

Tardieve dyskinesie, epidemiologie en predisponerende factoren

door J. A. Swinkels en P. S. van Wielink

Inleiding

Tardieve dyskinesie is de laatste tijd steeds meer in de belangstelling komen te staan en niet ten onrechte. Hoe langer hoe meer behandelaars en patiënten worden zich bewust van het feit dat tardieve dyskinesie vaak optreedt bij psychiatrische patiënten. Er is een grote hoeveelheid literatuur verschenen over dit onderwerp en de stroom publikaties neemt elk jaar toe. Op basis van een aantal recente review-artikelen (Ananth, 1979; APA Task Force Report, 1980; Berger en Rexroth, 1980 a, b; Gardos en Cole, 1980; Gerlach, 1981 a; Jeste en Wyatt, 1981; Kane en Smith, 1982; Klawans e.a., 1980; Smith en Baldessarini, 1980; Tepper en Haas, 1979) wordt in het onderstaande getracht een overzicht te geven van het optreden van tardieve dyskinesie en de mogelijke predisponerende factoren. De resultaten van het epidemiologisch onderzoek zouden ons behulpzaam kunnen zijn bij het ophelderen van de aetiologie en de pathofysiologie en een richting kunnen wijzen naar mogelijke behandeling en preventie. Epidemiologisch onderzoek naar de relatie tussen medicijngebruik en de daardoor mogelijk veroorzaakte stoornissen is echter moeilijk. Wat betreft de predisponerende factoren zullen wij met name die factoren noemen die bij de huidige stand van onderzoek relevant lijken te zijn, zonder hierbij te streven naar volledigheid.

In deze inleiding willen wij ook aandacht geven aan de rol van de mening van de patiënt die neuroleptica krijgt voorgeschreven. In acute situaties is het in het algemeen een onhaalbare zaak de mening van de patiënt te vragen. Als de patiënt echter langer dan 3 maanden neurolep-

Schrijvers zijn respectievelijk psychiater, verbonden aan de psychiatrische kliniek van de Universiteit van Amsterdam (hoofd prof. dr. P. C. Kuiper), en medewerker bij de wetenschappelijke informatiedienst van Janssen Pharmaceutica b.v. te Goirle.

tica krijgt voorgeschreven is het wenselijk het risico op tardieve dyskinesie aan de patiënt of zijn familie voor te leggen. Het is voorstelbaar dat de patiënt, na goede voorlichting, kiest voor het risico op een hernieuwde psychotische episode boven het risico op tardieve dyskinesie. Het risico op een hernieuwde psychotische episode is weliswaar groot maar zeker niet 100%. Uit een literatuuronderzoek van Davis (1975) naar de noodzaak van neuroleptische medicatie om een psychotische episode te voorkomen bij chronisch psychotische patiënten (30 gecontroleerde studies, 3500 patiënten) bleek dat 56% van diegenen die met een placebo werden behandeld, binnen 3 maanden à 1 jaar decompenseerde en slechts 17% van de patiënten die neuroleptica gebruikten. Alhoewel hieruit het preventieve effect van neuroleptica naar voren komt blijkt ook dat iets minder dan de helft van de patiënten *niet* decompenseerde op een placebo. Helaas is meestal niet te voorspellen welke patiënt zal decompenseren en welke niet.

Epidemiologie

Sinds de ontdekking en de beschrijving van wat nu tardieve dyskinesie wordt genoemd, aan het eind van de jaren vijftig, zijn vele tientallen studies gepubliceerd die het optreden van tardieve dyskinesie of daar niet van te onderscheiden symptomen beschrijven bij psychiatrische patiënten die al of niet met neuroleptica werden behandeld. Zeer recent hebben Kane en Smith (1982) die studies kritisch onder de loep genomen en geëvalueerd. Hieruit blijkt onder andere dat epidemiologisch onderzoek naar stoornissen in relatie met medicijngebruik moeilijk is. Jick (1977) heeft een aantal criteria opgesteld waaraan dit soort epidemiologische studies moesten voldoen.

A. De ontwikkeling van een acceptabele klinisch bruikbare definitie. In de onderzochte artikelen was deze er niet. Mede omdat nogal wat andere stoornissen een soortgelijk beeld geven stellen ook wij voor dan pas van tardieve dyskinesie te spreken als het klinisch beeld optreedt in relatie met neurolepticagebruik.

