

## Tardieve dyskinesie: aetiologie, pathofysiologie en diermodellen

door C. J. van den Berg, P. J. M. Reijnders  
en J. G. Goekoop

### Tardieve dyskinesie en beweging

Tardieve dyskinesie is primair een bewegingsstoornis, vrijwel zeker veroorzaakt door storingen in centrale systemen die een cruciale rol spelen in het tot stand komen van of uitvoeren van bewegingen. De vroegere idee over bewegingen was dat het piramidale systeem de willekeurige bewegingen controleerde, terwijl de basale ganglia en de kleine hersenen de automatische bewegingen controleerden. Het onderscheiden van hiërarchische niveaus in het centrale zenuwstelsel gaat terug op de oorspronkelijke concepten van Jackson en Sherrington (1906).

Vanaf het begin van ons leven vindt een programmering van de motoriek plaats. De meest complexe bewegingen verlopen uiteindelijk volledig automatisch. Die programmering is voornamelijk de functie van de basale ganglia en het cerebellum. Het cerebellum programmeert de snelle bewegingen, de basale ganglia controleren de trage willekeurige bewegingen. Uitvoering van de beweging geschiedt door neurotransmitters, waarvan een van de belangrijkste in dit verband dopamine is.

De dopaminesensitieve zones in het centraal zenuwstelsel die hierbij van belang zijn, zijn die neuronen welke deel uitmaken van de basale ganglia en deze die behoren tot het limbische systeem. De basale ganglia (de caudatus-putamen, de globus pallidus, de substantia nigra en bepaalde delen van de thalamus) vormen een belangrijke schakel tussen de associatieve en sensorische hersenschors en de motorische schors. Toediening van stoffen die op de een of andere wijze interfere-

---

Schrijvers zijn resp. biochemicus verbonden aan de afd. Biologische Psychiatrie van het Acad. Zhs. Groningen, medewerker van de wetenschappelijke informatiedienst van Janssen Pharmaceutica BV te Goirle en psychiater verbonden aan het Psychiatrisch Ziekenhuis Endegeest.

Figuur 1: Tegengestelde fenomenen te wijten aan een overmatige dopaminerge activiteit of door een gebrekkige activiteit. Uit: Mc Geer *et al.* (1980).

Hyperactiviteit (Chorea-hypotonie)	Hypoactiviteit (Akinesie-rigiditeit)
ZIEKTEN	
Chorea van Huntington	Ziekte van Parkinson
Chorea van Sydenham	Chemische intoxicatie (b.v. mangaan, koolmonoxyde, zwavelkoolstof)
FUNCTIONELE ACTIVITEIT VAN DE NEUROTRANSMITTER	
Te veel dopamine	Te veel acetylcholine
Te weinig acetylcholine	Te weinig dopamine
GENEESMIDDELENWERKING	
Cholinerge blokkering (atropine, Artane <sup>R</sup> , enz.)	Dopaminerge blokkering (butyrofenonen, fenothiazinen)
L-Dopa	Dopamine-depletie (rauwolfia-alkaloiden)
LETSELS	
Caudatus putamen	Substantia nigra

ren met dopamine, kunnen dus een invloed hebben op het bewegingsapparaat.

Eveneens geven storingen in de dopaminehuishouding aanleiding tot bepaalde ziektebeelden.

Enkele voorbeelden ter verduidelijking. Bij parkinsonisme is het primair probleem (figuur 1) terug te voeren op een gebrek aan initiatie tot beweging. Deze akinesie is toe te schrijven aan een striatale dopaminedeficiëntie. Bij de chorea van Huntington en tardieve dyskinesie is het probleem het in bedwang houden van het starten van bewegingen. Over- of onderactiviteit van de dopamine-input leidt tot tegengestelde fenomenen (McGeer *et al.*, 1980).

Bij tardieve dyskinesie wordt verondersteld dat door langdurige farmacologische blokkade van de striale dopaminereceptoren door neuroleptica (dopamineblokkerende middelen) een toestand van overgevoeligheid door denervatie gecreëerd wordt.

