

**Results.** The patient characteristics of the two groups were similar. In the group discharged earlier, the number of postoperative days in hospital on average was 4.5 days smaller. The number of postoperative complications in the two groups were similar; development of seroma after removal of the drain occurred less frequently in the group discharged earlier. The financial savings amounted to an average of Dfl. 2497,- per patient. The patients discharged earlier were very satisfied.

**Conclusion.** This orientative study suggests that moving up discharge after a breast cancer operation is a policy that is safe, financially advantageous and satisfactory to the patients.

#### LITERATUUR

- 1 Visser O, Coebergh JWW, Schouten LJ. Incidence of cancer in the Netherlands. Utrecht: Netherlands Cancer Registry, Vereniging van Integrale Kankercentra, 1993.
- 2 Koopmanschap MA, Roijen L van, Bonneux L. Kosten van ziekten in Nederland. Rotterdam: Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus Universiteit, 1991.
- 3 Zwaveling A, Velde CJH van de. Kliniek van mammatumoren. Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema, 1981.
- 4 Landelijke Medische Registratie. Jaarboek. Utrecht: Stichting Informatiecentrum voor de Gezondheidszorg, 1993.
- 5 Wagman LD, Terz JJ, Hill LR, Beatty JD, Kokal WA, Riihimaki DU, et al. Evaluation of a short-stay program for patients undergoing mastectomy. *J Surg Oncol* 1989;41:98-102.
- 6 Tarazi R, Esselstyn jr CB, Kuivila T, Hardesty I. Early hospital discharge following mastectomy. *Cleve Clin Q* 1984;51:579-84.
- 7 Cohen AM, Schaeffer N, Chen ZY, Wood WC. Early discharge after modified radical mastectomy. *Am J Surg* 1986;151:465-6.
- 8 Orr RK, Ketcham AS, Robinson DS, Moffat FL, Tennant ND. Early discharge after mastectomy. A safe way of diminishing hospital costs. *Am Surg* 1987;53:161-3.

- 9 Edwards MJ, Broadwater JR, Bell JL, Ames FC, Balch CM. Economic impact of reducing hospitalization for mastectomy patients. *Ann Surg* 1988;208:330-6.
- 10 Clark JA, Kent 3d RB. One-day hospitalization following modified radical mastectomy. *Am Surg* 1992;58:239-42.
- 11 Bonnema J, Wersch AMEA van, Geel AN van, Pruyn JFA, Schmitz PIM, Paul MA, et al. Medical and psychological effects of early discharge after surgery for breast cancer: randomised trial. *BMJ* 1998; 316:1267-71.
- 12 Eerder naar huis met Exudrain wonddrains. Zoetermeer: Astra Tech, 1996.
- 13 Rutten FFH, Ineveld BM van, Ommen R, Hout BA van, Huijsman R. Kostenberekening bij gezondheidszorgonderzoek, richtlijn voor de praktijk. Utrecht: Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg/Jan van Arkel, 1993.
- 14 Siegel BM, Mayzel KA, Love SM. Level I and II axillary dissection in the treatment of early-stage breast cancer. An analysis of 259 consecutive patients. *Arch Surg* 1990;125:1144-7.
- 15 Jeffrey SS, Goodson 3rd WH, Ikeda DM, Birdwell RL, Bogetz MS. Axillary lymphadenectomy for breast cancer without axillary drainage. *Arch Surg* 1995;130:909-13.
- 16 Pedersen SH, Douville LM, Eberlein TJ. Accelerated surgical stay program. A mechanism to reduce health care costs. *Ann Surg* 1994; 219:374-81.
- 17 Boot JM, Knapen MHJH. De Nederlandse gezondheidszorg. Utrecht: Het Spectrum, 1990.
- 18 Holcombe C, West N, Mansel RE, Horgan K. The satisfaction and savings of early discharge with drain in situ following axillary lymphadenectomy in the treatment of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1995;21:604-6.
- 19 Tarter PI, Beck G, Fuchs K. Determinants of hospital stay after modified radical mastectomy. *Am J Surg* 1994;168:320-4.

