از معلولیت‌های ناشی از مصرف داروهای آنتی‌پسیکوتیک کاست.

رعایت نکات ذیل برای پیشگیری احتمالی از بروز دیسکینزی دیررس ضروری است:

الف- موارد استفاده‌های طولانی مدت از داروهای آنتی‌پسیکوتیک که اکثراً عبارتند از اسکیزوفرنیا، پارانوئیا، پسیکوز اطفال، سندرم تور و هانتینگتون از موارد استفاده‌های کوتاه مدت نظیرمانیا، افسردگی با علائم پسیکوز، تهییج، عقب‌ماندگی ذهنی و زوال عقلی به دقت تشخیص داده شوند.

ب- در افراد پیر و کودکان، پزشک از حداقل میزان دارویی استفاده نموده و از مصرف چندین نوع داروی آنتی‌پسیکوتیک خودداری نماید و در صورت امکان هر چه سریع‌تر داروی آنتی‌کلی‌نرژیک را قطع نماید (۱۴).

ج- در اولین حمله پسیکوز وقتی بیمار به مرحله بهبودی رسید میزان داروی آنتی‌پسیکوتیک در عرض چند هفته کاهش داده شود.

د- بیمار به طور مرتب از لحاظ بروز علائم اولیه دیسکینزی دیررس مورد معاینه قرار گیرد (۱۶).

ه- با شروع اولین علامت دیسکینزی دیررس میزان مصرف دارو کاهش یابد.

Summary

An Investigation on the Relationship Between Risk Factors and Severity of Tardive Dyskinesia.

Y. Kalafi, MD*; Gh. Tadayoni, MD*

* Assistant Professor of Psychiatry. Shiraz University of Medical Sciences. Shiraz, Iran.

The focus of most previous research concerning tardive dyskinesia has been on the impact of risk factors on the development (incidence) of this syndrome. In this paper, we report our results on the relationship between risk factors and the severity of tardive dyskinesia. A total of 33 patients diagnosed as tardive dyskinesia with no other medical illness were studied: 21 males and 12 females with a mean age of 50. Twenty four of them were diagnosed as schizophrenia and 9 as mood disorder. Assessment of severity of tardive dyskinesia was based on the AIMS score. Significant positive correlations were found between age, sex, primary mental illness and severity of tardive dyskinesia.

Journal of Kerman University of Medical Sciences 1994;(1):24-29

Key Words: Tardive Dyskinesia, Risk Factors.

References

- 1- Aminoff MJ: Neurology and General Medicine, NewYork, Churchil Livingstone, 1989.
- 2- Applebaum PS: Dyskinesia and unipolar depression. Am J Psychiatry 1982;139:140-141
- 3- Brainin M, Reisner TH, et al: Tardive dyskinesia, clinical correlation with computed tomography in patients aged less than 60 years. J Neurosurg Psychiatry 1983;46:1037-1040.
- 4- Brandon S, Mcclelland H, et al: A study of facial dyskinesia in a mental hospital population. Brit J Psychiatry 1971;118:171-184.
- 5- Brown KW, White T: Human leucocyte antigens and tardive dyskinesia. Brit J Psychiatry 1991;158:270-272.
- 6- Hamara BJ, Nasrallah HA, et al: Psychiatric diagnosis and risk factors for tardive dyskinesia. Arch Gen Psychiatry 1983;40:346-347.
- 7- Caine ED, Margolin DI, et al: Gilles de la Tourette syndrome: Tardive dyskinesia and psychosis in an adolescent. Am J Psychiatry 1978;132:241-242.
- 8- Glazer WM, Moore DC, et al: Tardive dyskinesia. Arch Gen Psychiatry 1984;41:623-627.
- 9- Jeste DV, Doongaji DR, et al: Elevated cerebrospinal fluid noradrenaline in tardive dyskinesia. Brit J Psychiatry 1984; 144:177-180.
- 10- Johnson GFS, Hunt GE, et al: Incidence and severity of tardive dyskinesia increase with age. Arch Gen Psychiatry 1982;36:486-487.
- 11- Kane JM, Smith JM: Tardive dyskinesia prevalence and risk factors. Arch Gen Psychiatry 1982;39:473-481.
- 12- Kane J, Struve FA, et al: Strategy for the study of patients at high risk for tardive dyskinesia. Am J Psychiatry 1980;137:1265-1267.
- 13- Kaplan HI, Sadock BJ: Synopsis of psychiatry. 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1988.
- 14- Kaplan HI, Sadock BJ: Comprehensive text book of psychiatry. 5th ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1989.
- 15- King DJ, Wilson A, et al: The clinical correlates of neurological soft signs in chronic schizophrenia. Brit J Psychiatry 1991;158:770-775.
- 16- Klawans HT, Goetz CG, et al: Tardive dyskinesia: Review and update. Am J Psychiatry 1980;137:900-907.
- 17- Mclean P, Casey DE: Tardive dyskinesia in an adolescent. Am J Psychiatry 1978;135:969-971.
- 18- Potter RW, Linkowski P, et al: State-dependant tardive dyskinesia in manic-depressive illness. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1983;46:666-668.
- 19- Trimble MR: Interface between neurology and psychiatry. Basel, Karger, 1985.
- 20- Wolf ME, Mosnaim AD: Tardive dyskinesia: Biological mechanisms and clinical aspects. 1st ed. Washington, American Psychiatric Press, 1988.