

Şiddetli Geç Diskinezi: Bir Olgu Sunumu

Basri DOĞU *, Ahmet KOCABIYIK *, Nesrin TOMRUK *, Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU *,
Nihat ALPAY *

ÖZET

Şiddetli geç diskinezi, antipsikotik kullanımının geç döneminde oluşan, tıbbi komplikasyonlar ve sosyal işlevsel-likte bozulmaya yol açabilen ve tedavisi güç ciddi bir hareket bozukluğudur. 60 yaş üstü, afektif bozukluğu olan kognitif yetersizliğe sahip hastalar ciddi risk altındadır. Bu yazıda 76 yaşında bir şiddetli geç diskinezi olgusu sunulmuştur. Tedavi güçlüğü, risk faktörleri, şiddetli geç diskinezi kavramı gözden geçirilerek atipik antipsikotik kullanımının üstünlüğü vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: Şiddetli geç diskinezi, risk faktörleri, atipik antipsikotikler

Düşünen Adam; 2004, 17(1):34-38

SUMMARY

Severe tardive dyskinesia, occurs late in the course of antipsychotic treatment, it may cause medical complications, deteriorate social functioning and with the difficulties in its treatment, represents a serious disabling movement disorder. Older patients over the age of 60, with affective disorders and cognitive impairment are among potential risk groups. In this case report, a 76-year-old female patient with severe tardive dyskinesia is described and concept of severe tardive dyskinesia, its risk factors, difficulties in treatment and use of atypical antipsychotic medication in treatment are underlined.

Key words: Severe tardive dyskinesia, risk factors., atypical antipsychotics

GİRİŞ

Geç diskinezi antipsikotik kullanımı sonrasında dilde, çenede, gövdede, kol ve bacaklarda ortaya çıkan anormal istemsiz hareketler kompleksidir. Bu hareketler çoğunlukla koreiform (hızlı, jerk-atma şeklinde, tekrarlamayan), atetoid (yavaş, yilansı, devamlı) veya ritmik (tekdüze) hareketlerdir (1).

Geç diskinezi antipsikotik tedavi kullanımının geç döneminde oluşmasıyla tanımlanır ve psikiyatride çok korkulan hastalıklardan biri olarak görülmesinin ana nedeni belki de ortaya çıktığı zaman geri dönüşümsüz formlara ilerleyeceği korkusudur. Geç diskinezi oluşmasında antipsikotik kullanımı için

minimum süre genellikle 3 ay olarak düşünülmüştür. DSM kriterleri 60 yaş ve üzerindeki bireylerde bu sürenin 1 ay olabileceğini öngörür. Ayrıca istemsiz hareketlerin 4 aydan uzun sürmesi gerekmektedir (2,3).

Geç diskinezi antipsikotik kullanan genel popülasyonda % 20-30 oranında ortaya çıkabilmektedir. Yaşlılarda bu oran % 40-47'ye yükselmektedir. Eğer psikiyatrik hastalık geç yaşta başlamışsa bu durumda geç diskinezinin ortaya çıkması daha da kolaylaşmaktadır. Risk genç hastalara oranla 3-5 kat daha yüksek bulunmaktadır. Yaş dışında kadın cinsiyeti, günlük ve toplam antipsikotik dozu, duygudurum bozukluğunun olması, nöroleptik ile birlikte antiko-

* Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 1. Psikiyatri Kliniği, Dr.

linerjik kullanımı, diabet gibi başka bir fiziksel hastalığın ve organik bir bozukluğun varlığı, ilaç tatillerinin olması ve tedavinin erken döneminde ekstrapiramidal semptom bulgularının varlığıyla da risk doğru orantılıdır (3,4,5).

Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS, Anormal İstemsiz Hareket Ölçeği) kullanılarak yapılan bir çok çalışmada şiddet skoru kesme noktasına göre 3 ya da 4 ve üzeri durumunda şiddetli geç diskinezi tanımı yapılmaktadır. Bazı çalışmalarda şiddetli geç diskinezi ve hafif-orta şiddetteki geç diskinezi şeklinde iki ayrı klinik tablonun olduğu yönünde vurgular vardır. Yapılan izlem çalışmalarında kesme noktasına göre şiddetli geç diskinezi prevalansı % 3.7-% 5.2 arasında bulunmaktadır ve genellikle yaşlı deprese kadınlarda risk daha yüksektir. Bununla birlikte şiddetli geç diskinezi için cinsiyet ve yaş açısından risk 40 yaşın altındaki erkeklerde ve 65 yaşın üstündeki kadınlarda daha yüksek bulunmaktadır. İlaç tatillerinin, yüksek antipsikotik dozunun, kronisitenin ve şizofreninin özellikle hafif ve orta şiddetteki formlarla, afektif bozuklukların ise şiddetli formla bağlantılı olduğu iki ayrı hastalık tablosu belirtilmektedir. Şiddetli geç diskinezi ağızda ülserasyon ve enfeksiyonlar, yeme ve yutma sorunları, diyafragmatik spazmlar nedeniyle konuşma ve solunum güçlüğü gibi tıbbi komplikasyonların tabloya eşlik edebildiği ve kişinin hareket özgürlüğünü bozarak sosyal işlevselliğine engel olabilen ciddi bir hareket bozukluğudur. Hastalar psikososyal olarak utanç, suçluluk, anksiyete ve depresyon yaşayabilmektedirler. Bir çalışmada şiddetli geç diskinezinin klinik formları; koreoatetoid diskinezi, geç distoni, blefarospazm ve geç akatizi olarak gruplandırılmıştır ve sık göz kırpmaya geç diskinezinin en yaygın prodromal belirtisi olarak saptanmıştır (4,6,7,8).

OLGU: 76 yaşında, dul, 1 çocuklu, ev hanımı, eğitimi yok. Acil polikliniğimize ailesi tarafından getirilen hastada, başlangıçta şüphecilik, korku, uykusuzluk, komşularıyla kavga etme yakınmaları ile başlayan 7 yıllık hastalık öyküsü saptandı. Bu süreçte, mükerrer hospitalizasyonu ve sonrasındaki takipleri esnasında verilen çeşitli antipsikotiklerin kullanımı tanımlandı. Son 4 yılda, önce ağız çevresi ve dilde başlayan istemsiz hareketler, daha sonra eklenen yerinde duramama, sürekli dolaşma ihtiyacı gibi yakınmalarının olması, özellikle son bir ayda çok art-

ması ve son haftalarda konuşmasının da giderek bozularak anlaşılabilir hale gelmesi üzerine, oğlu tarafından acil polikliniğimize getirildiği öğrenildi. Yapılan muayenede psikomotor aktivitesi çok artmış, afekt disforik, çağrışımları düzgün bulundu. Varsanı ve hezeyan saptanmayan hastada oral diskinezi ve akatizi tespit edilerek, "geç diskinezi ve geç akatizi" ön tanısı ile tetkik ve tedavi amacıyla yatırıldı.

Psikiyatrik özgeçmişinde yedi yıl öncesine kadar herhangi bir şikayeti olmayan hastanın 1996'da depresyon ve demans teşhisiyle 2 kez, 1997 yılında da yine depresyon teşhisiyle bir kez olmak üzere toplam 3 kez yatışının olduğu, 5 yıl önce ise arabasının önüne atlamaya çalışarak bir intihar girişiminde bulunduğu öğrenildi. Hastanın tedavi gördüğü kurumlardan epikriz istendiğinde, 1995-1997 yılları arasında demans tanısı ile ayaktan ve 2 kez yatırılarak tedavi edildiği, ancak gönderilen ayaktan tedavi kayıtlarının incelenmesi sonucunda, ayaktan tedavisinin ağırlıklı olarak depresyon tanısı ile (Ajite depresyon zaman zaman psikotik özellikli depresyon) izlendiği ve çeşitli anti-depresanların verildiği, bir süre de demans tanısı ile antipsikotik (züklopentiksol, tioridazin, trifluvenazin) verilmiş olduğu anlaşıldı. Aile yatırılarak tedavisinde haloperidol kullanımı tanımlamaktaydı. Yakınları tarafından daha sonraki dönemde 1 yıllık bir iyilik dönemi tarif edilen hastanın şüphecilik, intihar isteği, korku duygularının yoğunlaşması üzerine tekrar hospitalize edildiği belirtildi. Bu yatışında da depresyon teşhisinin konulduğu, elektrokonvülsif tedavi uygulandığı ve hastanın bu tedaviden fayda gördüğü ifade edildi. Sonrasında 1.5 yıllık bir iyilik dönemi belirtildi. Yaklaşık 4 yıl önceki yatışından sonra ağız ve yüzde istemsiz hareketler, yerinde duramama şikayetleri olan hastanın, son bir aydır şikayetlerinin giderek arttığı, son bir haftadır ise konuşmasının da anlaşılabilir hale geldiği ifade edildi.