Anvaard op 6 maart 1998

## Bijwerkingen van geneesmiddelen

# Ernstige tardieve dyskinesieën tijdens behandeling met risperidon en fluoxetine

Y.D.DUBBELMAN, F.H.THUNG EN M.HEERINGA

Klassieke antipsychotica (neuroleptica) nemen sinds de jaren vijftig een belangrijke plaats in bij de medicamenteuze behandeling van schizofrenie. Aangenomen wordt dat het antipsychotisch effect samenhangt met postsynaptische blokkade van dopamine-D<sub>2</sub>-receptoren op centraal niveau, waarschijnlijk in de mesolimbische structuren. Naast dit therapeutische effect kunnen antipsychotica door blokkade van D<sub>2</sub>-receptoren in het corpus striatum echter ook een nadelig effect uitoefenen op het extrapiramidale systeem. Dit verzorgt samen met het

#### SAMENVATTING

Bij een 26-jarige patiënt met schizofrenie van het gedesorganiseerde type en depressiviteit ontstonden ernstige tardieve dyskinesieën tijdens medicamenteuze behandeling met risperidon en fluoxetine. Op grond van het ontstaan en het beloop van de klachten en de neurologische analyse van de patiënt was een causaal verband met deze tweedegeneratiepsychofarmaca waarschijnlijk. Deze geneesmiddelen worden gebruikt in verband met hun vermeende gunstiger bijwerkingenprofiel. De casus illustreert dat het voorschrijven hiervan desondanks niet zonder risico is. Ook bij deze nieuwe psychofarmaca moet rekening worden gehouden met het ontstaan van onverwachte en ernstige bijwerkingen, zeker wanneer het gaat om combinaties van psychofarmaca.

Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, afd. Urologie, Rotterdam.

Mw.Y.D.Dubbelman, arts.

Delta Psychiatrisch Ziekenhuis, Multifunctioneel Centrum Zuid, Postbus 800, 3170 DZ Poortugaal.

F.H.Thung, psychiater.

Stichting Landelijke Registratie en Evaluatie Bijwerkingen (LAREB), 's-Hertogenbosch.

M.Heeringa, medisch bioloog.

Correspondentieadres: F.H.Thung.

piramidale systeem de motoriek van het lichaam. Het extrapiramidale systeem speelt een rol bij het afwerken en herhalen van bewegingspatronen. Laesies of functiestoornissen kunnen onder andere leiden tot stoornissen

in de spier-tonus, het optreden van onwillekeurige bewegingen, stoornissen in het motorische tempo en de geautomatiseerde bewegingen.<sup>1</sup>

Bij langdurig gebruik van antipsychotica kunnen zogenaamde tardieve dyskinesieën optreden. Dit zijn extrapiramidale bewegingsstoornissen, die voornamelijk uit onwillekeurige mond- en tongbewegingen bestaan, maar ook bij romp en extremiteiten kunnen voorkomen. Deze bewegingsstoornissen kunnen irreversibel zijn. Om de kans op extrapiramidale bijwerkingen te verminderen werd een nieuwe, zogenaamde atypische klasse van antipsychotica ontwikkeld. Een vertegenwoordiger hiervan is risperidon. Deze stof behoort tot de benzisoxazolen en is behalve een D<sub>2</sub>-receptorantagonist tevens een krachtige serotonine(5-hydroxytryptamine-type-2-)receptorantagonist. Onderzoek toonde aan dat risperidon, bij een dosering van 3 tot 6 mg per dag, een effectief antipsychoticum is. Het optreden van extrapiramidale bijwerkingen bij deze dosering is vergelijkbaar met dat bij placebobehandeling en is lager dan bij de klassieke antipsychotica, zoals haloperidol.<sup>2-4</sup> Bij een dosering van meer dan 8 mg per dag kunnen overigens wel ernstige extrapiramidale bijwerkingen ontstaan.

In zeldzame gevallen worden deze bijwerkingen ook gezien tijdens het gebruik van sommige antidepressiva. Een middel waarbij ze zijn beschreven, is fluoxetine, een selectieve serotonineheropnameremmer.

In dit artikel vestigen wij de aandacht op een patiënt die tijdens het gebruik van risperidon en fluoxetine zeer ernstige tardieve dyskinesieën kreeg. Voorzover wij weten, is nog niet eerder in de literatuur bij gebruik van deze middelen zo'n ernstig beeld beschreven.

#### ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 26-jarige man van het negroïde ras, was sedert 2,5 jaar bekend wegens schizofrenie van het gedestruïeerd type en wegens depressiviteit. De schizofrene symptomen bestonden uit paranoïde beïnvloedings- en betrekkingsideeën en wisselende oninvoelbare gevoelsuitingen. Tevens vertoonde hij gedestruïeerd gedrag en een achteruitgang in het sociaal functioneren. De depressiviteit bestond uit slaapproblemen en een sombere stemming; ook had patiënt gedurende een bepaalde periode dagschommelingen gehad (dat zijn stemmingsveranderingen in de loop van de dag, optredend bij een depressie, waarbij in het typische geval de stemming 's ochtends het somberst is en in de loop van de dag verbetert).

Sinds 2 jaar werd patiënt voor zijn aandoening medicamenteus behandeld. Aanvankelijk bestond de therapie uit broomperidol 1 mg 2 dd, waaraan 2 maanden later fluoxetine 20 mg 1 dd werd toegevoegd. Vier maanden na aanvang van de therapie ontstond bij patiënt een lichte acathisie (bewegingsdrang) aan de benen, die verergerde bij nervositeit. Deze acathisie werd toegeschreven aan het broomperidolgebruik. Omdat de acathisie niet verminderde, werd broomperidol na 8 maanden vervangen door risperidon 2 dd 1 mg. De acathisie verminderde hierop, zonder geheel te verdwijnen. Omdat betrekkingsideeën ontstonden, werd de dosering risperidon opgehoogd in de loop van 1 jaar naar 1 mg 4 dd. Tegelijkertijd breidde de acathisie zich uit met sporadisch optredende onwillekeurige tongbewegingen. Behandeling met oxazepam 10 mg 3 dd in combinatie met propranolol 20 mg 2 dd gaf geen verbetering van de acathisie. Gezien het milde karakter van de bewegingsstoornissen en het feit dat er een lichte verbetering van

de beïnvloedings- en betrekkingsideeën was opgetreden, werd besloten deze bijwerking voorlopig te accepteren. Daarnaast was er ook een verbetering van de slaap waarneembaar. Pogingen van de patiënt om de dosering van fluoxetine af te bouwen leidden opnieuw tot slaapproblemen.

Zestien maanden na de aanvang van de behandeling met risperidon verergerde de acathisie in de loop van enkele weken tot een zeer ernstig progressief dyskinetisch beeld. Patiënt vertoonde ernstige motorische onrust met gegeneraliseerde forse dyskinesieën van extremiteiten, romp, gelaat en tong, waardoor spraak en ademhaling werden beïnvloed. Hij liep met overstreekte knieën, met slaaende bewegingen van de armen en dystonieën van romp en nek. Een poging om dit beeld met lorazepam 2,5 mg 3 dd en biperideen 2 mg 5 dd te couperen, had geen resultaat. Hierop werd de behandeling met fluoxetine (na 24 maanden gebruik) en risperidon (na 18 maanden gebruik) gestaakt. Er volgde een crisisopname in een algemeen psychiatrisch ziekenhuis. Op ons verzoek werd patiënt gezien op de polikliniek Neurologie.

Bij neurologisch onderzoek werden behoudens de beschreven bewegingsstoornissen geen afwijkingen gevonden. Perifere aandoeningen werden uitgesloten. Ook laboratoriumonderzoek, waaronder bepalingen van Ca, P, Mg, Na, K, Cl, thyreoïdstimulerend hormoon, ceruloplasmine en uitvoering van de *Treponema pallidum*-hemagglutinatietest, bracht geen afwijkingen aan het licht. Aanvullende diagnostiek (EEG en CT van de hersenen) werd niet nodig geacht. Op grond van de bevindingen werd verondersteld dat de klachten waarschijnlijk medicamenteus waren gelukeerd. Na het staken van de medicatie leken de klachten aanvankelijk iets te verbeteren, maar na voortzetting van de noodzakelijke behandeling van de schizofrenie met olanzapine 10 mg 1 dd, wegens heropleving van de symptomen, namen de dyskinesieën weer in alle hevigheid toe. De olanzapinedosering werd hierop verlaagd naar 5 mg 1 dd, wat geen verbetering gaf van de dyskinesieën. Vijf maanden na het staken van risperidon en fluoxetine waren de dyskinesieën nog onverminderd aanwezig. Nog altijd werd patiënt ernstig belemmerd in sociaal opzicht door schaamtegevoel omtrent de bewegingsstoornissen. Daarnaast had hij veel problemen met de dagelijkse activiteiten, waaronder eten en lopen.