### Aetiologie en pathofysiologie

Alhoewel het concept, dat tardieve dyskinesie het gevolg is van een primaire storing in de functie van dopaminereceptoren, een consistent geheel lijkt, dient men te bedenken dat het nog steeds een hypothese is

en vermoedelijk een te groot accent op één groep neuronen legt. (Voor een uitgebreid overzicht zie: Baldessarini, 1979.) Er zijn echter voldoende aanwijzingen dat neuroleptica reversibele en op lange termijn irreversibele tardieve dyskinesie ten gevolge kunnen hebben (Baldessarini, 1978; Gerlach, 1979). Toch moet men voorzichtig zijn met het nu al uitsluiten van andere mechanismen.

Van andere middelen (o.a. anticholinergica, antidepressiva; zie Swinkels, 1982) is eveneens een op tardieve dyskinesie gelijkende dyskinesie beschreven. Resultaten van verschillende klinische studies suggereren dat het syndroom samengaat met een toestand van relatieve dopaminerge overactiviteit (supersensitiviteit). De rol van neuroleptica blijkt onder andere uit de waarneming dat het beeld verslechtert bij het onttrekken van (dopamineblokkerende) neuroleptica en dat het behandeld kan worden door neuroleptica (Gerlach, 1982) of door middelen zoals tetrabenazine en reserpine die ervoor zorgen dat het dopamine snel uit zijn opslagplaatsen in de neuronen wordt vrijgemaakt (Kazamatsuri, 1972, 1973) of door middelen zoals methyl-p-tyrosine (Chase, 1974; Gerlach, 1974) die de dopaminesynthese inhiberen (voor een overzicht zie Jeste, 1982). Directe metingen van de relatie tussen dopaminereceptorveranderingen en het optreden van tardieve dyskinesie ontbreken voorsnog.

Quantificering van het dopamineconcept door te zoeken naar veranderingen in dopaminemetabolietspiegels (Find, 1970; Chase, 1974) in de liquor cerebrospinalis gaf eveneens geen resultaat. In dit gehele dopamineblokkerende beeld past ook de waarneming over de anticholinergica. Een verminderde cholinerge functie komt overeen met een dopaminerge overactiviteit (Niemegeers, 1982a).

De laatste jaren wordt aandacht besteed aan de rol van de neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA) als oorzaak van tardieve dyskinesie. Behalve dopamine en acetylcholine is GABA inderdaad betrokken bij de regulatie van motorische functies en zou aldus een rol kunnen spelen in de pathofysiologie van tardieve dyskinesie (Scheel-Krüger, 1981).

Het gebrek aan specifieke niet-toxische GABA-erge middelen bemoeilijkt echter de evaluatie van de klinische significantie. Eenduidige effecten van farmaca die GABA-functies beïnvloeden, zijn nog niet verkregen.

Samenvattend kan de pathofysiologie van tardieve dyskinesie als volgt worden weergegeven (Gerlach, 1982):

1. een door neuroleptica geïnduceerde verminderde dopaminerge neurotransmissie, gevolgd door
2. een compensatiefenomeen met dopaminerge hyperreactiviteit (gekoppeld aan een verhoogd aantal dopaminereceptoren) en cholinerge hypofunctie en
3. mogelijke verstoringen van andere neurotransmittersystemen (b.v. GABA).

## Diermodellen

Een toetsing van het pathofysiologisch model kan uitgevoerd worden door dieren langdurig neuroleptica toe te dienen. Met biochemische metingen en specifieke farmaca kan dan de functionele toestand van de neuronale systemen (i.c. dopamine) bestudeerd worden. Mackay (1982) merkt hierover wel op dat er geen directe bewijzen bestaan van de opvatting dat de gedragsafwijkingen, die bij manie en schizofrenie optreden, worden veroorzaakt door stoornissen in het functioneren van dopaminesystemen.