Yapılan psikiyatrik muayenesinde: Bilinç açık, kooperasyona güçlükle giriliyordu. Yukarıda detaylı tanımlanan şiddetli santral ve periferik diskinezi, akatizi ve parkinsonizm bulguları tabloya hakimdi. Psikomotor aktivitesi çok artmıştı. Kapalı servise alındığı için akatizinin de etkisiyle öfkelenme, saldırganlık, bağırıp çağırma bulguları mevcuttu. Hasta kendi ifadesiyle "duramıyorum" diyordu. Çok sınıktılı, duygulanımı düşünce içeriğiyle uygundu. Dikkat ve yoğunlaşma belirgin derecede azalmıştı.

Yönelimi yer ve kişiye tam, zamana ay ve yıl düzeyinde yetersizdi. Sözel ve tespit-izhar belleği yetersizdi. Soruları kısmen anlıyor, tekrar ediyordu. Muhakemesi ve bilgi dağırcığı yetersizdi. Düşünce içeriğinde hezeyan tespit edilmedi. Varsanı tanımlamadı. İçgörüsü kısmen vardı.

Yapılan fizik muayenesi hipotansiyonu dışında normaldi. Biyokimya tetkiklerinde hafif bir anemi dışında anlamlı bir bulgu saptanmadı. Nörolojik muayenesinde ekstrapiramidal sisteme ait yaygın motor semptomlar mevcut idi:

Şiddetli akatizi: Oturamama, yatamama, bulunduğu noktada sürekli adımlama.

Şiddetli orofasial diskinezi: Dilin sık ve düzensiz aralıklarla aniden, hızla, ağız içinden dışarı çıkıp tekrar içeri girmesi, dilde koreatetoid hareketler, yalanma, dudakları şapırdatma, çiğneme, hareketleri, grimas, yüzde kaşları kaldırma, gözleri kırıştırma hareketleri mevcuttu.

Gövde diskinezisi: Kalçada sağa sola, öne arkaya hareketler, vücut ağırlığını sürekli bir ayakta dığirine kaydırma, konuşmada zorlanma (sesin respiratuar ve diyafragmatik diskineziye bağlı ıkınma tarzında çıkarılması).

Parkinsonizm bulguları: Gövdede dorsal açılanmanın arttığı distoni, sol taraf ekstremelerinde daha belirgin olmak üzere orta derecede rijidite vardı. Tremor ve salya artışı tespit edilmedi.

Yapılan bilgisayarlı kranial tomografide serebellar ve serebral atrofiyle uyumlu bulgular, periventriküler beyaz cevherde mikro düzeyde lakuner infarkt alanları mevcut idi.

Nöroloji konsültasyonunda oromandibuler diskinezi (geç), solda baskın Ekstrapiramidal sistem bulguları tespit edilerek, rivotril tb. 2 mgr/gün önerildi.

Klinik seyir: Hasta servise ilk kabul edildiğinde şiddetli akatizi ve kapatılma nedeni ile sürekli çıkmak istediğini söyleyerek kapıyı zorluyordu. Tüm vücutta hareket bozukluğu, gözlerde kırpma, kaşları kaldırma, orobukkolingual bölgede çeşitli hareketler, çiğneme hareketi ve grimas gözleniyordu. Konuşma-

sı güçlükle anlaşılıyor, yerinde duramıyor, devamlı adımlama hareketi yapıyordu. Üst ve alt ekstremitelere istemsiz hareketler vardı.