Hierop werd patiënt opgenomen in de Psychiatrische Universiteitskliniek voor verdere analyse en behandeling. Laboratoriumonderzoek toonde als enige afwijking een langdurig verhoogde creatinekinasewaarde (450 U/l; normaal: 15-110). Alle medicatie werd gestaakt, waarna in verband met het terugkeren van betrekkingsideeën werd gestart met de toediening van haloperidol. Dit gaf tevens een lichte vermindering van de bewegingsstoornissen. Deze werden vervolgens ook behandeld met baclofen, dat kortdurend een gunstig effect had, maar uiteindelijk onwerkzaam bleek. Gezien de onwenselijkheid van behandeling met een klassiek antipsychoticum werd de haloperidolmedicatie geleidelijk uitgesloten zonder dat de psychotische verschijnselen terugkeerden, maar waarbij de bewegingsstoornissen toenamen. Tenslotte werd patiënt op extern advies behandeld met het niet-geregistreerde medicijn tetrabenazine, waarvan bekend is dat het effectief is bij bewegingsstoornissen en geen dystonieën teweegbrengt.<sup>5</sup> Hiermee verdwenen de bewegingsstoornissen, die inmiddels anderhalf jaar duurden, volledig.

#### BESCHOUWING

De weergegeven casus beschrijft het ontstaan van ernstige tardieve dyskinesieën, 16 maanden na aanvang van de behandeling met het atypisch antipsychoticum risperidon in combinatie met de serotonineheropnameremmer fluoxetine, bij een patiënt met schizofrenie en de-

pressie. Het is de vraag hoe waarschijnlijk de samenhang is tussen de bewegingsstoornissen en de gebruikte middelen: de causaliteitsbeoordeling.<sup>6</sup> Cruciaal bij deze vraag zijn de specificiteit van het beeld, het beloop, de tijdsrelatie en de uitsluiting van andere oorzaken. Gezien het werkingsmechanisme en het bijwerkingenprofiel van beide geneesmiddelen afzonderlijk, ligt het ontstaan van deze zeer ernstige bijwerkingen niet in de verwachting. Wel werd al eerder in de literatuur het optreden van tardieve dyskinesieën tijdens het gebruik van risperidon beschreven.<sup>7-10</sup> Het betrof hier voornamelijk milde orofaciale dyskinesieën; in één geval waren er tevens bewegingsstoornissen van de benen.<sup>10</sup> In tegenstelling tot wat er in de literatuur wordt vermeld, was er bij de huidige casus sprake van een gegeneraliseerd tardief-dyskinetisch beeld, met een zeer ernstig beloop: naast orofaciale dyskinesieën traden tevens zeer ernstige, niet op medicatie reagerende bewegingsstoornissen op van romp en extremiteiten. Gezien het moment van ontstaan, het verloop van de bewegingsstoornissen en ook het gegeven dat dopaminereceptorblokkerende antipsychotica ernstige extrapiramidale bijwerkingen kunnen veroorzaken, waaronder tardieve dyskinesieën, lijkt een primaire rol van risperidon bij het ontstaan van deze dyskinesieën in de beschreven casus waarschijnlijk.

Ook het gebruik van fluoxetine kan een rol hebben gespeeld bij het ontstaan van de bewegingsstoornissen. In de literatuur zijn er aanwijzingen dat serotonineheropnameremmers, waaronder sertraline en fluoxetine, extrapiramidale bijwerkingen kunnen veroorzaken.<sup>11-18</sup> Gezien de aard van de door serotonineheropnameremmers geïnduceerde dyskinesieën, voornamelijk milde orofaciale bewegingsstoornissen die reeds enkele weken na aanvang van de therapie ontstaan, is het niet waarschijnlijk dat de tardieve dyskinesieën in de huidige casus primair door fluoxetine werden veroorzaakt. Mogelijk was er een verergering van door risperidon opgewekte tardieve dyskinesieën bij gelijktijdig gebruik van fluoxetine. In de literatuur is recentelijk zowel een acuut als een tardief orofaciaal dyskinetisch beeld in verband gebracht met het gebruik van risperidon in combinatie met fluoxetine.<sup>19, 20</sup>