B. Specificatie van objectieve criteria voor de aanwezigheid. Ook hierover blijkt in de literatuur geen overeenstemming. Het is onduidelijk waar de grens wel of geen tardieve dyskinesie ligt, dit in relatie met de ernst van het beeld. Dit is natuurlijk rechtstreeks van belang voor de incidentie omdat het onduidelijk is waar men de ondergrens van het abnormaal zijn legt wordt het begrip incidentie enigszins relatief.

C. De ernst van het beeld moet gemeten worden (zie artikel Roos, Buruma en Kemp in dit blad);

Verder is van belang in epidemiologisch onderzoek dat de onderzochte populatie zo goed mogelijk wordt beschreven. Om de subjectieve bias zo klein mogelijk te laten zijn is het wenselijk minimaal twee onderzoekers te laten beoordelen. Helaas voldeden maar weinig studies aan deze criteria.

De incidentie van tardieve dyskinesie bij met neuroleptica behandelde patiënten vertoont een grote variatie. Hoff en Hoffman (1967) komen tot een incidentie van 0,5%, Jus e.a. (1976) tot 56,4%. Worden alle 56 studies uit het overzichtsartikel van Kane en Smith (1982) gemiddeld, dan komt men tot een incidentie van $20,0 \pm 14\%$. Wordt echter het aantal patiënten per studie verdisconteerd, tot 11,5% (totale aantal patiënten 34 555).

Ook de incidentie van spontane dyskinesieën bij patiënten die niet met neuroleptica werden behandeld, vertoont een grote variatie. Brandon e.a. (1971) komen tot een incidentie van 19,3%, terwijl Crane (1973) geen spontane dyskinesieën constateert. Worden alle 14 studies uit het overzichtsartikel gemiddeld, dan komt men tot een incidentie van $5,0 \pm 9\%$. Wordt echter het aantal patiënten in elke studie als factor meegerekend, tot 2,5% (totale aantal patiënten 10 944). Gerlach (1981 a) vermeldt een incidentie van tardieve dyskinesie bij patiënten, ouder dan 60 jaar, die neuroleptische behandeling ondergaan, van 39 tot 76%, terwijl in dezelfde leeftijdsgroep de incidentie van spontane dyskinesieën 18-25% bedraagt. Alhoewel er geen universeel vastgestelde of aanvaarde criteria zijn voor de diagnose van tardieve dyskinesie (Ananth, 1979; APA Task Force Report, 1980; Jeste en Wyatt, 1981) en een groot aantal auteurs ook niet dezelfde criteria hanteren, kan toch gesteld worden dat de incidentie van tardievedyskinesie bij met neuroleptica behandelde patiënten ongeveer 4 maal hoger ligt dan bij onbehandelde patiënten.

Risicofactoren

Prospectieve vervolgstudies, om een inzicht te krijgen in de factoren die de kans op tardieve dyskinesie vergroten, zijn ondanks het feit dat neuroleptica al ongeveer dertig jaar worden gebruikt, niet gedaan. Wel wordt getracht op basis van retrospectieve studies en farmacologische experimenten deze risicofactoren te bestuderen. Allereerst komt daarvoor in aanmerking het gebruik van neuroleptica waarbij de hoogte van de dosering, de duur van de behandeling en de cumulatieve dosis, het type neuroleptica, het gebruik van depotneuroleptica, polyfarmacie van neuroleptica en het inlassen van drug-vrije periodes een rol zouden kunnen spelen. Ook andere geneesmiddelenklassen dan neuroleptica kunnen tardieve dyskinesie induceren. Verder worden van mogelijk belang geacht: de diagnose, het bestaan van organische hersenafwijkingen, het toepassen van elektroshock, de leeftijd en het geslacht, constitutionele factoren, eerdere extrapiramidale bijwerkingen en het wel of niet opgenomen zijn. In het onderstaande zullen deze mogelijke risicofactoren de revue passeren.

