

2M11.3494.5

Université de Montréal

**Recherche de marqueurs de la dyskinésie tardive  
provoquée par les antidépresseurs à l'aide de l'imagerie  
quantitative par résonance magnétique**

Par

Evgueni Kouznetsov

Département de radiologie, Hôpital Saint-Luc du CHUM

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de maîtrise  
en sciences biomédicales

Avril 2006

© Evgueni Kouznetsov, 2006





**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

**NOTICE**

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Recherche de marqueurs de la dyskinésie tardive provoquée par les antidépresseurs à l'aide  
de l'imagerie quantitative par résonance magnétique

présenté par :

Evgueni Kouznetsov

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Susanne Fortaine, M.D., présidente-rapporteuse

Yvan Boulanger, Ph.D., directeur de recherche

Pierre Blanchet, M.D., Ph.D., co-directeur

Andrea Bernasconi, M.D., membre du jury

## Résumé

Le traitement aux antidépresseurs peut induire la dyskinésie tardive (DT) mais très peu de données existent sur cette complication. Cette étude vise à évaluer l'utilisation de méthodes de neuroimagerie quantitative, en particulier l'imagerie et la spectroscopie par résonance magnétique (IRM et SRM), pour améliorer la compréhension de la pathophysiologie de cette complication et possiblement conduire au développement d'un marqueur prédictif du risque de DT.

Les coefficients de diffusion apparents (CDA) ont été mesurés par imagerie pondérée par diffusion dans le striatum pour des sujets atteints de DT causée par les antidépresseurs et des sujets témoins, appariés pour l'âge, également traités aux antidépresseurs. Les données préliminaires suggèrent que les valeurs de CDA sont sensiblement plus élevées chez les patients atteints de DT.

La SRM du proton a démontré que dans le striatum, les rapports choline/créatine (Cho/Cr), sont inférieurs chez les sujets atteints de DT par rapport aux sujets témoins, suggérant la présence d'un hypométabolisme de la phosphatidylcholine membranaire dont le métabolisme fournit normalement la choline libre, un précurseur de molécules responsables de la transduction cellulaire du signal. Ces résultats suggèrent que des paramètres de résonance magnétique permettent de différencier les patients qui développent la DT de ceux qui ne la développent pas.

**Mots-clés :** dyskinésie tardive, spectroscopie par résonance magnétique, imagerie pondérée par diffusion

## **Abstract**

Treatment with antidepressant medication may induce tardive dyskinesia (TD) but little data exists on this complication. The aim of this study was to evaluate the use of quantitative neuroimaging methods, in particular magnetic resonance imaging and spectroscopy (MRI and MRS), to better understand the pathophysiology of this complication and eventually develop a reliable biomarker of TD risk.

Apparent diffusion coefficients (ADC) measured by diffusion-weighted imaging in the striatum were compared between subjects with antidepressant-induced TD and age-matched, TD-free controls also treated with antidepressants. Preliminary data suggest that ADC values were significantly increased in patients with antidepressant-induced TD.

Proton MRS demonstrated that in the striatum, choline/creatine (Cho/Cr) ratios were significantly lower in the TD subjects than in the control subjects, suggesting decreased membrane phosphatidylcholine turnover, which provides free choline as precursor of molecules responsible for cellular signal transduction. These results suggest that magnetic resonance parameters can differentiate antidepressant-treated patients who develop TD from those who do not.

**Keywords** : tardive dyskinesia, magnetic resonance spectroscopy, diffusion-weighted imaging

## Table des matières

Résumé	iii
Abstract	iv
Table des matières	v
Liste des figures	viii
Liste des tableaux	x
Liste des abréviations	xi
Introduction	1
Définition de la dyskinésie tardive	1
Substrat anatomique de la DT	2
Pathogenèse de la DT	6
Épidémiologie	8
Neuro-imagerie et DT	11
Spectroscopie par résonance magnétique	13
Correction des erreurs dues aux mouvements	19
Imagerie pondérée par diffusion	21
Hypothèses de recherche	23
Article 1	25
Abstract	26
Introduction	27
Methods	29
Literature search	29
Case reports	29
Case 1	29
Case 2	30
Case 3	32
Case 4	32

Case 5	33
Control subjects	34
MRI acquisition	34
MRI post-processing	34
Statistical analysis	35
Results	36
Literature search	36
MRI results	36
Discussion	37
References	43
Tables	50
Figure legends	53
Figures	54
Article 2	56
Abstract	57
Introduction	58
Methods	60
Patients and control subjects	60
MRS	61
MRS post-processing	61
Statistical analyses	62
Results	62
Discussion	63
Acknowledgments	66
References	67
Figures	71
Tables	74
Conclusion	76



**Bibliographie**

## Liste des figures

- Figure 1. Circuits moteurs des noyaux gris centraux. 5
- Figure 2. Signal de précession libre (FID) observé suite à une impulsion dans une expérience de résonance magnétique. 15
- Figure 3. Transformation de Fourier (TF) d'un FID produisant un spectre. Cas d'un signal contenant une seule fréquence. 15
- Figure 4. Spectre de résonance magnétique du  $^1\text{H}$  dans une région du cerveau. 17
- Figure 5. Différence non significative (gauche) du rapport NAA/Cr dans le striatum entre 15 patients hypercinétiques avec maladie de Huntington (MH) et 12 sujets témoins étudiés par spectroscopie par résonance magnétique, apparaissant significative après ajustement pour les erreurs dues aux mouvements (droite). 20
- Figure 6. Séquence d'impulsions utilisée en imagerie pondérée par diffusion. 22

### Article 1

Figure 1. T2-weighted MR image of the brain showing the selection of the region of interest (ROI) for apparent diffusion coefficient (ADC) calculation at the level of 4 mm above the anterior commissure. 54

Figure 2. Comparison of apparent diffusion coefficient (ADC) values between the patients with tardive dyskinesia ( $n = 5$ ;  $ADC = 0.87 (0.77-1.04)$ ) and without tardive dyskinesia ( $n = 12$ ;  $ADC = 0.76 (0.6-0.9)$ ). A statistically significant difference was found between the two groups ( $p < 0.05$ ). 55

## Article 2

Figure 1. Magnetic resonance images of the brain showing the location of the bilateral voxels ( $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$ ) in the striatum used for the  $^1\text{H}$  MRS experiments. 72

Figure 2.  $^1\text{H}$  magnetic resonance spectra of the striatum area of the brain for (A) an antidepressant treated patient with TD, (B) an antidepressant treated patient without TD, (C) a SOD patient and (D) a control subject. The Cho/Cr ratio is reduced in the antidepressant treated patient with TD and the SOD patient. 73

## Liste des tableaux

Tableau 1. Principaux métabolites cérébraux observables par SRM du $^1\text{H}$	18
---	----

### Article 1

Table 1. Review of cases meeting criteria for antidepressant-induced tardive dyskinesia	50
---	----

Table 2. Apparent diffusion coefficients for tardive dyskinesia (TD) patients and control subjects	52
--	----

### Article 2

Table 1. Characteristics of antidepressant treated patients with and without TD, SOD patients and control subjects studied	74
--	----

Table 2. MRS metabolite ratios for patients and control subjects	75
--	----

## Liste des abréviations

ADC : *apparent diffusion coefficient* (CDA)

AD : antagonistes dopaminergiques

CDA : coefficient de diffusion apparent

Cho : choline et dérivés

Cr : créatine/phosphocréatine

DT : dyskinésie tardive

EDM : erreurs dues au mouvement

FID : signal de précession libre (*free induction decay*)