Ook dient men zich te realiseren dat neuroleptica ook tardieve dyskinesie kunnen veroorzaken in mensen die niet aan manie of schizofrenie lijden, met andere woorden het is niet zonder meer duidelijk wat de precieze implicatie van de dierexperimenten zijn. Toch kunnen ze van groot belang zijn.

Bij deze dierexperimenten wordt bijvoorbeeld gebruik gemaakt van de door amfetamine en apomorfine geïnduceerde veranderde reacties en bewegingen die correleren met de verhoogde dopamineactiviteit in het striatum (Munkvad, 1968; Rubovits, 1973). Amfetamine is een indirecte dopamineagonist die ervoor zorgt dat dopamine uit de presynaptische opslagplaatsen vrijgezet wordt; apomorfine is een directe agonist die de postsynaptische receptor stimuleert. Toediening van deze middelen aan bijvoorbeeld Guinese biggetjes of ratten heeft stereotiepe gedragingen zoals knagen tot gevolg; gedragingen die voortkomen uit de verhoogde striatale dopaminerge activiteit.

Chronische blokkade van de dopaminereceptoren resulteert dan in een verhoogde respons op dopamineagonisten. Dit effect is bij ratten beschreven met neuroleptica van diverse chemische klassen zoals chloorpromazine, haloperidol, perfenazine, thioridazine en trifluperazine (Biazzi, 1980; Gianutsos, 1977; Schelkunov, 1967; Smith, 1976; Vonvoigtländer, 1975).

Het nadeel van dit diermodel is echter dat 'normale' dieren worden gebruikt, dat wil zeggen dieren waarbij een normaal functionerend dopaminerg systeem bestaat en waarbij toegediende neuroleptica dus een hypofunctie van het dopaminerge systeem veroorzaken. Niemegeers (1982) is dan ook van mening dat dit diermodel geen goed model is voor het ontstaan van tardieve dyskinesie. Immers, er wordt verondersteld dat bij manieën en schizofrenie een dopaminerge overactiviteit bestaat, die door neuroleptica wordt genormaliseerd. Dit probleem wordt door hem ondervangen door in ratten een kunstmatige dopamineoveractiviteit te induceren met apomorfine en deze te antagoneren met haloperidol.

De resultaten van dit onderzoek zijn:

1. chronische toediening van haloperidol induceert bij ratten een verhoogde gedragsrespons op apomorfine;
2. chronische toediening van haloperidol en dexetimide (een cen-

traal werkzaam anticholinergicum, antiparkinsonmiddel) induceert eveneens een verhoogde gedragsrespons;

3. chronische toediening van dextimide of apomorfine induceren geen verhoogde gedragsrespons;
4. chronische toediening van haloperidol in combinatie met apomorfine induceert geen verhoogde gedragsrespons;
5. dextimide antagoneert het effect van haloperidol op bewegingsactiviteit van de rat.

Concluderend kan men stellen dat een verhoogde gedragsrespons alleen ontstaat bij inductie van een onderactiviteit van het dopaminerge systeem en niet bij neutralisatie van een overactiviteit. De tot nu toe gebruikte diermodellen zijn modellen voor chronisch overdoseren.

Uit deze studie met haloperidol zou men kunnen concluderen dat bij tardieve dyskinesie de juiste dosering van belang is, ondanks het feit dat epidemiologisch onderzoek de dosering niet als predisponerende factor kan duiden.

Benadrukt dient te worden dat de modellen die nu opgang maken vrij sterk gebaseerd zijn op opvattingen waarbij de 'tijd' ofwel langzaam optredende structuurveranderingen geen grote rol spelen. Het is gemakkelijk voor te stellen dat de aanwezigheid van stoffen die geweldig goed binden aan een zo specifiek eiwit als de dopaminereceptor, effecten heeft op synthese, transport, membraanassemblage, afbraak etc. van die receptor.