Het gebruik van neuroleptica – Allereerst dient te worden opgemerkt dat het causale bewijs voor de rol van neuroleptica bij het ontstaan van

tardieve dyskinesie niet geleverd is. Nog zeer recent hebben Owens e.a. (1982) gesteld dat het optreden van spontane onwillekeurige bewegingen een gevolg kan zijn van ernstige chronische schizofrenie, onafhankelijk van het gebruik van neuroleptica. Ook andere auteurs komen tot deze conclusie. Zoals reeds in het hoofdstuk epidemiologie is beschreven, is over het algemeen de incidentie van tardieve dyskinesie of daar niet van te onderscheiden symptomen aanzienlijk hoger bij patiënten die met neuroleptica werden behandeld dan bij onbehandelde patiënten. Het lijkt daarom ook boven twijfel verheven dat het gebruik van neuroleptica het ontstaan van tardieve dyskinesie kan provoceren. Ook op farmacologische gronden lijkt een rol van neuroleptica daarbij aannemelijk, alhoewel niet met zekerheid bewezen.

Hoogte van de dosering, duur van de behandeling en de totale hoeveelheid neuroleptica die werden gebruikt. Kane en Smith (1982) komen in hun overzicht tot de conclusie dat de literatuur hierover tegenstijdig is. Ook de andere overzichtsartikelen geven dit beeld. In het algemeen kan men stellen dat er geen positieve correlatie is vastgesteld. Wel is vermeldenswaard dat de meeste studies een positieve correlatie laten zien tussen tardieve dyskinesie en samples met een relatief lage cumulatieve dosis. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat bepaalde patiënten gevoelig zijn voor tardieve dyskinesie en dat de dosisafhankelijke relatie al bij een lage cumulatieve of een lage gemiddelde dagelijkse dosis verschijnt. Verhoging van de dosis zou dan niet leiden tot een verhoogd risico van tardieve dyskinesie, maar meer onderzoek is nodig. Verder valt als tendens op dat het tijdschema en de dagelijkse dosis van neuroleptica epidemiologisch belangrijker lijken te zijn dan de totale ingenomen hoeveelheid en ook hier is meer onderzoek nodig. Als laatste dient opgemerkt te worden dat verhoging van de dosis of het toevoegen van een ander neurolepticum tardieve dyskinesie kan maskeren. Neuroleptica kunnen tardieve dyskinesie induceren maar tegelijkertijd ook de symptomen onderdrukken.

Het type neurolepticum. Over het algemeen is op basis van klinische gegevens geen neurolepticum aan te wijzen dat een hogere incidentie van tardieve dyskinesie veroorzaakt (Ananth, 1979; APA Task Force Report, 1980; Berger en Rexroth, 1980 a, b; Jeste en Wyatt, 1981; Kane en Smith, 1982). Op basis van theoretische beschouwingen en resultaten van dierexperimenten zijn twee tegengestelde visies in de literatuur aanwezig, die geen van beide echter door klinische gegevens worden gestaafd. Aan de ene kant wordt gesteld dat specifieke neuroleptica met een ingebouwde anticholinerge component (zoals thioridazine) een geringere kans zouden hebben tardieve dyskinesie te provoceren (Gerlach, 1981 b; Klawans e.a., 1980). Aan de andere kant wordt het tegengestelde beweerd, namelijk dat juist specifieke neuroleptica de kans op tardieve dyskinesie verhogen en dat specifieke en krachtig werkzame neuroleptica (zoals haloperidol) te prefereren zijn (Ayd, 1978; Niemegeers en Leysen, 1982). In het hoofdstuk farmacolo-

gie/aetiologie wordt hier nader op ingegaan. Nogmaals dient hier te worden gesteld dat als het type neurolepticum al een rol speelt, dit zeker niet blijkt uit klinische studies.

Ook over het gebruik van depotpreparaten is de literatuur niet eenduidig (Berger en Rexroth, 1980 a, b). Daarbij dient rekening te worden gehouden met het feit dat bijna alle studies flufenazinedecanoaat betreffen (zie o.a. Csernansky e.a., 1981; Gibson, 1981).

Polymedicatie met neuroleptica. Er zijn geen gecontroleerde klinische gegevens die een verband aangeven tussen het gelijktijdig gebruik van meerdere neuroleptica en een verhoogde incidentie van tardieve dyskinesie (Kane en Smith, 1982). Hierbij dient wel te worden opgemerkt dat voor het gelijktijdig gebruik van meerdere neuroleptica geen belangrijke argumenten aan te voeren zijn en dat hetzelfde of een beter effect bereikt kan worden met monomedicatie (zie o.a. Brok en Diamant, 1982; Van der Meiden, 1982; Nicodème e.a., 1982).