De invloed van broomperidol op het ontstaan van de dyskinesieën in de beschreven casus is niet met zekerheid uit te sluiten, mede gezien het feit dat behandeling met antipsychotica in het verleden kan bijdragen tot verhoogde gevoeligheid voor door antipsychotica te induceren extrapiramidale bijwerkingen in een later stadium van de behandeling. Echter, gezien de tijdsduur tussen de stopzetting van de broomperidolbehandeling en het ontstaan van de dyskinesieën (16 maanden) is een primaire rol van broomperidol niet waarschijnlijk.

Ter uitsluiting van andere oorzaken van de bewegingsstoornissen werd de patiënt op de polikliniek Neurologie beoordeeld. Differentiaaldiagnostisch overwogen wij katatonie of stereotypieën in het kader van schizofrenie. Hiertegen pleit dat patiënt voorheen nooit een katatoon beeld had vertoond en evenmin rigiditeit, akinesie, flexibilitas cerea of mutisme. Daarbij vertoon-

de patiënt veel schaamte en leed hij erg onder de bewegingsstoornissen. Voorzover ons bekend is dit bij katatonie bijna nooit het geval. Tenslotte zou het negroïde ras waartoe patiënt behoorde een rol kunnen hebben gespeeld. Volgens Glazer et al. zijn er aanwijzingen, dat Afro-Amerikanen een groter risico lopen op tardieve dyskinesieën dan blanken.<sup>21</sup> Andere recente onderzoeken wijzen ook in die richting. Hierbij is het van belang op te merken, dat nog zeer weinig bekend is over de variatie in respons op psychofarmaca van etnische groepen in Nederland.<sup>22</sup>

De gangbaarste theorie voor het ontstaan van tardieve dyskinesieën postuleert een verhoogde gevoeligheid voor dopamine van het nigrostriatale dopaminerge systeem als gevolg van langdurige blokkade van dopaminerge receptoren.<sup>23</sup> De werkelijke pathofysiologische oorzaak is echter nog onbekend. Het mechanisme waardoor veranderingen in de serotonerge transmissie in het centrale zenuwstelsel een bijdrage kunnen leveren aan de beschreven dyskinesieën, is evenmin bekend. Door het selectieve karakter van fluoxetine is het niet waarschijnlijk dat het middel direct invloed heeft op de hoeveelheid dopamine in de synapsspleet: de remming van de opname van serotonine is 100 maal groter dan die van de opname van dopamine.<sup>24</sup> Hoewel activering van verschillende subtypen serotoninereceptoren een uiteenlopend effect blijkt te hebben op het dopaminerge systeem, lijkt fluoxetine de synthese van dopamine in het nigrostriatale systeem te verminderen.<sup>25</sup> Elektrofyysiologische en neuroanatomische onderzoeken tonen aan dat dit inhiberende effect onder andere rechtstreeks in de substantia nigra zou kunnen plaatsvinden.<sup>26</sup> Op deze manier zou een toename in de serotonerge transmissie kunnen bijdragen tot het ontstaan of mogelijk het verergeren van door antipsychotica geïnduceerde tardieve dyskinesieën. In overeenstemming met deze gedachtengang is een afname in de serotonerge transmissie in verband gebracht met het geringe optreden van extrapiramidale bijwerkingen en tardieve dyskinesieën bij atypische antipsychotica zoals risperidon.<sup>27</sup> Daarnaast is het bekend dat fluoxetine de serumconcentratie van diverse psychoactieve stoffen kan verhogen.<sup>28, 29</sup> Oorzaak hiervan is een krachtige remming van fluoxetine en de actieve metabooliet norfluoxetine van de werking van het 2D6-isoënzym van cytochroom P450 in de lever.<sup>30</sup> Farmacokinetische onderzoeken hebben uitgewezen dat ook risperidon gemetaboliseerd wordt in de lever door cytochroom P450-2D6.<sup>31</sup> Hoewel het effect van fluoxetine op de serumconcentratie van risperidon niet bekend is, kan het waarschijnlijk geacht worden dat een farmacokinetische interactie tussen risperidon en fluoxetine een bijdrage heeft geleverd aan het ontstaan van de beschreven dyskinesieën.