GABA : acide  $\gamma$ -aminobutyrique ( *$\gamma$ -aminobutyric acid*)

Glc : glucose

Glu : glutamate

Gln : glutamine

Glx : glutamate + glutamine

GPi : partie interne du pallidum

IRM : imagerie par résonance magnétique

ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

Lac : lactate

MAOI : inhibiteurs de la monoamine oxydase (*monoamine oxidase inhibitors*)

MH : maladie de Huntington

MI : *myo*-inositol

MM+Lip : macromolécules + lipides

MRI : *magnetic resonance imaging* (IRM)

MRS : *magnetic resonance spectroscopy* (SRM)

MRSI : *magnetic resonance spectroscopic imaging* (imagerie spectroscopique par résonance magnétique)

NAA : *N*-acétyl aspartate

NGC : noyaux gris centraux

NPP : noyau pédonculo-pontin

NST : noyau sous-thalamique

PRESS : séquence d'acquisition de SRM (*point-resolved spectroscopy*)

RF : onde de radiofréquence

ROI : *region of interest* (région d'intérêt)

SE : système extrapyramidal

SEP : symptômes extrapyramidaux

SN : substance noire

SNpc : substance noire pars compacta

SNpr : substance noire pars reticulata

SOD : *spontaneous oral dyskinesia* (dyskinésie orale spontanée)

SRM : spectroscopie par résonance magnétique

SSRI : *selective serotonin reuptake inhibitor* (ISRS)

TCA : antidépresseurs tricycliques (*tricyclic antidepressants*)

TD : *tardive dyskinesia* (DT)

TE : temps d'écho (*echo time*)

TF : transformation de Fourier

TMS : tétraméthylsilane

TR : temps de répétition (*repetition time*)

%SD : paramètre de qualité d'ajustement calculé par le logiciel LCModel

# **Introduction**

## **Définition de la dyskinésie tardive**

La dyskinésie tardive (DT) se manifeste par des mouvements involontaires de la langue, des lèvres, du visage, de la mâchoire, du tronc et des extrémités, qui se produisent chez une fraction appréciable des patients traités à long terme avec des médicaments antipsychotiques antagonistes des récepteurs dopaminergiques (AD), aussi connus sous l'appellation « neuroleptiques ». Bien que souvent associées à l'utilisation des neuroleptiques, des stéréotypies motrices ont été rapportées avant l'arrivée des neuroleptiques (Adityanjee et al., 1999; James et al., 2006). La dyskinésie survient particulièrement après exposition aux neuroleptiques de première génération dits conventionnels (de la première génération), mais aussi aux médicaments anticholinergiques, toxines, substances d'abus et autres substances chimiques. La DT est la plus commune chez les patients atteints de schizophrénie, de maladie schizoaffective ou de maladie bipolaire, surtout quand ils sont traités chroniquement avec des médicaments antipsychotiques. Toutefois, la DT peut se produire chez des sujets apparemment n'ayant aucune maladie psychiatrique.

Également, la DT doit être différenciée des troubles du mouvement aigus qui se produisent généralement chez les mêmes groupes de patients. Les troubles du mouvement aigus, observés quelques jours ou semaines après l'introduction d'un neuroleptique ou d'un autre



antagoniste de la dopamine (AD) incluent l'acathisie, la dystonie, des symptômes de parkinsonisme et le syndrome malin. Les désordres aigus du mouvement résultant de l'exposition aux AD sont regroupés sous le terme « symptômes extrapyramidaux » (SEP). Des dyskinésies du retrait peuvent aussi se produire lorsque le traitement par AD est sevré ou rapidement retiré. En plus de la dyskinésie bucco-faciale, le syndrome tardif inclue également un éventail d'hypercinésies qui se produisent pendant ou après un traitement prolongé aux AD.

### **Substrat anatomique de la DT**

Pour la majeure partie du dernier siècle, les troubles du mouvement (i.e. mouvements involontaires anormaux) ont été classés dans la catégorie des dysfonctions attribuées aux lésions du système extrapyramidal (SE) du système nerveux central. Le système extrapyramidal est constitué de connexions au sein des noyaux gris centraux (Figure 1), le système striato-pallido-thalamique et d'autres structures contribuant au contrôle fin du mouvement volontaire, de la posture et de la marche, ainsi qu'à l'apprentissage moteur et aux actions motivées ou récompensées. Les troubles du mouvement incluent des dyskinésies, l'acathisie, la chorée, la dystonie, les myoclonies, les stéréotypies, les tics et le tremblement.

L'anatomie du système pyramidal est délimitée avec précision du cortex cérébral aux muscles alors que celle du système extrapyramidal est constituée des voies présumées parmi les noyaux gris (Figure 1, Lecavorzin, 2001). Le noyau caudé et le putamen (striatum) reçoivent des afférences du cortex, en particulier des aires motrices homolatérales. Une voie GABAergique inhibitrice projette du striatum vers le pallidum et du pallidum vers le thalamus moteur (noyau ventral antérieur et ventrolatéral), permettant de libérer l'activité des neurones thalamo-corticaux projetant vers le cortex moteur et prémoteur (circuit striato-pallido-thalamo-cortical), dont la voie principale de sortie est la voie pyramidale. Le pallidum interne envoie également des projections descendantes vers les noyaux moteurs du tronc cérébral (noyau pédonculo-pontin (NPP), substance réticulée) qui sont à l'origine des voies extrapyramidales qui contrôlent le tonus postural et participent à la motricité des membres. Une structure GABAergique homologue, la substance noire pars reticulata (SNpr), projette vers le colliculus supérieur et le noyau parafasciculaire thalamique, participant ainsi aux mouvements oculaires.

Il existe plusieurs boucles de régulation de ce circuit principal. La boucle nigrostriée prend naissance dans la substance noire pars compacta (SNpc) composée de neurones dopaminergiques, projette sur les neurones épineux de moyen calibre GABAergiques et les interneurons cholinergiques du striatum. Une voie de rétroaction inhibitrice GABAergique revient vers la substance noire (SN), permettant au striatum de moduler ses besoins en dopamine. Le noyau sous-thalamique (NST) échange quant à lui des projections

principalement avec le pallidum. Enfin, les noyaux intralaminaires du thalamus reçoivent des afférences régulatrices du pallidum interne, de l'aire motrice corticale (afférences excitatrices), du cervelet et de la substance réticulée mésencéphalique et envoient des fibres glutamatergiques dans le putamen, permettant de réguler l'activité du striatum (boucle pallido-thalamo-striatale).

La voie striato-pallidale est organisée en deux voies: une voie directe et une voie indirecte, exerçant un effet opposé sur le système moteur (Albin et al., 1989). La voie directe prend naissance dans les neurones épineux de moyen calibre GABAergiques du striatum et projette de façon monosynaptique sur la partie interne du pallidum (GPi) et la SNpr, qui à leur tour projettent sur les noyaux moteurs du tronc cérébral et sur le thalamus. Cette voie exerce des effets facilitateurs sur la motricité. Elle est facilitée par les projections nigrostriées excitatrices mettant en jeu des récepteurs dopaminergiques de type D1. La voie indirecte multisynaptique prendrait apparemment naissance d'une population distincte de neurones épineux de moyen calibre dans le striatum et projette sur le GPe qui iconnecte lui-même au complexe GPi/SNpr ou par l'intermédiaire du NST. Cette voie exerce des effets inhibiteurs sur le thalamus et les noyaux du tronc cérébral. Elle est modulée par les projections nigrostriées inhibitrices mettant en jeu des récepteurs dopaminergiques de type D2.