Drug-vrije perioden. Er zijn geen aanwijzingen uit de literatuur dat drug-vrije perioden de kans op tardieve dyskinesie verminderen. Met redelijke argumenten kan beweerd worden dat drug-vrije perioden eerder het omgekeerde effect bewerkstelligen (Kane en Smith, 1982). Ook hier geldt echter dat voldoende klinische gegevens ontbreken. Een ander punt in dit verband is dat het zinvol kan zijn (zie hoofdstuk preventie) bijvoorbeeld om het jaar of het half jaar de neuroleptische medicatie tijdelijk te verminderen, omdat zo de door neuroleptica verholde tardieve dyskinesie aan het licht kan komen (APA Task Force Report, 1980), maar ook omdat neuroleptica in een aantal gevallen niet (meer) nodig zijn.

Na gebruik van andere geneesmiddelenklassen – Laat optredende onwillekeurige bewegingen, in symptomatologie niet onderscheidbaar van tardieve dyskinesie, zijn ook beschreven, zij het incidenteel, na het gebruik van antihistaminica (Davis, 1976; Thach e.a., 1975), hoge doses van tricyclische antidepressiva (Fann e.a., 1976), amfetamines (Mattson en Calverley, 1968) en het anti-epilepticum phenytoïne (Chadwick e.a., 1976; Lühdorf en Lund, 1977; Nausieda e.a., 1979). Ook na gebruik van lithium is het beschreven (Beitman, 1978). Anderen melden overigens een positief effect van lithium op de symptomen van tardieve dyskinesie (Yasa en Ananth, 1980). Van speciaal belang lijkt ons de rol van anticholinergica. Ook van anticholinergica is beschreven dat zij alleen (niet in combinatie met neuroleptica) dit soort dyskinesieën kunnen induceren (Birket-Smith, 1974; Fahn en David, 1973; Sedivec e.a., 1974). Uit klinische studies blijkt niet onomstotelijk dat het gelijktijdig gebruik van centraal werkzame anticholinergica met neuroleptica het risico op tardieve dyskinesie verhoogt. Desondanks is er een groot aantal argumenten die wijzen op de risico's van het gebruik van anticholinergica. Het antipsychotisch effect van het neurolepticum wordt afgezwakt en bijgevolg wordt het neurolepticum

hoger gedoseerd dan strikt noodzakelijk is (Ayd, 1974; Murzi en Herberg, 1982; Niemegeers en Leysen, 1982; Singh en Kay, 1978, 1979). Ook is het al geruime tijd bekend dat centraal werkende anticholinergica psychotische symptomen kunnen induceren en zelfs tot delier aanleiding kunnen geven (Dickstein, 1982; Hall *et al.*, 1981; Woody en O'Brien, 1974). De euforie die ze kunnen induceren heeft tevens geleid tot misbruik van deze middelen door patiënten (Rubinstein, 1978). Bovendien geven ze ook aanleiding tot vaak hinderlijke bijwerkingen (zie o.a. Hoes en Sangster, 1981). Antiparkinsonmiddelen worden vaak onnodig en onjuist gebruikt (Ayd, 1978; Hoes en Sangster, 1981; Jeste en Wyatt, 1981; Klawans, 1973; Klett en Caffey, 1972; Lippman, 1980; Orlov *e.a.* 1971). Alle auteurs die adviezen geven over de preventie van tardieve dyskinesie wijzen op het risico van het chronisch gebruik van anticholinergica (zie hoofdstuk preventie).

De diagnose – Tardieve dyskinesie kan optreden bij een grote verscheidenheid van psychiatrische ziektebeelden en een gelijksoortige symptomatologie ook bij niet-psychiatrische beelden. Goed gecontroleerde betrouwbare studies zijn echter niet uitgevoerd, zodat geen uitsluitel te geven is over de relatie tussen diagnose en de incidentie van tardieve dyskinesie.

Organische hersenletsels – Alhoewel organisch dysfunctioneren van de hersenen vaak als predisponerende factor wordt genoemd kan hierover geen uitsluitel gegeven worden. In de differentiële diagnose van tardieve dyskinesie kunnen vele verschillende neurologische ziektebeelden opgenomen zijn die ook aanleiding geven tot abnormale onwillekeurige bewegingen. Het is uitermate moeilijk de bestaande gegevens te interpreteren (Gerlach, 1981; Kane en Smith, 1982) (zie ook hoofdstuk pathofysiologie).