De laatste twee decennia zijn vele nieuwe (tweede- en derdegeneratie)antidepressiva en antipsychotica ontwikkeld. De beschreven casus illustreert dat ook het voorschrijven van deze nieuwe middelen, ondanks hun vermeende gunstiger bijwerkingenprofiel, niet altijd zonder risico is. Zeker wanneer het combinaties van psychofarmaca betreft, moet de clinicus bedacht zijn op

het ontstaan van onverwachte en ernstige bijwerkingen.

Wij danken K.J.de Man, assistent-geneeskundige, voor zijn bijdrage aan het opstellen van de ziektegeschiedenis.

#### ABSTRACT

*Severe tardive dyskinesia during treatment with risperidone and fluoxetine.* – A 26-year-old man with schizophrenia, disorganised type, and depression, developed severe tardive dyskinesia during treatment with risperidone and fluoxetine. In view of the course of the symptoms and the findings in the neurological analysis a causal relation with the use of these second-generation psychopharmaca was probable. These new-generation psychopharmaca are supposed to have fewer adverse events. Nevertheless, as is illustrated in this case, prescription is not without risk. Especially when using a combination of psychopharmaca, side effects must be monitored carefully.

#### LITERATUUR

- Harten PN van. Acute dystonie. Ned Tijdschr Geneeskd 1997; 141:1471-4.
- Chouinard G, Jones B, Remington G, Bloom D, Addington D, MacEwan GW, et al. A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. J Clin Psychopharmacol 1993; 13:25-40.
- Schooler NR. Negative symptoms in schizophrenia: assessment of the effect of risperidone. J Clin Psychiatry 1994;55 Suppl:22-8.
- Gebben HJ. Risperidon en de typische ambivalentie. Pharm Sel 1994;10:58-62.
- Jankovich J, Beach J. Long term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorder. Neurol 1997;48:358-62.
- Stricker BHCh. Bijwerkingen van geneesmiddelen: de causaliteitsbeoordeling. Ned Tijdschr Geneeskd 1989;133:275-80.
- Addington DE, Toews JA, Addington JM. Risperidone and tardive dyskinesia: a case report [letter]. J Clin Psychiatry 1995;56:484-5.
- Buzan RD. Risperidone-induced tardive dyskinesia [letter]. Am J Psychiatry 1996;153:734-5.
- Gwinn KA, Caviness JN. Risperidone-induced tardive dyskinesia and parkinsonism. Mov Disord 1997;12:119-21.
- Woerner MG, Sheitman BB, Lieberman JA, Kane JM. Tardive dyskinesia induced by risperidone [letter]? Am J Psychiatry 1996; 153:843.
- Ermen AMC van, Ottervanger JP, Roisin T, Kurz X, Stricker BHCh. Meldingen van vermoedelijke bijwerkingen van selectieve serotonine-heropnameremmers in België en Nederland. Ned Tijdschr Geneeskd 1996;140:1817-20.
- Kölling P, Jansen Steur ENH, Burlet HM de. Extrapyramidale stoornissen na sertralinegebruik: ervaringen met een nieuw selectief antidepressivum. Ned Tijdschr Geneeskd 1996;140:1467-8.
- Budman CL, Bruun RD. Persistent dyskinesia in a patient receiving fluoxetine [letter]. Am J Psychiatry 1991;148:1403.
- Sandler NH. Tardive dyskinesia associated with fluoxetine [letter]. J Clin Psychiatry 1996;57:91.
- Yassa R, Camille Y, Belzile L. Tardive dyskinesia in the course of antidepressant therapy: a prevalence study and review of the literature. J Clin Psychopharmacol 1987;7:243-6.
- Bouchard RH, Pourcher E, Vincent P. Fluoxetine and extrapyramidal side effects [letter]. Am J Psychiatry 1989;146:1352-3.
- Coulter DM, Pillans PI. Fluoxetine and extrapyramidal side effects. Am J Psychiatry 1995;152:122-5.
- Leo RJ. Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. J Clin Psychiatry 1996;57:449-54.
- Feeney DJ, Klyklyo W. Risperidone and tardive dyskinesia [letter]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1996;35:1421-2.
- Brown ES. Extrapyramidal side effects with low-dose risperidone [letter]. Can J Psychiatry 1997;42:325-6.
- Glazer WM, Morgenstern H, Doucette J. Race and tardive dyskinesia among outpatients at a CMHC. Hosp Community Psychiatry 1994;45:38-42.