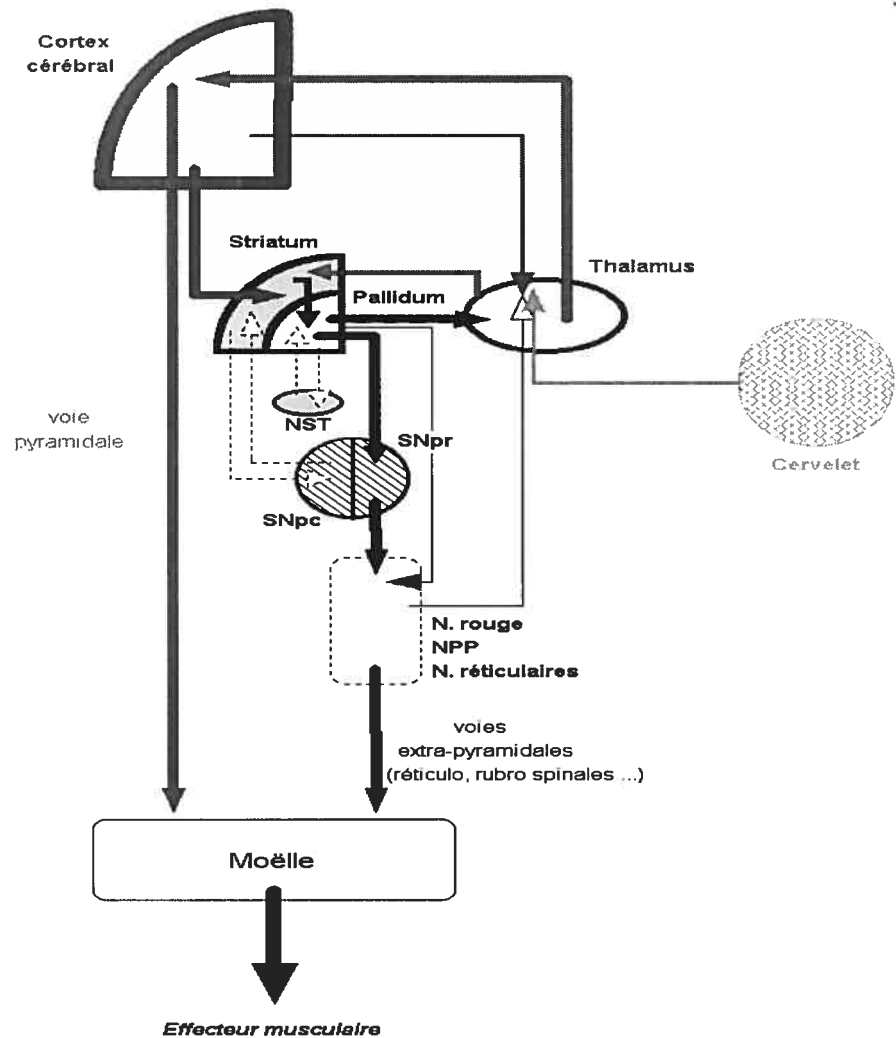


Figure 1. Circuits moteurs des noyaux gris centraux (Lecavorzin, 2001; <http://geeam.free.fr>).

Le rôle respectif de chacune de ces voies est débattu. Certains considèrent que le cortex activerait d'abord la voie directe pour initier le mouvement, puis la voie indirecte pour le focaliser (Alexander et Crutcher, 1990). D'autres proposent que le cortex activerait

simultanément les deux voies, la voie directe permettant l'exécution du mouvement, la voie indirecte ayant pour rôle d'empêcher l'exécution des mouvements non programmés (Mink et Thach, 1991). Ainsi, les mouvements anormaux pourraient résulter d'un déséquilibre entre les voies directe et indirecte.

### **Pathogenèse de la DT**

La cause précise de la DT demeure méconnue. Plusieurs hypothèses quant à l'induction de la DT ont été proposées (Adityanjee et al., 1999; James et al., 2006; Sachdev, 2000). L'hypersensibilité du récepteur D2 de la dopamine dans le striatum est traditionnellement jugée responsable. En effet, un blocage chronique de la dopamine peut avoir comme conséquence une augmentation de nombre et de la sensibilité des récepteurs dopaminergiques dans les noyaux gris centraux (NGC). Quand ce blocage est réduit (même légèrement), une réponse exagérée à la dopamine du récepteur post-synaptique D2 (même à de basses concentrations de dopamine) peut en résulter. La désinhibition de la voie thalamocorticale due au déséquilibre entre les récepteurs D1 et D2 pourrait être impliquée. Bien que le récepteur de la dopamine D2 ait été traditionnellement impliqué dans la pathogenèse de la DT, les preuves croissantes indiquent que, chez certains sujets, les récepteurs de la dopamine D3, D4, et les récepteurs D5 peuvent être impliqués (Sachdev, 2000). De plus, une dégénérescence neuronale secondaire à la peroxydation des

lipides ou à des mécanismes excitotoxiques a été évoquée (Andreassen et al., 2000; Shinkai et al., 2005).

La base génétique propre à la DT n'a pas été identifiée. Une prédisposition génétique peut entraîner une vulnérabilité à développer la DT quand un individu susceptible est exposé aux agents particuliers. Par exemple, un polymorphisme du gène MscI du récepteur de la dopamine D3 a été associé au développement de la DT. Par contre, un polymorphisme fonctionnel du codage du gène pour la S-transférerase humaine P1 (GSTP1) du glutathion ne semble pas être associé à la DT (Shinkai et al., 2005). En plus, CYP4A et le polymorphisme du gène CYP2D6 ne sont apparemment pas associés à la DT (Tiwari et al., 2005).

La nicotine pourrait jouer un rôle dans la pathophysiologie de la DT car les fumeurs de cigarette ont un métabolisme des AD augmenté (Yassa et al., 1987b). Les agonistes nicotiques semblent soulager les dyskinésies chez certains sujets atteints du syndrome de Gilles-de-la-Tourette, une condition caractérisée par la présence de tics moteurs et vocaux. Le rapport entre la DT et l'utilisation des cigarettes et d'autres agonistes nicotiques reste à clarifier.

En 2005, Tan et al. ont rapporté une corrélation inverse entre les taux plasmatiques du facteur neurotrophique BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) et les mouvements

dyskinétiques chez les personnes atteintes de schizophrénie et de DT. Ce facteur semble avoir un effet protecteur sur le système nerveux contre la DT chez les personnes atteintes de schizophrénie.

## **Épidémiologie**

La DT est fréquente chez les individus psychotiques (par exemple, schizophrénie, désordre schizo-affectif, trouble bipolaire) traités avec les médicaments antipsychotiques pendant des années. D'une façon générale, la DT est diagnostiquée si une personne ayant pris des neuroleptiques pendant au moins trois mois (un mois chez les sujets de plus de 60 ans) développe des mouvements anormaux tout en prenant le médicament.

Aux États-Unis en 1997, Goetz a estimé que la DT se produit chez 15-30% des personnes sous traitement à long terme avec des neuroleptiques. La DT se produit plus souvent chez les individus ayant manifesté des complications motrices aiguës dès l'exposition aux AD. La prévalence des divers sous-types est différente. Par exemple, les dyskinésies bucco-linguo-faciale et masticatoire sont plus fréquentes, mais seulement 1-2% des personnes traitées avec des AD développeront la dystonie tardive.