Elektroshocks en insulinecoma's – Een aantal auteurs hebben retrospectief de behandeling met elektroshocktherapie trachten te correleren. Van de 12 studies wordt in één significantie gevonden, in de andere 11 niet. Ook werd in een vijftal studies de relatie met een insulinebehandeling in de anamnese nagegaan. In een studie werd een significante negatieve correlatie gevonden, in 4 geen enkele correlatie. Concluderend kunnen we stellen dat er weinig gecontroleerd bewijs is voor een relatie tussen die behandelingen en tardieve dyskinesie (Kane en Smith, 1982).

Leeftijd en geslacht – Bijna alle auteurs vinden een correlatie tussen de leeftijden de incidentie van tardieve dyskinesie. Smith en Baldessarini (1980) vinden een zeer sterke correlatie. Zowel het vóórkomen als de ernst is significant hoger in de leeftijdsgroep ouder dan 60 jaar. Zij concluderen ook dat tardieve dyskinesie op jongere leeftijd veel (onge-

veer 3 maal) vaker reversibel is. Dit is een belangrijke constatering die noopt tot uiterste voorzichtigheid bij de chronische behandeling van patiënten ouder dan 50 jaar. Overigens neemt boven een bepaalde leeftijd de kans op tardieve dyskinesie niet meer toe. Tardieve dyskinesie treedt dus aanzienlijk vaker op bij oudere patiënten dan bij jongere. Dit is een belangrijke conclusie en kan een aanwijzing zijn voor de onderliggende pathofysiologie. Naast de leeftijd blijkt ook het geslacht, zij het in mindere mate, een predisponerende factor te zijn. Vrouwen hebben een wat verhoogd risico. Het verschil met mannen is echter klein (Gerlach, 1981; Kane en Smith, 1982), en het heeft voor de praktijk geen belangrijke consequenties.

Verder extrapiramidale bijverschijnselen (EPS) – De hypothese vermeldt dat patiënten met eerdere extrapiramidale bijverschijnselen een grotere kans op tardieve dyskinesie hebben omdat beide verschijnselen het uiteindelijke effect zijn van dopamine-receptorblokkade. Duidelijk is dat tardieve dyskinesie zich meer ontwikkelt bij een zeer kleine groep patiënten die eerst EPS vertoonden, Jus (1976) vond bij een studie (300 patiënten) dat het optreden van tardieve dyskinesie niet verschillend was bij patiënten met of zonder EPS. Andere studies laten op grond van methodologische onduidelijkheden geen conclusies toe.

Het wel of niet opgenomen zijn – Aanvankelijk dacht men dat tardieve dyskinesie bij ambulant behandelde patiënten een zeldzaamheid was. Uit een aantal recente studies (o.a. Asnis e.a., 1977; Chouinard e.a., 1979 en Smit e.a., 1979) is gebleken dat dit niet waar is. Het aantal studies is echter klein en er zijn nogal wat methodologische problemen. Het niet innemen van de medicatie van de patiënt (non compliance) vertroebelt het beeld. Blackwell (1978) schat dat dit bij 25 à 50% van de ambulant behandelde patiënten een rol speelt. Het tijdelijk stoppen of verminderen van de dosis kan onttrekkingsdyskinesieën geven die verwarring mogelijk maken.

Constitutionele factoren – Gezien het feit dat van alle bovenstaande factoren alleen het gebruik van neuroleptica, een hoge leeftijd en in geringe mate het vrouwelijk geslacht predisponeren tot tardieve dyskinesie, heeft een aantal auteurs een onbekende constitutionele factor verondersteld (Ananth, 1979; Gerlach 1981 b; Kane en Smith, 1982). Ananth (1979) stelt zelfs dat het enige vastgestelde kenmerk een individueel bepaalde predispositie lijkt te zijn. De ene patiënt zou om welke reden dan ook een grotere kans hebben op tardieve dyskinesie dan de andere. Naar de aard van een dergelijke factor kan echter alleen gegist worden.