De dynamiek van hersencellen is enorm. In enkele weken worden de meeste eiwitten 'ververst'. Alles moet steeds zijn 'juiste' plaats vinden. Het patroon van de receptorbezetting is van groot belang gezien het patroon van neuronale connecties. Als nu de receptor al meteen nadat die op het eiwitsynthetiserend apparaat gemaakt is bezet wordt door een neurolepticum, dan kan zijn verdere gang door het systeem, in de richting van de membranen waar hij dient te functioneren, enigszins veranderd zijn. Dat kan grote consequenties hebben voor het totaal functioneren van het neuronale systeem. Dit soort veranderingen kunnen 'geheugen'eigenschappen hebben, en dus persistent worden. Alhoewel erg speculatief zou bovenstaand een mogelijk mechanisme voor het optreden van langdurige veranderingen kunnen zijn.

### Onderzoek bij primaten

Bij maandenlange toediening van antipsychotica aan primaten (Deaneau, 1969; Paulson, 1972; Bédard, 1977; Gunne, 1976, 1977) ontstaan orale dyskinesieën. Paulson (1972) zag bij 5 van de 15 rhesusaapjes die gedurende 9 maanden hoge doses chloorpromazine kregen, buccolin-guale dyskinesie en bijtgedrag. Dit gedrag was maximaal verscheidene uren na de toediening, maar verdween na stopzetting van de toediening van chloorpromazine. Bédard (1977) en Gunne (1976, 1977) vonden in hun studies met apen eveneens, na maandenlange toediening van

haloperidol, dyskinetische beelden. Bij al deze studies dient men wel te bedenken dat men, net als bij de eerste studies met ratten, chronisch aan het overdoseren is.

### **De complexiteit van dopaminesystemen in verband met verschillende bijwerkingspatronen van antipsychotische stoffen**

Eenvoudige klinische waarnemingen maken een ééndimensionele dopaminehypothese met betrekking tot psychotische verschijnselen en neurologische symptomen echter onhoudbaar. Volgens de meest simpele hypothese zou het om slechts één dopaminesysteem gaan en uiteindelijk slechts om één soort dopaminereceptor. Dit zou betekenen dat, indien een psychose zou samengaan met dopaminerge overactiviteit, heftige choreatische bewegingsstoornissen tijdens iedere psychotische ontremming zouden moeten optreden. Omgekeerd zou iedere choreatische patiënt psychotisch moeten zijn. Omdat dit niet het geval is moeten meer onafhankelijk van elkaar optredende dopaminesystemen worden verondersteld. Anatomisch en fysiologisch onderzoek heeft aangetoond dat die systemen ook inderdaad bestaan. Van belang voor het hiernavolgende is het onderscheid tussen het mesolimbisch-mesocorticale systeem en het nigrostriatale systeem. De dopaminerge neuronen van het eerste systeem zijn gelegen in de ventrale tegmentale area en die van het tweede in de substantia nigra (Nieuwenhuys, 1981). Een consequentie van deze structuur is, dat farmacotherapeutische normalisering van het ene overactieve systeem onvermijdelijk overdosering van het andere normaal functionerende met zich meebrengt, wanneer tenminste het betreffende farmacon in gelijke mate op beide systemen inwerkt. De meeste klassieke neuroleptica hebben deze eigenschap. Er zijn echter neuroleptica die minder sterk op één van deze systemen werken, dat wil zeggen waarbij in het nigrostriatale systeem minder dopaminereceptorblokkade optreedt en waarbij ook minder extrapiramidale bijwerkingen worden gevonden, bijvoorbeeld clozapine (in Nederland niet op de markt). In de klinische praktijk zijn hierbij zo goed als geen vroege extrapiramidale stoornissen en ook geen tardieve dyskinesie waargenomen (Gross, 1970; Angst, 1971; De Maio, 1972; Gerlach, 1974; Kirkegaard, 1982).

### **Receptorbindingsverschillen**

Het bestaan van een variatie aan dopaminebindingsplaatsen, met verschillende affiniteiten voor dopamine, haloperidol, sulpiride en cisflupenthixol, suggereert dat onafhankelijk van effecten op niet-dopaminerge systemen, ieder neurolepticum een eigen antidopaminewerkingsspectrum heeft, dat tot uitdrukking kan komen in verschillende verhoudingen tussen hoofdwerking en nevenwerkingen. Sprekend voor de striatale D<sub>2</sub> receptor bij ratten in vergelijking tot de affiniteit

van de ongeveer even hoog gedoseerde stoffen thioridazine en chloorpromazine (Leynse, 1981 Peroutha). Zulke verschillen zouden zeer goed met het grote verschil in bijwerkingen tussen clopazine en andere neuroleptica kunnen samenhangen.