La prévalence canadienne et internationale est apparemment semblable à celle mesurée aux États-Unis. La DT se produit indépendamment de la race. Les études chez des populations

différentes ont identifié une prévalence globale de 1-65%. Les Africains et les Afro-Américains semblent être particulièrement vulnérables à la DT même après une exposition à de faibles doses de neuroleptiques pour une courte durée. Cependant, tirer des conclusions sur la base de ces résultats est difficile parce que les conditions de ces études n'étaient pas comparables. Les différences dans les approches thérapeutiques et méthodologiques pourraient expliquer les différences entre divers groupes raciaux.

La DT survient à tout âge mais les patients âgés surtout de sexe féminin semblent être particulièrement vulnérables. Par contre, les jeunes hommes sont plus susceptibles de développer la dystonie tardive. En 2001, Connor et al. ont constaté que 5,9% de 95 jeunes âgés entre 7 et 21 ans ayant reçu un traitement aux AD pendant au moins 3 mois souffraient de DT. En comparaison, la prévalence de la DT est de 29% chez les patients âgés traités aux AD pendant 3 mois et de 26-67% chez les patients traités à long terme. La fréquence de la DT est plus élevée chez les fumeurs de cigarette (Yassa et al., 1987b).

L'incidence annuelle de la DT provoquée par la prise d'antidépresseurs est peu étudiée et est estimée à approximativement 1-2 cas par 1000 patients traités avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRSs) (Anonyme, Prescrire Int, 2001). Dans une revue de 30 cas des effets extrapyramidaux dus aux antidépresseurs tricycliques, seulement 3 cas de DT ont été identifiés (Vandel et al., 1997). Moins de 10 cas ont été publiés dans chacune de deux autres revues sur les complications des ISRS (Leo, 1996; Gerber et Lynd,



1998). À la fin de 1996 les fabricants d'ISRS avaient répertorié un total de 120 cas (Leo, 1996).

Plusieurs facteurs compliquent l'évaluation précise de la prévalence de la DT chez les patients traités aux antidépresseurs. Par exemple, certains individus peuvent être exposés aux médicaments antipsychotiques ou à une série consécutive d'antidépresseurs, de sorte que le rôle causal d'un agent est plus difficile à établir. La sous-estimation est également probable, particulièrement chez les cas légers.

Bien que l'incidence de la DT provoquée par les antidépresseurs soit limitée, les conséquences cliniques peuvent être importantes, surtout chez certaines catégories de patients particulièrement vulnérables. Dans une étude, la DT a été observée chez 6% des patients gériatriques prenant des antidépresseurs (Yassa et al., 1987a), ce qui suggère que le vieillissement est un facteur de risque important.

Présentement, aucune méthode de valeur prédictive n'est disponible pour identifier des sujets susceptibles de développer une DT. L'élaboration d'une telle méthode serait très avantageuse pour les patients et les cliniciens. Plusieurs publications se sont penché sur l'identification des facteurs pronostiques. Des études ont suggéré une association entre la DT et l'âge du patient, la durée d'exposition aux médicaments antipsychotiques, l'abus de substances illicites, le volume des NGC et des affections du cerveau (Pourcher et al., 1995;

Brown et al., 1996; Bailey et al., 1997; Kane et Smith, 1982; Kane et al., 1985; Sachdev, 2000; Wolf et al., 1987).

## **Neuro-imagerie et DT**

Quelques études ont rapporté des corrélations entre les résultats de neuro-imagerie quantitative et le risque de DT chez les sujets susceptibles, sans toutefois qu'un consensus soit établi. Cependant, les études mentionnées ne concernent que les médicaments antipsychotiques, les facteurs de risque prédictifs de la DT provoquée par les antidépresseurs n'ayant jamais été évalués dans la littérature.

Besson et al. (1987) ont examiné par IRM trois groupes de sujets atteints de schizophrénie chronique : sujets avec des scores positifs élevés de symptômes, sujets avec des scores négatifs élevés et sujets avec ventriculomégalie. Une augmentation du temps de relaxation T1 a été mesurée dans les ganglions de la base chez les sujets atteints de DT. Bartzokis et al. (1990) ont examiné des sujets atteints de schizophrénie ayant été traités aux neuroleptiques pour plus d'une année, certains ayant développé une DT. Le temps de relaxation T2 mesuré dans le noyau caudé gauche était significativement plus court chez les sujets souffrant de DT que chez les sujets sans DT. Les auteurs suggèrent que la déposition de fer pourrait être à l'origine de ce phénomène. Toutefois, dans un étude

similaire, Buckley et al. (1995) n'ont pas pu mesurer de différence dans les valeurs de T2 en présence de DT.

Plusieurs études volumétriques par IRM ont aussi été effectuées afin de comparer les volumes des ganglions de la base, mais les résultats sont aussi discordants. Mion et al. (1991) ont rapporté que le volume du noyau caudé était plus petit chez les sujets atteints de DT comparativement aux sujets sans DT et aux témoins normaux. Ils ont postulé que ces changements pouvaient être liés à des affections antérieures au traitement par antipsychotiques, donc prédisposant le patient à la DT. Chez les patients schizophrènes n'ayant jamais été traités par antipsychotiques mais atteints de DT, McCreadie et al. (2002) ont mesuré une augmentation de volume du noyau lentiforme par rapport aux témoins normaux. Toutefois, dans une autre étude, aucune différence significative du volume des ganglions de la base n'a été mesurée entre les sujets avec et sans DT (Elkashef et al., 1994).

Finalement, très peu de rapports utilisant la SRM pour étudier la DT existent dans la littérature. Une étude de Ando et al. (2002) a rapporté que le rapport Cho/Cr était plus élevé dans le noyau lenticulaire gauche chez les sujets schizophrènes atteints de DT que chez les sujets n'en étant pas atteints, ces deux groupes montrant un rapport Cho/Cr plus élevé que les témoins normaux.

## Spectroscopie par résonance magnétique

La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (SRM) est une méthode non invasive d'étude de la biochimie et du métabolisme du cerveau (ou d'autres organes). Elle permet la quantification précise de plusieurs métabolites et est basée sur le même principe que l'IRM.

Le phénomène de résonance magnétique nucléaire a été observé pour la première fois en 1946 par Block et Purcell. Sa première application fut la spectroscopie *in vitro*, largement utilisée par les physiciens et les chimistes pour l'identification et l'étude structurale des petites molécules et des macromolécules.

Dans le sens général du terme, la résonance est un transfert d'énergie par un phénomène oscillatoire. Il est démontré qu'un proton (noyau de l'atome d'hydrogène) possède des propriétés magnétiques et angulaires 'spin' et se comporte comme une boussole dans un champ magnétique externe. En l'absence de champ magnétique externe, les protons d'un échantillon tissulaire sont orientés de façon aléatoire, donc, la résultante magnétique de l'échantillon est nulle. En présence d'un champ magnétique extérieur, les protons s'orientent selon la direction de ce dernier avec apparition d'un vecteur d'aimantation macroscopique qui est parallèle au vecteur du champ magnétique principal ( $B_0$ ) dans lequel l'échantillon se trouve. Les protons précessent autour de  $B_0$  avec une fréquence angulaire

$\omega_0$  donnée par l'équation de Larmor. Ceci fait apparaître une composante longitudinale (aimantation longitudinale).