Discussie en conclusie

De klinische gegevens over de incidentie van tardieve dyskinesie en de predisponerende factoren zijn helaas tot op heden niet bemoedigend. Blijkbaar is tardieve dyskinesie, zolang er geen uniforme criteria zijn vastgesteld voor de differentiaaldiagnose, een moeilijk klinisch te onderzoeken probleem. Ananth (1979) komt dan ook tot de conclusie dat allereerst het fundamentele probleem van definitie en identificatie, gebaseerd op de geaccepteerde definitie van tardieve dyskinesie, dient te worden opgelost. Alleen op een dergelijke solide basis kunnen tegenstrijdige resultaten in de toekomst worden opgelost. Daarbij komt nog dat bij retrospectieve studies de anamnese van de patiënten en het geneesmiddelengebruik vaak moeilijk te achterhalen zijn. De incidentie van tardieve dyskinesie is ongeveer 4 maal hoger in met neuroleptica behandelde patiënten dan in onbehandelde patiënten. Dit is een uiterst belangrijk gegeven en wijst op een rol van neuroleptica in de pathofysiologie van tardieve dyskinesie. Als predisponerende factor kunnen daarnaast tot op heden alleen een hoge leeftijd en in mindere mate het vrouwelijk geslacht aangemerkt worden.

Naar onze mening kan het ontbreken van andere correlaties de hypothese bevestigen dat tardieve dyskinesie geïnduceerd kan worden bij daarvoor *gepredisponeerde* personen door neuroleptica langdurig hoger te doseren dan nodig is voor de adequate behandeling van de psychose. Onder adequaat doseren wordt hier verstaan dat neuroleptica in de onderhoudsfase zodanig gedoseerd zouden moeten worden dat de patiënt psychosevrij is zonder dat extrapiramidale verschijnselen optreden. De literatuur toont onomstotelijk aan dat dit bij tenminste 90% van de patiënten, ongeacht het type neurolepticum, mogelijk is. Het is dus een misverstand te denken dat een goede antipsychotische werkingpas bereikt wordt als de patiënt 'stijf' staat van de extrapiramidale bijwerkingen. De hoogte van deze onderhoudsdosis is echter individueel bepaald, en kan wel een factor 100 verschillen.

Antiparkinsonmiddelen maskeren een overdosering en worden helaas vaak onnodig en onjuist gebruikt. Indien extrapiramidale verschijnselen optreden is een dosisverlaging van het neurolepticum aangewezen te doseren (zie hoofdstuk farmacologie/aetiologie). In dit licht bezien is het evident dat het klinisch onderzoek naar het type neurolepticum, de hoogte van de dosering, de duur van de behandeling, het gebruik van antiparkinsonmiddelen, polyfarmacie en het inlassen van drug-vrije perioden geen resultaten oplevert. Wat we daaruit wel zouden kunnen concluderen is dat tardieve dyskinesie waarschijnlijk voorkomen kan worden door juist met neuroleptica om te gaan, een conclusie die overigens in alle overzichtsartikelen wordt getrokken (zie hoofdstuk preventie).