- Kortmann FAM, Oude Voshaar RC. Aspecten van farmacotherapie bij etnische minderheden. Tijdschr Psychiatrie 1998;40:143-56.
- Casey DE. Tardive dyskinesia: pathophysiology. In: Meltzer H, editor. Psychopharmacology: the fourth generation of progress. New York: Raven Press, 1995:1497-502.
- Stark P, Fuller RW, Wong DT. The pharmacologic profile of fluoxetine. J Clin Psychiatry 1985;46(3 Pt 2):7-13.
- Baldessarini RJ, Marsh E. Fluoxetine and side effects [letter]. Arch Gen Psychiatry 1990;47:191-2.
- Fibiger HC, Miller JJ. An anatomical and electrophysiological investigation of the serotonergic projection from the dorsal raphe nucleus to the substantia nigra in the rat. Neuroscience 1977;2:975-87.
- Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. Am J Psychiatry 1996;153:466-76.
- Brosen K. The pharmacogenetics of the selective serotonin reuptake inhibitors. Clin Investig 1993;71:1002-9.
- Ereshefsky L, Riesenman C, Lam YW. Antidepressant drug interactions and the cytochrome P450 system. The role of cytochrome P450 2D6. Clin Pharmacokinet 1995;29 Suppl 1:10-9.
- Daniel W. Metabolism of psychotropic drugs: pharmacological and clinical relevance. Pol J Pharmacol 1995;47:367-79.
- Huang ML, Peer A van, Woestenborghs R, Coster R de, Heykants J, Jansen AAI, et al. Pharmacokinetics of the novel antipsychotic agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects. Clin Pharmacol Ther 1993;54:257-68.

Aanvaard op 1 mei 1998

## Bladvulling

### *Drinkwater en slechte tanden*

Dr. R., die bij een vroegere gelegenheid, op grond van een re-crutenonderzoek in Beyeran geweest was had op den samenhang tussen het kalkgehalte van den grond en het weerstandsvermogen der tanden, geeft thans een lijstje uit Zweden, waaruit duidelijk blijkt, dat, hoe 'harder' het water eener plaats is, des te beter de tanden. (Niettemin hebben zelfs in Malmö, met het hardste water, 96,3 pCt. der kinderen carieuze tanden, en is 15,4 pCt. van hun gezamenlijk aantal tanden carieuze!)

(Berichten Buitenland. Ned Tijdschr Geneeskd 1898;42I:176.)

### *Dieronvriendelijke proeven*

De dood door electriciteit wordt in *the Brit. med. Journ.* behandeld. Wordt die veroorzaakt door ademhalingsverlamming of door hartverlamming, en waarop dient men zijn pogingen tot weder-opwekking te richten? Bij honden en konijnen werden, om die vraag op te lossen proeven met den kymograaf verricht. Het bleek, dat een stroom, die sterk genoeg is, *oogenblikkelijk* kan dooden, onder opisthotonos, stilstand der ademhaling, ook van den hartslag (soms na kortstondige versneling). Wordt de stroom nu verbroken, dan volgt een diepe inademing, daarop een *schreeuw*. Deze schreeuw wordt ook bij ongevallen door electriciteit waargenomen. Honden kunnen soms nog 2 minuten regelmatig blaffen, zonder hartslag. Deze is het dus, die het eerst verlamd wordt; slechts bij zeer sterke stroomen geschiedt dit gelijktijdig met de ademhaling. De bloedsdrukking gedraagt zich als bij vagus-prikkeling. Proeven met doorsnijding der vagi en atropine-inspuiting steunden evenwel niet de opvatting, dat vagus-prikkeling de oorzaak der hartverlamming zou zijn. Hoe jonger en hoe lager bewerktuigd de dieren zijn, hoe sterker stroom noodig is om ze te dooden. Veel hoop op herstel bij ongelukken als de besprokene bestaat er niet. Twee honden konden door 20 minuten lang voortgezette kunstmatige ademhaling behouden worden.

(Berichten Buitenland. Ned Tijdschr Geneeskd 1898;42I:346.)