Il n'est pas possible de mesurer directement le vecteur d'aimantation macroscopique à l'équilibre. Pour pouvoir le mesurer, il faut le faire basculer de sorte qu'il ne soit plus parallèle au plan du champ magnétique principal  $B_0$ . Pour ce faire, on utilise un deuxième champ magnétique perpendiculaire produit par une onde de radiofréquence (RF). Quand l'impulsion RF est appliquée et que sa fréquence angulaire est égale à la fréquence de Larmor spécifique aux protons dans le champ utilisé, on dit alors que les deux systèmes sont en résonance.

Dès la fin de l'excitation, le vecteur retourne à l'état d'équilibre par l'effet des processus de relaxation  $T_1$  et  $T_2$ , ce qui permet l'observation du phénomène de RMN. Lorsque les protons reviennent à leur état d'équilibre en perdant l'énergie acquise durant l'excitation (relaxation), un signal décroissant ayant une fréquence spécifique au noyau observé est enregistré. Ce signal est appelé signal de précession libre ou *free induction decay* (FID) (Figure 2).

Le signal FID est un signal dans le domaine temporel. Il est le résultat de la superposition de plusieurs signaux qui ont des fréquences différentes lorsque l'échantillon est composé de différents types de protons. La transformation de Fourier (TF) convertit ce signal du

domaine temporel au domaine fréquentiel constituant ainsi le spectre observable lors d'un examen de spectroscopie (Figure 3).

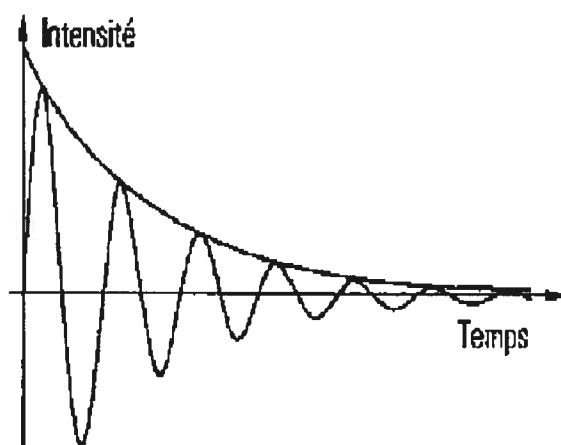


Figure 2. Signal de précession libre (FID) observé suite à une impulsion dans une expérience de résonance magnétique.

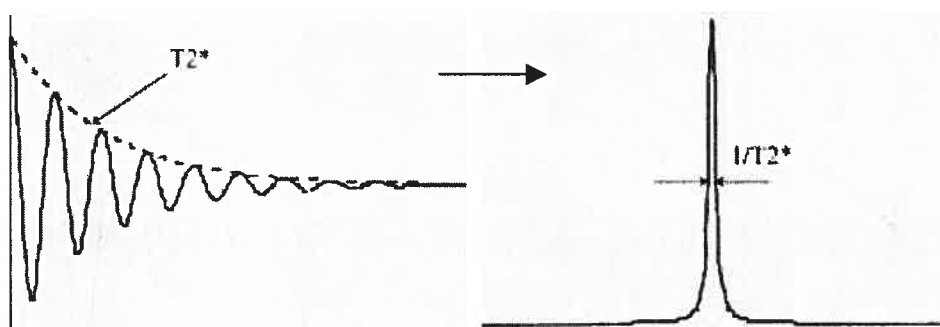


Figure 3. Transformation de Fourier (TF) d'un FID produisant un spectre. Cas d'un signal contenant une seule fréquence.

Si le signal contient plusieurs composantes, chacune ayant une fréquence de résonance et des temps de relaxation différents de l'autre, le spectre obtenu après transformation de Fourier montre plusieurs pics (Figure 4). La position de chaque pic dépend de l'environnement chimique autour du noyau qui influence sa fréquence de Larmor. L'échelle utilisée en SRM est dite échelle de déplacement chimique. Étant en relation directe avec le champ magnétique  $B_0$ , l'expression du déplacement chimique a été standardisée. Donc une nouvelle unité a été créée, la partie par million (ppm) de la fréquence exprimée en Hertz. Ainsi les valeurs obtenues sont indépendantes du champ magnétique utilisé. Les déplacements chimiques sont exprimés par rapport à la fréquence de résonance d'une substance de référence, le tétraméthylsilane (TMS) dont le déplacement chimique est 0 ppm. L'amplitude et la largeur de raie de chaque pic dépend des propriétés de l'échantillon (quantité, état physique, relaxation, etc.) de même que des conditions d'acquisition du spectre (Salibi et Brown, 1998).

La SRM permet de visualiser des signaux de molécules (métabolites) dont le déplacement chimique permet de connaître la nature. Comme les signaux des métabolites sont faibles par rapport au signal très intense de l'eau, une suppression du signal de l'eau doit être effectuée. Ainsi, des informations sur la composition chimique des tissus sont obtenues. Les métabolites principaux détectés par SRM du proton dans le cerveau sont : *N*-acétyl aspartate (NAA), créatine/phosphocréatine (Cr), choline et dérivés (Cho), *myo*-inositol (mI), glutamate (Glu), glutamine (Gln), glucose (Glc), lactate (Lac) et acide  $\gamma$ -

aminobutyrique (GABA). Le Tableau 1 présente un résumé des métabolites observables en SRM, de leur rôle biologique et de leur déplacement chimique. La Figure 4 présente un exemple de spectre du cerveau. L'intensité des signaux des différents métabolites est affectée par les maladies cérébrales mais des différences existent également en fonction de l'âge et de la région du cerveau.

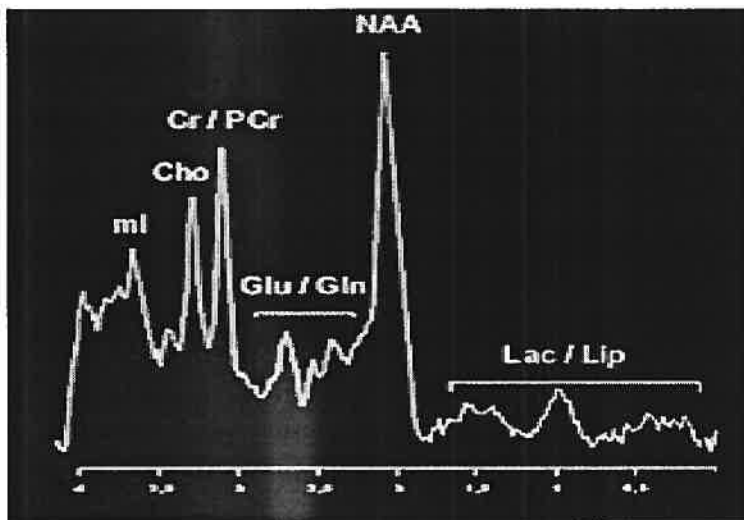


Figure 4. Spectre de résonance magnétique du  $^1\text{H}$  dans une région du cerveau.