Literatuur

- Ananth, J. (1979), Drug induced dyskinesia: a critical review, *Int. Pharmacopsychiatry* 14, 21-33.
- American Psychiatric Association (1980), Task Force Report nr. 18: Tardive Dyskinesia, *Am. J. Psychiatry* 137, 1163-1172.
- Asnis, G. M., Leopold, M. A., Duvoisin, R. C. et al. (1977). A survey of tardive dyskinesia in psychiatric outpatients. *Am. J. Psychiatry* 134, 1367-1370.
- Ayd, F. J. (1974), *Int. Drug Therapy Newslett.* 9, 29-31.
- Ayd, F. J. (1978), Haloperidol: twenty years' clinical experience, *J. Clin. Psychiatry*, 39, 807-814.
- Beitman, B. D. (1978), Tardive dyskinesia reinduced by lithium carbonate, *Am. J. Psychiatry* 135, 1229-1230.
- Berger, P. A., en Rexroth, K. (1980 a), Tardive Dyskinesia, *Haloperidol Update: 1958-1980* (Ed.: F. J. Ayd), Ayd Medical communications, Baltimore, Maryland, 184-196.
- Berger, P. A., en Rexroth, K. (1980 b), Tardive dyskinesia: clinical, biological and pharmacological perspectives, *Schizophr. Bull.* 6, 102-116.
- Birket-Smith, E. (1974), Abnormal involuntary movements induced by anticholinergic therapy, *Acta neurol. scand.* 50, 801-811.
- Blackwell, B. (1978) Drug therapy-patient compliance. *N. Engl. J. Med* 289, 249-252.
- Brandon, S., McClelland, H. A., en Protheroe, C. (1971), A study of facial dyskinesia in a mental hospital population, *Br. J. Psychiatry* 118, 171-184.
- Brok, L. J. M., en Diamant, J. J. (1982), *Neuroleptica en dyskinesieën*, Psychiatrisch Centrum St. Willebrord, Heiloo.
- Chadwick, D., Reynolds, E. H., en Marsden, C. D. (1976), Anticonvulsant induced dyskinesias: a comparison with dyskinesias induced by neuroleptics, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 39, 1210-1218.
- Chouinard, G., Annable, L., Ross-Chouinard, A., et al. (1979). Factors related to tardive dyskinesia. *Am. J. Psychiatry*. 136, 79-83.
- Crane, G. E. (1973), Persistent dyskinesia, *Br. J. Psychiatry* 112, 395-405.
- Czernansky, J. G., Grabowski, K., Cervantes, J., Kaplan, J. en Yesavage, J. A. (1981), Fluphenazine decanoate and tardive dyskinesia: a possible association, *Am. J. Psychiatry* 138, 1362-1365.
- Davis, J. M. (1975). Overview: maintenance therapy in psychiatry I. schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 132, 1237-1245.
- Davis, W. A. (1976), Dyskinesia associated with chronic antihistamine use, *N. Engl. J. Med* 294, 113.
- Dickstein, E. S. (1982), Misdiagnosis of Alzheimer's disease, *Geriatrics* 37, 155-157.
- Fahn, S., en David, E. (1973), Oral-facial-lingual dyskinesia due to anticholinergic medication, *Trans. Am. Neurol. Assoc.* 97, 277-279.
- Fann, W. E., Sullivan, J. L., en Richman, B. W. (1976), Dyskinesias associated with tricyclic antidepressants, *Br. J. Psychiatry* 128, 490-493.
- Gardos, G., en Cole, J. (1980), Overview: public health issues in tardive dyskinesia, *Am. J. Psychiatry* 137, 776-781.
- Gerlach, J. (1981 a), Epidemiology and pathophysiology of tardive dyskinesia, Symposium Tardieve dyskinesie, Nijmegen, 16 oktober.
- Gerlach, J. (1981 b), Prevention/treatment of tardive dyskinesia, *Acta psychiat.*

Scand. 63, suppl. 291, 117-128.

- Gibson, A. C. (1981), Incidence of tardive dyskinesia in patients receiving depot neuroleptic injection, *Acta psychiat. scand.* 63, suppl. 291, 111-116.
- Hall, R. C. W., Feinsilver, D. L., en Holt, R. E. (1981), Anticholinergic psychosis: differential diagnosis and management, *Psychosomatics* 22, 581-587.
- Hoff, H., en Hoffman, G. (1967), Das persistierende extrapyramidale Syndrom bei Neuroleptika: Therapie, *Wien. Med. Wochenschr.* 117, 14-17.
- Hoes, M. J. A. M. J., en Sangster, B. (1981), Antiparkinsonmiddelen bij de behandeling met neuroleptica, *Geneesmiddelenbulletin* 15, 59-62.
- Jeste, D. V., en Wyatt, R. J. (1981), Changing epidemiology of tardive dyskinesia: an overview, *Am. J. Psychiatry* 138, 297-309.
- Jick, H., (1977). The discovery of drug-induced illness. *N. Engl. J. Med.* 296, 481-485.
- Jus, A., Pineau, R., Lachance, R., e.a. (1976), Epidemiology of tardive dyskinesia: Part I, *Dis. Nerv. Syst.* 37, 210-214.
- Kane, J. M., en Smith, J. H. (1982), Tardive dyskinesia prevalence and risk factors 1959 to 1979, *Arch. Gen. Psychiatry* 39, 473-481.
- Klawans, H. L. (1973). The pharmacology of tardive dyskinesias. *Am. J. Psychiatry* 130, 82-86.
- Klawans, H. L., Goetz, C. G., en Perlik, S. (1980), Tardive dyskinesia: review and update, *Am. J. Psychiatry* 137, 900-968.
- Klett, C. J., en Caffey, E. (1982), Evaluating the long-term need for antiparkinson drugs by chronic schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry*, 26, 347-379.
- Lippmann, S. (1980). Haloperidol: a therapeutic option for tardive dyskinesia. An illustrative case report. In: *Haloperidol update: 1958-1980* (Ed.: F. J.; Ayd). Ayd Medical Communications, Baltimore, Maryland p. 197-212.
- Lühdorf, K., en Lund, M. (1977), Phenytoin-induced hyperkinesia, *Epilepsia* 18, 409-415.
- Mattson, R. H., en Calverley, J. (1968), Dextroamphetamine-sulfate-induced dyskinesias, *JAMA* 204, 108-110.
- Meiden, H. H., van der (1982), Haldol decanoas ter vervanging van polymedicatie met neuroleptica, Symposium Haldol decanoas, Beerse 4 maart.
- Murzi, E., en Herberg, L. J. (1981), Anticholinergic treatment reverses haloperidol-induced blockade of self-stimulation of nucleus accumbens no less than of hypothalamus, *Quarterly Journal of Exp. Psychology* 33 B, 1-6.
- Nausieda, P. A., Koller, W. C., Wenner, W. J., en Klawans, H. L. (1979), Clinical and experimental studies of phenytoin-induced hyperkinesias, *J. Neural. Transm.* 45, 291-305.
- Nicodème, A., Pietquin, M., en Burton, P. (1982), Replacement of neuroleptic polytherapy by monotherapy with haloperidol decanoate. Clinical Research Report, Janssen Pharmaceutica, januari.
- Niemegeers, C. J. E., en Leysen, J. E. (1982), The Pharmacological and biochemical basis of neuroleptic treatment in schizophrenia, *Pharm. Weekbl. Sci. ed* 4, 71-78.
- Orlov, P., Kasparian, G., DiMascio, A., et al. (1971). Withdrawal of antiparkinson drugs. *Arch. Gen. Psychiatry* 25, 410-412.
- Owens, C. D. G., Johnstone, E. C., en Frith, C. D. (1982), Spontaneous involuntary disorders of movement, *Arch. Gen. Psychiatry* 39, 452-461.
- Rubinstein, J. S. (1978), Abuse of antiparkinsonism drugs, *JAMA* 239, 2365-2366.