### **Verskillende effecten op apomorfine geïnduceerde gedragingen en dopamine-overgevoeligheid**

Een hoge dosis apomorfine induceert bij ratten twee onderscheidbare vormen van gedrag: verhoogde locomotore activiteit en knagen.

Het eerste gedrag zou geassocieerd zijn met mesolimbische dopaminerge activiteit, het tweede zou van nigrostriatale herkomst zijn. Haloperidol antagoniseerde vooral het knagen, terwijl de atypische neuroleptica thioridazine, clopazine en sulpiride daarentegen juist de verhoogde locomotore activiteit antagoniseerden (Ljungberg, 1978).

Bij langdurige, dat wil zeggen vier weken, behandeling met haloperidol en clozapine blijkt het dopamine-overgevoeligheidsgedrag op dezelfde wijze te verschillen: onder invloed van haloperidol voor behandeling ontstaan bij algemene dosis apomorfine de stereotypieën die van nigrostriatale aard zouden zijn. Na voorbehandeling met clopazine ontstaat een verhoogde gevoeligheid voor locomotore overactiviteit (Seeger, 1982).

De stoffen die vooral op locomotore activiteiten effect hebben, blijken klinisch gekenmerkt te zijn door een lage frequentie van extrapiramidale bijwerkingen.

De conclusie die uit bovenvermelde verschillen tussen neuroleptica kan worden getrokken geeft steun aan de bevindingen van Gunne en Barany (1979). De apen die na twee jaar haloperidolbehandeling langdurig spontane grimasseer-, kauw- en tongbewegingen vertoonden, reageerden verschillend op haloperidol, fluphenazine, chloorpromazine, thioridazine en clozapine.

De middelen met de sterkst averechtse effecten waren haloperidol en chloorpromazine; thioridazine en vooral clopazine waren de stoffen die de minste respectievelijk geen overgevoeligheidsverschijnselen opriepen. De huidige stand van zaken in het dierexperimenteel onderzoek wijst er dan ook op dat klinisch relevante verschillen tussen neuroleptica samenhangen met verschillen in antidopaminerge activiteit en dat behandeling met stoffen die het nigrostriatale systeem ontzien, minder van die dopamine-overgevoeligheidsverschijnselen zullen veroorzaken. Tardieve dyskinesie kan worden gerekend tot die overgevoeligheidsverschijnselen.

### **Neuropathologie**

Het soms irreversibele karakter van tardieve dyskinesie zou erop kunnen wijzen dat permanente structurele veranderingen in de hersenen

verantwoordelijk zijn voor deze aandoening. In experimenten bij het proefdier (de rat) waren, na acute of chronische toediening van neuroleptica, geen neuropathologische veranderingen waarneembaar (Rozin, 1959; Julou, 1968; Romasenkon, 1969). Pakkenberg (1973) constateerde bij de rat na chronische fenothiazinetoediening wel een verandering aan neuronale cellen in de basale ganglia. Het belang hiervan is echter niet aan te geven daar er geen gliosis of degeneratieve veranderingen te zien waren.