Hastaya günlük diazepam 30 mg, E vitamini 1600 mg, klonazepam 3 mg ile tedaviye başlandı ve 1 hafta içinde Geç akatizi (GA) ve Geç distonisinin (GD) şiddetinde azalma gözlemlendi. Sonraki 2 hafta içinde hastanın huzursuzluğu ve hareketlenmesi giderek artmaya başladı. Kapının açılması için saldırıyor, sürekli küfürlü konuşuyordu. Hastaya ketiapin verilmeye başlandı. Ketiapin dozu 200 mgr.'a kadar çıkıldı. Ancak hastanın eksitasyonu ve sürekli bağırıp çağırarak küfürlü konuşması arttı. Saldırganlık, dengesini sağlayamayarak düşme ve uykusunda azalma oldu. Bunun üzerine ketiapin 1 hafta sonra kesilerek klorpromazin başlandı ve hastanın uykuları düzene girdi. Bu sefer sürekli yatmaya, kalktığına ise dengesini yitirerek düşmeye başladı. Bunun üzerine klonazepam dozu 2 mg'a düşürüldü ve klorpromazin kesildi. Diazepam 15 mg'a, klonazepam 1 mg'a düşürüldü. Hastanın servis içinde sürekli yattığı ve uykuya meyilli olduğu gözlemlendi. Kooperasyona daha güç girmeye başladı. Sürekli yatmaya bağlı glob gelişen hastaya sonda takılarak, hipotansiyonu nedeniyle intravenöz sıvı başlandı. 3 gün sonra daha rahat oral alıma başlayan hastanın sıvısı kesilerek sondası çekildi ve mobilize edildi. Hastanın genel tıbbi durumunda ve Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (EBDÖ) ile yapılan klinik takiplerinde düzelme gözlenmesi üzerine kontrol kranial tomografisi çekilerek ve tedavisi düzenlenerek (lüzumu halinde günde 5 mg diazepam, 1600 mg E vitamini, 1 mg klonazepam) 13.10.2000 tarihinde taburcu edildi.

Tedavi süresince GD ve GA'si ilk başvurusundaki düzeye hiçbir zaman ulaşmadı. GD nedeniyle öznel sıkıntı olmazken, şiddetli GA hastayı sürekli rahatsız ediyor, serviste adımlama hareketi yaparak devamlı dolaşıyordu. İstemsiz hareketler uykuda kayboluyor, stres ve anksiyete ile artıyordu. Ketiapin verilmesi ile klinik tabloda iyileşme gözlenmezken önce GD, sonra GA'ye yönelik tedavi ile ekstrapiramidal motor semptomlarda subjektif ve objektif iyileşme saptandı. Taburculuğunda GA de çok belirgin ve dramatik olmak üzere, GD de ise önemli ölçüde iyileşme gözlemlendi. Genel durum bozukluğu ve arteriyal tansiyondaki düşüklük nedeniyle (100/60 mmHg,110/70 mmHg) kalsiyum antagonistleri ve B-bloker düşü-

nülmedi.

Ayırıcı Tanı: Hastanın klinik tablosuna hakim olan geç nitelikteki hareket bozukluklarının (diskinezi, distoni, akatizi) yaygınlığı ve şiddeti nedeniyle, gerek hastanın dikkat ve yoğunlaşmasının ileri derecede azalması, gerek konuşmasının anlaşılmasız nitelik alması sonucu hastanın depresyon ve demans yönünden ayırıcı tanısı yeterince yapılamamıştır. Ancak yaşamını ileri derecede güçleştiren bu hareket bozuklukları nedeniyle hastanın çok sıkıntılı ve depresif olduğu gözlenmiş, ayrıca yapılan sınırlı muayenede çeşitli kognitif yetersizlik bulguları da saptanmıştır. Gerek bu muayene bulguları, gerekse de edinilebildiği kadarı ile psikiyatrik öykü verileri ve tıbbi kayıtları hastada depresyon ve demans tanılarını destekler niteliktedir.

Hastada antipsikotik tedavi sonucu gelişmiş olan istem dışı nitelikte vücudun hemen tüm bölgelerinde, yaygın, sürekli, ağır şiddette diskinetik hareketler (orobukkolingual, yüz, baş, tüm extremiteler, pelvis, internal tutulum), gövdede bilateral aksial distoni, akatizi ve parkinsonizm saptanmıştır. Antipsikotik kullanımı sonucu geç yan etki olarak ortaya çıkışı ve 4 yıldır sürmesi nedeni ile geç persistan (kalıcı) diskinezi + distoni + akatizi tanısı konmuştur.