Tableau 1. Principaux métabolites cérébraux observables par SRM du  $^1\text{H}$ 

Métabolite	Abréviation	Déplacement Chimique (ppm)	Rôle biologique
N-Acétylaspartate	NAA	2,02	Marqueur neuronal. D'autres composés avec groupes N-acétyl contribuent au signal (NAAG).
Créatine/ Phosphocréatine	Cr	3,03	Source de phosphate pour convertir ADP en ATP
Choline	Cho	3,22	Somme des signaux de tous les dérivés de la choline dont le neurotransmetteur acétylcholine, les dérivés de la phosphatidylcholine membranaire et la bétaine
<i>myo</i> -Inositol	mI	3,6	Marqueur glial
Glutamate	Glu	2,2 à 2,4	Neurotransmetteur d'excitation
Lactate	Lac	1,33	Produit final de la glycolyse anaérobie
Acide $\gamma$ -aminobutyrique	GABA	3,00	Neurotransmetteur

## Correction des erreurs dues aux mouvements

Lors de l'acquisition de spectres SRM des erreurs dues aux mouvements (EDM) sont inhérentes, particulièrement chez les patients atteints des maladies hypercinétiques, telles que la DT, la maladie de Huntington (MH) ou chez les patients non coopératifs. Les EDM peuvent augmenter l'étendue des valeurs de métabolites mesurés diminuant la précision de la mesure au point d'effacer la différence détectable (en NAA/Cr par exemple) entre les patients et les contrôles sains. De multiples études ont déjà démontré une différence significative entre les valeurs de NAA/Cr chez les patients atteints de la MH et celles des sujets sains (van Dellen et al., 2000).

Afin de trouver une solution à ce problème, nous avons effectué l'étude suivante. Nos sujets ont été choisis parmi des patients atteints de MH avec chorée significative. Quinze sujets atteints de la MH [30-62 (moyenne 43,9) ans; scores selon l'échelle uniforme de mesure de la maladie de Huntington (*unified Huntington's disease rating scale* : UHDRS) : 141-345 (moyenne 225)] et 12 témoins normaux appariés pour l'âge et le sexe ont subi un examen de SRM de leur striatum (séquence PRESS (*point-resolved spectroscopy*), TR = 1500 ms, TE = 30 ms, taille du voxel = 2 x 2 x 2 ml, 128 acquisitions) sur l'appareil GE 1,5 T. Les données de SRM ont été analysées à l'aide du logiciel LCMoDel, qui calcule un paramètre de la qualité d'ajustement (*goodness of fit parameter*: %SD): (%SD = 100 x déviation standard / moyenne) pour chacun des métabolites (Provencher, 1993). Un test de t

a été utilisé avant et après l'ajustement pour EDM (i.e. chaque valeur de métabolite divisée par son %SD correspondant). Une différence entre les deux groupes, non-significative avant l'ajustement pour %SD ( $P = 0,1$ ) a été jugée significative après l'ajustement ( $P = 0,001$ ) (Figure 5).

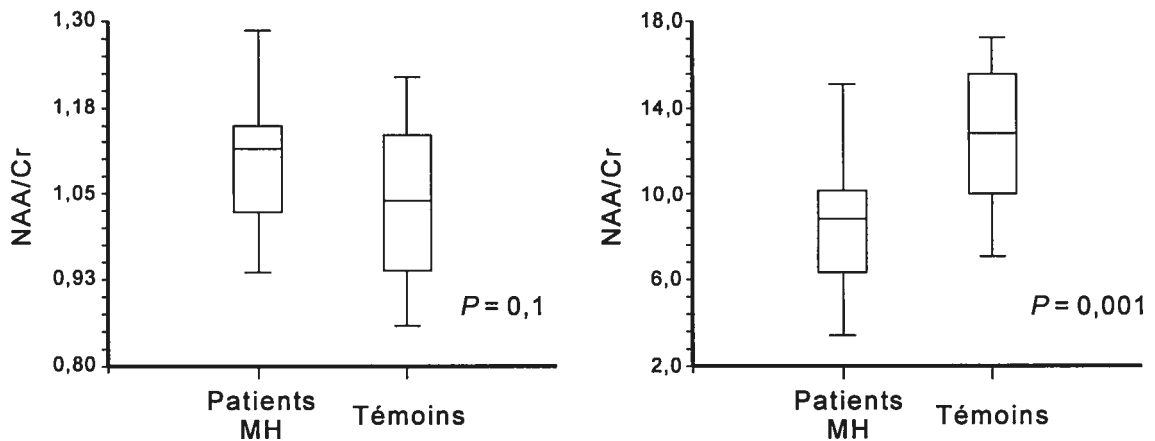


Figure 5. Différence non significative (gauche) du rapport NAA/Cr dans le striatum entre 15 patients hypercinétiques avec maladie de Huntington (MH) et 12 sujets témoins étudiés par spectroscopie par résonance magnétique, apparaissant significative après ajustement pour les erreurs dues aux mouvements (droite).

La correction EDM par la pondération par la valeur du paramètre de la qualité d'ajustement améliore la sensibilité d'analyse des spectres de SRM, notamment chez les patients atteints de maladies hypercinétiques ou chez les patients non coopératifs.

Cette étude préliminaire a été présentée au 23ème Congrès international de radiologie de la Société internationale de radiologie (Montréal, 2004).

## **Imagerie pondérée par diffusion**

Dans un milieu liquide, les molécules d'eau sont constamment agitées par un mouvement brownien aléatoire. Un coefficient de diffusion caractérise ces mouvements aléatoires. Il est élevé dans l'eau libre et réduit dans les tissus, en raison de l'existence de compartiments et d'obstacles aux mouvements des molécules.

L'imagerie pondérée par diffusion est basée sur un principe physique : quand les molécules d'eau (ou les protons d'hydrogène) sont placées dans un intense gradient de champ magnétique, le mouvement translationnel des molécules provoque un changement de phase des protons. Ce déphasage est responsable d'une perte de signal par rapport à celui des zones où les molécules ont un mouvement réduit (Stejskal et Tanner, 1965). Le signal des tissus est enregistré après émission d'une impulsion de radiofréquence de  $180^\circ$  classiquement utilisée dans les séquences d'échos de spins, mais avant et après cette impulsion sont appliqués deux gradients intenses et identiques de façon symétrique (Figure 6). D'une part, les gradients provoquent un déphasage des spins mobiles alors que d'autre part, les spins immobiles déphasés par le premier gradient sont rephasés par le second gradient. L'atténuation du signal après application d'un gradient de diffusion est directement reliée au coefficient de diffusion par une fonction logarithmique et l'image est le témoin des mouvements moléculaires. Le tissu où le coefficient de diffusion est le plus réduit apparaît avec un signal intense.

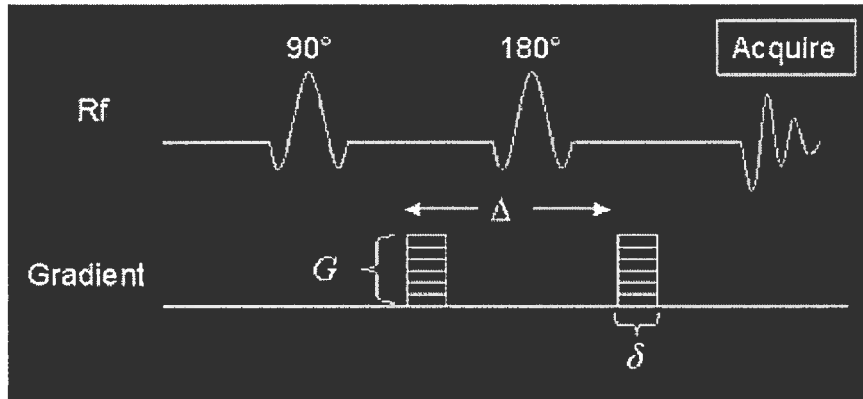


Figure 6. Séquence d'impulsions utilisée en imagerie pondérée par diffusion.