Bij patiënten die chronisch neuroleptica gebruikten, zijn de neuropathologische bevindingen evenmin consistent. Poursines (1959) vindt post mortem veranderingen in de globus pallidus en het putamen. Gross (1968) vindt post mortem veranderingen in de nucleus caudatus (zie ook Jellinger, 1977) en de substantia nigra. Grünthal (1960) constateerde veranderingen in de oliva inferior. Hunter (1968) daarentegen vindt geen neuropathologische afwijkingen bij drie tardive-dyskinesiepatiënten. Twee van de drie patiënten vertoonden neuronale degeneratie in de substantia nigra, maar dit was in overeenstemming met hun leeftijd. Christensen (1970) vond bij 27 van 28 onderzochte hersenen van patiënten met orale dyskinesie neuronale degeneratie en gliosis. Van deze 28 patiënten gebruikten 21 antipsychotica. Bij 7 van de 28 controlehersenen zonder dyskinesie werden dezelfde veranderingen waargenomen. Deze resultaten werden nog niet gerepliceerd. Alhoewel hier sprake kan zijn van een toxisch effect van een geneesmiddel, dient er rekening te worden gehouden met de leeftijd als predisponerende factor. Gelenberg (1976) kon met axiale computertomografie ook geen afwijkingen constateren.

Nauwkeurig onderzoek aan een goed omschreven patiëntenpopulatie is echter nog niet verricht.

## Literatuur

- Angst, J., Bente, D., Heimann, H., Helmchen, H., Hippus, H. (1971). Das klinische Wirkungsbild von Clopazine. *Pharmako psychiat.* 13, 201-211.
- Baldessarini, R. J., and Tarsy, D., (1978). Tardive dyskinesia. In: Lipton, M. A., DiMascia, A., and Killan, K. R. (ed.), *Psychopharmacology: A Generation of Progress*, 993-1004, Raven Press, New York.
- Baldessarini, R. J., and Tarsy, D. (1979). Relationship of the actions of neuroleptic drugs to the pathofysiology of tardive dyskinesia. In: *Intern. Rev. Neurobiol.* 21, 1-45. Academic Press. Inc.
- Bédard, P., La Rochelle, L., De Léan, J., and Lafieur, J. (1972). Dyskinesias induced by long-term administration of haloperidol in the monkey. *Psychologist*, 15, 836.
- Biazzi, A., and Fregnan, G. B. (1980). Behavioral antidopaminergic and prohypnotic effects of neuroleptics during and after prolonged treatment. In: Cattabeni, F. et al. (ed.) *Long-term effects of neuroleptics*, Adv. Biochem. Psychopharmacol. 24, Raven Press, New York, 351-357.
- Borison, R. L., Fields, J. Z., Diamond, B. I. (1981). Site-specific blockade of