TARTIŞMA

Yaşlı hastalarda antipsikotik tedavinin yan etkileri ayrı bir sorunsaldır ve antikolinergik reaksiyonlar, parkinsoniyen olaylar, ortostatik hipotansiyon, kalp iletim bozuklukları, kemik mineral yoğunluğunda azalma, kognitif yavaşlama ve geç diskinezi bu sorunsalı oluşturur. Ayrıca yaşlı hastalar sıklıkla kardiyovasküler hastalıklar ve Alzheimer tipi demans gibi komorbid tıbbi hastalıklara da sahiptir. Nöroleptiğe bağlı geç diskinezi düşük doz konvansiyonel antipsikotiklerle bile genç hastalardan 3-6 kat daha fazla prevalansa sahiptir. Yaş faktörüne ilave olarak kümülatif antipsikotik dozu, antipsikotik tedavinin süresi, erken ortaya çıkan psikotik semptomların varlığı ve afektif bozukluklar temel risk faktörlerini oluşturmaktadır. Tipik geç diskinezi yıllar içinde oluşur, kısmen yavaş düzelmeye ya da remisyon olsa bile hastaların çoğu kalıcı geri dönüşümsüz semptomlara sahiptir (9,10,11).

Nöroleptiğe bağlı ekstrapiramidal semptomların, kolinerjik aktivitede nispi bir artışla sonuçlanan nigrostriatal dopamin yollarındaki blokajla meydana geldiği düşünülür. Geç diskinezi daha az anlaşılır olmakla birlikte benzer şekilde kronik dopamin blokajına süpersensitivite yanıtı olarak düşünülmemektedir. Atipik antipsikotiklerin etki mekanizması için varolan hipotez beyinde dopamin reseptör blokajı değil, serotonin-dopamin reseptör blokajı oranıdır. Atipik antipsikotiklerin yapabildiği gibi serotonerjik aktivite bloke olduğu zaman dopamin salınımı artar ve postsinaptik reseptör bölgelerinde dopamin blokajı dengelenir. Bu da ekstrapiramidal semptomların görülmeyişini ya da az görülmesini açıklar (4,12).

Geç diskinezinin klinik formlarını tanımlayan çalışmalarda akatizi ve tremorun perifasiyal diskinezi ile ilişkili olduğu ve orofasiyal diskinezinin geç diskinezinin ayrı bir formu olabileceği, geç distoninin ise daha genç yaş ve erkek cinsiyetle bağlantılı bir ekstrapiramidal sendrom olabileceği bildirilmektedir. Şiddet açısından yapılan bir çok çalışmada ise şiddetli geç diskinezinin, hafif ve orta şiddetteki geç diskineziden ayrı bir klinik form olduğu belirtilmektedir. Literatürde psikotik özellikli duygudurum bozukluğu olan kognitif yetersizliğe sahip yaşlı kadın hastaların şiddetli geç diskinezi açısından en büyük risk grubunu oluşturduğu belirtilmektedir. Kümülatif antipsikotik dozunun, ilaç tatillerinin, hastalığın kronitesinin hafif ve orta formlarla, duygudurum bozukluğu, kognitif yetersizlik, yaş ve kadın cinsiyetin şiddetli formla bağlantısı kurulmaktadır. Şiddetli geç diskinezinin hafif ve orta şiddetteki geç diskineziye oranla tedavisi daha zordur. Atipik antipsikotik ilaçların da düşük oranda ekstrapiramidal yan etkiler ve nadir olarak geç diskinezi yaptığına ait yayınlar bulunmakla birlikte, geç diskinezinin tedavisinde benzodiazepinler, E vitamini gibi diğer ilaçlarla birlikte atipik antipsikotikler de yer almaktadır. Atipik antipsikotiklerin bireysel tolerabilitesindeki farklılıkların net olmadığı ve geç diskinezinin en iyi tedavisinin ilaç seçiminin bir fonksiyonu olarak önleme tedavisi olduğu belirtilmektedir (4,6,7,8,12,13,14,15,16,17).