Le coefficient de diffusion apparent (CDA) est un indicateur de la diffusivité moyenne; les valeurs de CDA élevées se rencontrent dans les zones peu denses (Le Bihan et al., 1986). Lorsque deux séquences d'échos de spins sont acquises selon les mêmes paramètres, avec des facteurs de gradients  $b_0$  et  $b_1$  et que les intensités des signaux  $S_0$  et  $S_1$  sont enregistrées, le coefficient de diffusion apparent (CDA) est défini par une relation logarithmique simple entre ces quatre termes (équation de Stejskal-Tanner) :

$$\text{CDA} = - (1/b) \ln (S_{1000}/S_0)$$

$S_0$  et  $S_{1000}$  sont l'intensité du signal dans la région d'intérêt avec le facteur  $b = 0$  et  $b = 1000$   $\text{s}/\text{mm}^2$ , respectivement.

La valeur du CDA est exprimée en  $\text{mm}^2/\text{s}$ . Ce coefficient est une constante physique, indépendante du type d'imageur, du champ magnétique de l'imageur et des séquences d'impulsions utilisées (Cosnard et al., 1999). Il a été démontré que le CDA est affecté lorsque la texture du tissu est modifiée, spécialement dans les lésions focales.

## **Hypothèses de recherche**

Les connaissances actuelles nous permettent de postuler que des affections organiques multifactorielles du cerveau, comme par exemple la microangiopathie, peuvent être à l'origine ou au moins être associées au risque de dyskinésie médicamenteuse. L'imagerie pondérée par diffusion a une bonne sensibilité pour diverses affections organiques. Afin de pouvoir éventuellement développer une méthodologie d'évaluation des risques de dyskinésie médicamenteuse, l'évaluation de la capacité de quantifier les changements morphologiques au niveau du cerveau est essentielle. Donc, nous émettons l'hypothèse que le coefficient de diffusion apparent (CDA) sera un moyen efficace de quantification des affections organiques non spécifiques du cerveau comme celles qui prédisposent à la dyskinésie.

La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (SRM) est une méthode non invasive d'étude de la biochimie et du métabolisme du cerveau. Elle permet la quantification précise des métabolites et est basée sur le même principe que l'IRM. L'intensité des signaux des différents métabolites est affectée par les maladies cérébrales. Nous postulons donc que des

changements dans les niveaux des métabolites cérébraux seront observés et montreront des corrélations avec le risque de dyskinésie médicamenteuse.

## Article 1

### **Antidepressant-induced Tardive Dyskinesia: Report of Five Cases Studied by Diffusion-weighted MRI**

N. Ouatik<sup>1</sup>, Y. Kuznetsov<sup>2</sup>, Y. Boulanger<sup>2</sup> and P.J. Blanchet<sup>1,3</sup>

Department of Stomatology, Faculty of Dental Medicine, University of Montreal<sup>1</sup>;  
Department of Radiology<sup>2</sup> and Neurology<sup>3</sup>, University of Montreal Hospital Centre  
(CHUM), Montreal (QC)



## **Abstract**

Antidepressant medications rarely induce tardive dyskinesia (TD). In 33 cases previously reported in the literature, 73% were females and 61% were  $\geq 60$  years of age and the latency of onset of TD following drug initiation was within 4 years in all cases. We describe 5 patients with affective disorders never exposed or with remote exposure to dopamine receptor blocking agents. All were women with a mean age at the time of TD induction of  $63 \pm 10$  years (range 50-78). The latency of onset following drug initiation was variable. Three cases displayed additional features including akathisia and choreiform limb movements. A quantitative neuroimaging study was conducted in our 5 TD subjects and 12 age-matched controls in an attempt to correlate antidepressant-induced TD with basal ganglia apparent diffusion coefficient (ADC) patterns. These preliminary data suggest that ADC values are significantly different between antidepressant-induced TD cases relative and antidepressant-treated normal controls and that it could constitute an early marker of the disease.

**Key words:** tardive dyskinesia; tardive dystonia; antidepressants; elderly; MRI

## Introduction

Antidepressant drug therapy has been associated with the development of early extrapyramidal adverse effects including akathisia, dystonia, dyskinesia, bruxism, parkinsonism, tremor, myoclonus, and other mixed disorders.<sup>1-5</sup> Late-onset (tardive) dyskinesia (TD) constitutes a rare and less familiar complication. The annual incidence is unclear and estimated at approximately 1-2 cases per 1000 patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs).<sup>4</sup> In a review of 30 cases of tricyclic antidepressant (TCA)-induced extrapyramidal effects, only 3 TD cases were identified.<sup>2</sup> Two additional reviews on SSRI<sup>1,5</sup> each documented less than 10 reports of TD-like states and manufacturers of SSRIs had provided a total of 120 cases by the end of 1996.<sup>1</sup> Several misleading factors may preclude a correct estimate of the problem. For instance, some individuals have been recently exposed to antipsychotic drugs or to a series of antidepressants consecutively, making the causative role of a single offending agent and latency of onset of TD more difficult to establish. Underreporting is also likely to occur, especially in mild cases.

Although the incidence of antidepressant-induced TD is low, the risk may still entail important clinical consequences and certain categories of individuals may be particularly vulnerable. In one study, TD developed in 6% of geriatric patients taking antidepressants,<sup>6</sup> suggesting that aging is a risk factor for the condition but to a much lesser extent than in

classical antipsychotic drug-induced TD, which affects over one-third of treated subjects in that population.<sup>7-8</sup> To date, no reliable methods of predictive value are available to identify subjects susceptible of developing TD. The development of such a method would be greatly advantageous both for the patient and clinician. A significant body of research has focused on the identification of prognostic factors for the induction of TD. Numerous reports have suggested an association between TD and patient age, duration of antipsychotic drug exposure, substance abuse, basal ganglia volume, and brain damage.<sup>9-15</sup> Some authors reported the presence of quantitative neuroimaging correlates of TD, although at present, no general agreement has been reached on this point.<sup>16-18</sup> Most of these reports concerned antipsychotic medications and predictive risk factors have not been properly evaluated in antidepressant-induced TD.

In the present study, we report 5 women who developed antidepressant-induced TD while on antidepressants and compare their clinical profile to similar cases published in the literature. We also attempted to correlate diffusion-weighted magnetic resonance imaging and clinical data (i.e. patients' age) with TD development in antidepressant-induced TD. We consider this to be the first step towards developing a comprehensive mathematical model capable of predicting the risk of developing TD following exposure to the medications known to be associated with this incapacitating complication. A better understanding of the contributing factors to antidepressant-induced TD could provide leads about pathogenesis and possibly prophylaxis.

## **Methods**

### **Literature search**

The MEDLINE database was searched using the keywords tardive dyskinesia, tardive dystonia, antidepressant, tricyclic antidepressant (TCA), selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) and monoamine oxidase inhibitor (MAOI). References from selected articles were also reviewed. Only cases that met the DSM-IV criteria for TD,<sup>21</sup> requiring a drug exposure of at least 3 months for those under age 60 and at least 1 month for older individuals, were analysed. Cases reporting pure akathisia, or acute or subacute dyskinetic manifestations, were excluded, as well as those cases with current or past exposure to dopamine receptor blocking agents.