- dopamine receptors by neuroleptic agents in human brain. *Neuropharmacol.* 20, 1321-1322.
- Chase, T. N. (1974). Catecholamine metabolism and neurologic disease. In: *Frontiers in Catecholamine Research*, edited by Usdin, E. and Snyder, S. M., 941-945. Pergamon Press, New York.
- Christensen, E., Muller, J. E., and Faurbye, A. (1970) Neuropathological investigation of 28 brains from patients with dyskinesia. *Acta Psychiatr. Scand.*, 46, 14-23.
- Deaneau, G. A., and Crane, G. E. (1969). Dyskinesias in rhesus monkeys tested with high doses of chlorpromazine. In: *Psychotropic Drugs and Dysfunctions in the Basal Ganglia*, edited by Crane, C. E. and Gardner, R., Jr., 12-13, US Public Health Service Publication No. 1938, Washington DC.
- Find, K., and Faurbye, A. (1970). Concentration of homovanillic acid and 5-hydroxy-indoleacetic acid in the cerebrospinal fluid after treatment with probenecid in patients with drug-induced tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr. Scand.*, 46, 323.
- Gelenberg, A. J. (1976). *Am. J. Psychiatry* 113, 578-579.
- Gerlach, J., Koppelhus, P., Helweg, E., Monrad, A. (1974). Clozapine and Haloperidol in a single-blind cross-over trial: Therapeutic and biochemical aspects in the treatment of schizophrenia. *Acta psychiat. Scand.* 50, 410-424.
- Gerlach, J., Reisby, N., and Randrup, A. (1974). Dopaminergic hypersensitivity and cholinergic hypofunction in the pathophysiology of tardive dyskinesia. *Psychopharmacologia* 34, 21-35.
- Gerlach, J. (1979) Tardive dyskinesia. *Dan. med. Bull.* 26, 209-245.
- Gerlach, J., Casey, D. E., and Korsgaard, S. (1982). Pharmacological manipulation of tardive dyskinesia. In: Cools, A. R. (ed.) *Essays on tardive dyskinesia*. Stafleu, Alphen aan den Rijn, 57-72.
- Gianutsos, G., and Moore, K. E. (1977). Dopaminergic supersensitivity in striatum and olfactory tubercle following chronic administration of haloperidol or clozapine. *Life Sci.* 20, 1585-1592.
- Gross, H., and Klatenbäch, E. (1968). Neuropathological findings in persistent dyskinesia after neuroleptic long-term therapy. In: *The Present Status of Psychotropic Drugs*. Edited by Cerletti, A. and Bové, F. J., 474-476. Excerpta Medica, Amsterdam.
- Gross, H., Langner, E. (1970). Das Neuroleptikum 100-129/HF-1854 (Clozapine) in der Psychiatrie. *Int. Pharmacopsychiat.* 4, 220-230.
- Grünthal, V. E., and Walther-Buel, H. (1960). Über Schädigung der Oliva inferior durch Chlorperphenazin (Trilafon). *Psychiatr. Neurol.* (Basel), 140, 249-257 (1960) Gunne, L. M. and Barany, S. (1976). *Psychopharmacology* 50, 237-240.
- Gunne, L. M. (1977). *Am. Coll. Neuropsychopharmacol., Symposium: Tardive Dyskinesia*, San Juan, PR.
- Gunne, L. M., Barany, S. (1979). A monitoring test for the liability of neuroleptic drugs to induce tardive dyskinesia. *Psychopharmacol.* 63, 195-198.
- Hunter, R., Blackwood, W., Smith, M. C., and Cumings, J. N. (1968). Neuropathological findings in three cases of persistent dyskinesia following phenothiazine medication. *J. Neurol. Sci.*, 7, 763-773.
- Jellinger, K. (1977). Neuropathologic findings after neuroleptic long-term therapy. In: Roizin, L., Shiraki, H. and Grecevic, N. (eds.) *Neurotoxicology*.