- Sedivec, V., Valenova, Z., en Paceltova, L. (1974), Persistent extrapyramidal oral dyskinesias following treatment with thymoleptics, *Act. Nerv. Super.* 50, 801-811.
- Singh, M. M., en Kay, S. R. (1978), Nosological and prognostic distinctions in schizophrenia: pharmacological validation in terms of therapeutic antagonism between anticholinergic antiparkinsonism drugs and neuroleptics, *Neuropsychobiology* 4, 288-304.
- Singh, M. M., en Kay, S. R. (1979), Therapeutic antagonism between anticholinergic antiparkinsonism agents and neuroleptics in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 5, 74-86.
- Smith, J. M., Kucharski, L. T., Ehlen, C., et al. (1979). An assesment of tardive dyskinesia in schizophrenic outpatients. *Psychopharmacology* 64, 99-104.
- Smith, J. M., en Baldessarini, R. J. (1980), Changes in prevalence, severity and recovery in tardive dyskinesia with age, *Arch. Gen. Psychiatry* 37, 1368-1373.
- Tepper, S. J., en Haas, J. F (1979), Prevalence of tardive dyskinesia, *J. Clin. Psychiatry* 40, 508-516.
- Thach, B. T., Chase, T. N., en Bosma, J. F. (1975), Oral facial dyskinesia associated with prolonged use of antihistamine decongestants, *N. Engl. J. Med.* 293, 486-487.
- Woody, G. E., en O'Brien, C. P. (1974), Anticholinergic toxic psychosis in drug abusers treated with benztropine. *Compr. Psychiatry* 15, 439-442.
- Yassa, R., en Ananth, J. (1980), Lithium carbonate in the treatment of movement disorders. A critical review, *Int. Pharmacopsychiatry* 15, 301-308.

J. A. Swinkels and P. S. van Wielink

Tardive dyskinesia, epidemiology and predisposing factors

In the epidemiological research into predisposing factors and the occurrence of Tardive Dyskinesia one meets with a number of methodological problems. Tardive Dyskinesia occurs four times more with patients that are or were treated with neuroleptics than with untreated patients. Up until now, only a high age and, to a less extent, the female genus can be considered as predisposing factors. The authors conclude that Tardive Dyskinesia can be induced in therefore predisposed persons by dosing neuroleptics higher than is necessary for the adequate treatment of the psychosis.

Tardive Dyskinesia possibly can be prevented by handling neuroleptics correctly.