Bu olgu, geç diskinezinin klinik görünümleri açısından bütün formları sergilemektedir (orofasiyal, periferal [gövde] diskinezi, distoni, akatizi). Şiddet ölçütü dikkate alındığında Ekstrapiramidal Belirtileri değerlendirme Ölçeği (EBDÖ) uygulanmakla birlikte

hasta şiddetli geç diskinezi olarak değerlendirildi. Bu olgu geç diskinezi açısından literatürde belirtilen riskleri taşımaktadır. Ayrıca geç diskinezinin nadir bulgularından olan diyafragmatik spazmlara bağlı konuşma bozukluğu komponenti de saptanmıştır. Hastanın klinik takipleri EBDÖ ile yapılmıştır. Ölçek yatışı esnasında, servisteki izlemi sırasında ve taburculuk aşamasında olmak üzere üç kez uygulanmış olup, EBDÖ skorlarında anlamlı düzelme gözlenmiştir. Hastada ketiapin kullanımı ile psikotik bulguların alevlendiği gözlenmiştir. Ancak hastanın ketiapin kullanımını tolere edememesi üzerine yeterli doz ve sürede kullanılamamıştır. Geç diskinezinin irreversibl karakteri göz önüne alınacak olursa tablo başladıktan sonra atipik antipsikotik seçiminin tedavide yeterli fayda sağlamadığı, ileri yaşta ve duygudurum bozukluğu olan kadın hastalarda belki de farklı bir klinik form olarak şiddetli geç diskinezi riskinin artmış olduğu, bu nedenle tedaviye atipik bir antipsikotik ile başlanması, bunun mümkün olmadığı durumlarda klasik antipsikotikleri çok dikkatli kullanmak gerektiği, şiddetli geç diskinezinin en iyi tedavisinin önleme tedavisi olduğu sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı. Dördüncü baskı (DSM-IV). Amerikan Psikiyatri Birliği. Washington DC. 1994'ten çeviri editörü Köroğlu E. Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1998.

2. Jeste DV, Lacro JP, Palmer B ve ark: Incidence of tardive dyskinesia in early stages of low-dose treatment with typical neuroleptics in older patients. *Am J Psychiatry* 156:309-311, 1999.
3. Woerner Margaret G., Alvir Jose Ma J., Saltz Bruce L ve ark: Prospective study of tardive dyskinesia in the elderly: rates and risk factors. *Am J Psychiatry* 155:1521-1528, 1998.
4. Ceylan ME: Araştırma ve uygulamada biyolojik psikiyatri şizofreni. 1. Cilt, 2. Baskı, İstanbul, s. 661-696, 2002.
5. Güz H, Önder M: Duygudurumla ilişkili bir geç diskinezi olgusu. *Türk Psikiyatri dergisi* 9:139-143, 1998.
6. Caligiuri MP, Lacro JP, Rockwell E ve ark: Incidence and risk factors for severe tardive dyskinesia in older patients. *British Journal of Psychiatry* 171:148-153, 1997.
7. Yassa R, Nair NP, Iskander H ve ark: Factors in the development of severe forms of tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 147:1156-1163, 1990.
8. Gardos G, Cole JO, Salomon M ve ark: Clinical forms of severe tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 144:895-902, 1987.
9. Masand PS: Side effects of antipsychotics in the elderly. *J Clin Psychiatry* 61 suppl 8:43-9, 2000
10. Jeste DV: Tardive dyskinesia in older patients. *J Clin Psychiatry* 61 suppl 4:27-32, 2000
11. Casey DE: Tardive dyskinesia and atypical antipsychotic drugs. *Schizophr Res* 1:35 suppl 61-66, 1999.
12. Glazer WM: Extrapyramidal side effects, tardive dyskinesia, and the concept of atypicality. *J Clin Psychiatry* 61 suppl 3:16-21, 2000.
13. Keck PE Jr, McElroy SL, Strkowski SM ve ark: Antipsychotics in the treatment of mood disorders and risk of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 61 suppl 4:33-8, 2000.
14. Kane JM: Tardive dyskinesia in affective disorders. *J Clin Psychiatry* 61 suppl 5:43-7, 1999.
15. Stannilad C, Taylor D: Tolerability of atypical antipsychotics. *Drug Saf* 22(3):195-214, 2000.
16. Simpson GM: The treatment of tardive dyskinesia and tardive dystonia. *J Clin Psychiatry* 61 suppl 4:39-44, 2000.
17. Elkashef AM, Wyatt RJ: Tardive dyskinesia: possible involvement of free radicals and treatment with vitamin E. *Schizophr Bull* 25(4):732-40, 1999.
18. Ghaemi SN: Quetiapine-related tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 158:1737, 2001.