- Raven Press, New York, 25-42.
- Jeste, D. V. (1982). *Arch. Gen. Psychiat.*, 39, 803.
- Julou, L., Ducrot, R., Ganter, P., Maral, R., Populaire, P., Dural, J., et al. (1968). Chronic toxicity, side effects and metabolism of neuroleptics of the phenothiazine group. In: *Proceeding of the European Society for Study of Drug Toxicity*, 9: Toxicity and Side Effects of Psychotropic Drugs, 36-51. International Congress Series No. 145. Excerpta Medica, Amsterdam (1968).
- Kazamatsuri, H., Chien, C. P., and Cole, J. O. (1972). Treatment of tardive dyskinesia: I. Clinical efficacy of a dopamine-depleting agent, tetrabenazine. *Arch. Gen. Psychiatry* 27, 95-99.
- Kazamatsuri, H., Chien, C. P., and Cole, J. O. (1973). Long-term treatment of tardive dyskinesia with haloperidol and tetrabenazine. *Am. J. Psychiatry* 130, 479-483.
- Kirkegaard, A., Hammersjoh, E., Ostergard, P. (1982). Evaluation of side effects due to clozapine in longterm treatment of psychosis. *Arzneim. Forsch.* 32, 465-468.
- Leynse, J. E. (1981). New Discoveries in Brain Receptor Research. Receptor Binding Properties of Neuroleptics in: *Janssen pharma's III Psychiatric symposium* ISS center Holte 21-27.
- Ljungberg, T., Ungerstedt, U. (1978). Classification of drugs according to their ability to inhibit apomorphine-induced Locomotion and gnawing: Evidence for two different mechanisms of action. *Psychopharmacol.* 56, 239-247.
- McGeer, P. L., Eccles, J. C., McGeer, E. G. (1980). *Molecular neurobiology of the mammalian brain*. Plenum Press, New York, Second Printing, 644.
- Mackay, (1982). *Arch. G. Psychiat.* 39, 991-997.
- Maio, D. de (1972). Clozapine, a Novel Major Tranquillizer. *Arzneim. Forsch.* 22, 919-923.
- Munkvad, I., Pakkenberg, H., and Randrup, A. (1968). Aminergic systems in basal ganglia associated with stereotyped hyperactive behavior and catalepsy. *Brain Behav. Evol.* 1, 89-101.
- Niemegeers, C. J. E., and Leysen, J. E. (1982a). The pharmacological and biochemical basis of neuroleptic treatment in schizophrenia. *Pharm. Weekbl. Sci. Ed.* 4, 71-78.
- Niemegeers, C. J. E., Colpaert, F. C., Vermeire, J., and Janssen, P. A. J. (1982b). Apomorphine prevents behavioural hypersensitivity induced by chronic haloperidol. *To be published*.
- Nieuwenhuys, R., Voogd, J., Huijzen, Chr. van (1981). *The human central nervous system*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 151.
- Pakkenberg, H., Fog, R., and Nilakantan, B. (1973). The long-term effect of perphenazine enanthate on the rat brain. Some metabolic and anatomical observations. *Psychopharmacologia* 29, 329-336.
- Paulson, G. W. (1972). Dyskinesias in rhesus monkeys. *Trans. Am. Neurol. Assoc.* 97, 109-110.
- Peroutha, S. J., Snijder, S. H., Relationship of Neuroleptic Drug Effects al Brain Dopamine, Serotonin,  $\alpha$ -Adrenergic and Histamine Receptors to Clinical Potency, *Am. J. Psychiat.* 137: 1518-1522.
- Poursines, Y., Alliez, H., and Toga, M. (1959). Syndrome parkinsonien consécutif à la prise prolongée de clorpromazine avec ictus mortel intercurrent. *Rev. Neurol. (Paris)*, 100, 745-751.
- Roizin, L., True, C., and Knight, M. (1959). Structural effects of tranquillizers.

- Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.* 37, 285-324.
- Romansenko, V. A., and Jacobson, I. S. (1969). *Acta Neuropathol.* 12, 23-32.
- Rubovits, R., Patel, B. C., and Klawans, H. L. (1973). Effect of prolonged chlorpromazine pretreatment on the threshold for amphetamine induced stereotypy: a model for tardive dyskinesias. *Advanc. Neurol.* 1, 671-675.
- Scheel-Krüger, J., Magelund, G., and Olanas, M. C. (1981). The role of GABA in the basal ganglia and limbic system for behaviour. In: DeFeudis, F. V., and Mandel, P. (ed.), *Amino Acid Neurotransmitters*, 23-36, Raven Press, New York.
- Schelkunov, E. L. (1967). Adrenergic effect of chronic administration of neuroleptics. *Nature*, 214, 1210-1212.
- Seeger, Th. F., Thal, L., Gardner, E. L. (1982). Behavioral and Biochemical Aspects of neuroleptic-induced dopaminergic supersensitivity: Studies with chronic Clozapine and Haloperidol. *Psychopharmacol.* 76, 182-187.
- Smith, R. C., and Davis, J. M. (1976). Behavioral evidence of supersensitivity after chronic administration of haloperidol, clozapine and thioridazine. *Life Sci.* 19, 725-732.
- Vonvoigtländer, P. F., Losey, E. G., and Triezenberg, H. J. (1975). Increased sensitivity to dopaminergic agents after chronic neuroleptic treatment. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 193, 88-94.

**Tardive Dyskinesia: etiology, pathophysiology and animal models**

The relation between the development of tardive dyskinesia and neurotransmitter blockage, especially the dopamine-blocking effect of neuroleptics, is discussed. The etiology, however, is not quite elucidated; a GABA-erg mechanism is supposed too. Further, the problems concerning the application of animal models to explain the development of tardive dyskinesia are laboured in detail. Thereby especially the chronic overdosing with neuroleptics seems to play an important part. Neuropathology at this moment has led to neither an affirmation nor a negation of this picture.