### **Case reports**

#### **Case 1**

This 67 year-old retired teacher was first seen in 2001 for orofacial dystonia. Her past history was significant for essential hypertension, osteoarthritis and a chronic anxiety disorder. She had a long smoking history. Her maintenance drug regimen included fosinopril, felodipine, celecoxib, codein, alprazolam 0.25 mg qid and hormonal replacement therapy. Her mother apparently had a parkinsonian syndrome. Starting in 1998, she was treated with sertraline 50 mg daily for one year, switched to nefazodone 200

mg bid for a period of 9 months until June 2000. At that period of time at age 64, following recent multiple extractions that made her edentulous and treatment with paroxetine 20 mg daily for one month, she first noted severe involuntary abnormal movements of the facial muscles, mainly located in the oral and periocular regions. She also described symptoms reminiscent of akathisia. Her symptoms continued unabated when paroxetine was replaced by nefazodone 200 mg ½ tablet bid and amitriptyline 50 mg at bedtime. She could no longer read or drive. Her dentures could not stay in place. On examination, she showed blepharospasm with continuous dystonic spasms of the frontalis, lateral and closing jaw movements, pursing and inverting lip movements, and choreiform movements of her toes. Her tongue was unaffected. The Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS23) score was 22 points. Her neurological examination was otherwise normal and revealed no evidence of trigeminal nerve impairment. Treatment with clonazepam 0.5 mg tid, olanzapine 5 mg, haloperidol 0.5 mg tid and tetrabenazine 25 mg tid was unsuccessful. Clozapine provided partial relief but was not well tolerated. Botulinum toxin injections improved her blepharospasm. Propranolol seemed to control the akathisia.

## **Case 2**

This 53 year-old nurse was first seen in 2000. Her past history included an anxiety disorder with chronic fatigue. She smoked for 12 years to quit in 1980 and her father had a stroke late in life. She underwent oral and maxillofacial surgery for malocclusion in 1987. She used trimipramine 75 mg at bedtime along with oxazepam 15 mg since 1986. In 1996, the

dose of trimipramine was increased to 150 mg daily for several months to treat an episode of major depression. In April 1999 major depression recurred and numerous medications were tried over 4 months. She was switched from trimipramine to conventional doses of venlafaxine to bupropion to nefazodone, all for one month each and with no significant benefit. Paroxetine 10 mg daily was then initiated in July 1999 and quickly increased to 20 mg daily. Other medications at the time included oxazepam, zopiclone, clonazepam and flurazepam prn. By September 1999 at age 50, she noticed the onset of continuous, severe, uncontrollable tongue rolling inside her mouth and disfiguring grimaces. The movements did not resolve upon paroxetine withdrawal to resume trimipramine. She stopped working in January 2000. In July 2000, she ruptured her lingual frenum with secondary hæmatoma requiring emergency room assessment. There was no report of previous extrapyramidal side effects in her records. On examination, she displayed typical Meige syndrome with spontaneous jaw opening spasms, facial grimacing, tongue rolling and protrusions, and contractions of the frontalis associated with blepharospasm. The AIMS score was 24 points. Her neurological examination was otherwise unremarkable. Her dystonia was painful and drug-resistant. Trials of clozapine, ethopropazine, trihexyphenidyl, tetrabenazine, clonidine, baclofen and mexiletine were unsuccessful or produced adverse events. Botulinum toxin injections in the orbicularis oculi and external pterygoid muscles reduced her blepharospasm and involuntary jaw opening but troublesome tongue movements were still present. She has been unable to return to work.

### **Case 3**

This healthy retired 62 year-old nurse has been treated for hypothyroidism and vitamin B<sub>12</sub> deficiency. She described herself as anxious with had a fluctuating dysthymic disorder throughout her life. No risk factors for atherosclerotic vascular disease were identified. Starting at age 57 in 1997, she was prescribed paroxetine in monotherapy first at a dosage of 10 mg daily, then increased to 20 mg daily in the last 3 years. Subsequently, her family members noticed that she was grimacing. The patient was unaware of the presence of the facial movements. From then on, she became more self-conscious and occasionally noticed that she involuntarily kept her right index finger extended “as a habit”. The abnormal movements would become more noticeable whenever she would feel tense and nervous and caused some degree of social embarrassment. On examination, she showed repetitive, brief, mild, stereotyped tic-like pouting and retraction movements of her lips with various facial expressions also involving the upper face musculature, along with choreiform movements of the right hand. No abnormal movements were apparent at complete rest. Her AIMS score was 6 points. Her neurological examination was normal except for areflexia in her lower extremities. She refused palliative treatment or medication adjustment.

### **Case 4**

This 80 year-old woman has had essential hypertension since she was in her forties which proved difficult to control, requiring maintenance on a polypharmacy for at least ten years. Recently, she was taking diltiazem-CD, triamterene/hydrochlorothiazide and irbesartan.

She has been on long-term anticoagulation therapy since 1995 for recurrent deep vein thrombosis. Glyburide was added in the last few months for newly diagnosed diabetes. Her mother died of a stroke. She was treated for the first time at age 78 for depression with paroxetine 20 mg daily. The dosage was kept constant for two years. At some point in time, family members noticed that she was grimacing. The patient was unaware of the presence of the facial movements. On examination, she was overweight and showed repetitive, brief, mild stereotyped tic-like movements of her lips with pouting and various facial expressions involving the cheeks and upper face musculature. Her AIMS score was 5 points. At complete rest, no abnormal movements were apparent. They were fairly continuous when she was engaged in any activity. Her neurological examination was otherwise normal. No palliative treatment or medication adjustment was proposed.

### **Case 5**

This 62 year-old edentulous woman had a longstanding smoking habit, a history of glucose intolerance, hypertension, lipid disorder, and chronic anxiety with an adjustment disorder. At age 48, she became depressed and her obsessions worsened with almost a delusional content, and she was admitted to the hospital. An antipsychotic drug was added for an unknown period of time and then stopped. She remained stable on a combination of doxepin and clonazepam without any further antipsychotic drug trial. More recently, her drug treatment included a diuretic pill, fenofibrate, aspirin, along with doxepin and clonazepam at the same doses. In January 2006, she stopped taking doxepin. Shortly after,



she developed marked dyskinesias of her tongue and face interfering with food intake. On examination, she showed continuous, severe bucco-linguo-facial dyskinesias scoring 29 points on the AIMS. Her neurological examination was otherwise unremarkable. She dramatically improved on tetrabenazine 25 mg twice daily but showed some parkinsonian features as a result.

### **Control subjects**

Twelve volunteers in the same age group as the TD cases and under antidepressant medication were recruited as control subjects.

### **MRI acquisition**

MRI experiments were performed on a 1.5-T Signa whole body imager manufactured by General Electric (Fremont, CA) using the GE proton head coil probe. After acquisition of scout images, diffusion-weighted images were obtained using the DIFFUSION protocol in GE's functional imaging package. Images were recorded using echo-planar imaging with the following acquisition parameters: TR = 10000 ms; TE = 95ms; 160 x 256 matrix; field of view, 36 x 36 cm<sup>2</sup>; slice thickness, 3 mm with 1 mm gap; diffusion gradient factors  $b = 0$  and 1000 s/mm<sup>2</sup>; total acquisition time, 20 s.

### **MRI post-processing**

Post-processing of the MRI data was performed using ImageJ 1.28u software package (Wayne Rasband, National Institutes of Health, USA). The apparent diffusion coefficient (ADC) was estimated mathematically in the basal ganglia on an MRI slice 4 mm above the anterior commissure (Fig. 1A) using the Stejskal-Tanner equation:  $ADC = -\ln (SI_{1000} / SI_0)/1000$ , where  $SI_{1000}$  is the signal intensity with the field gradients on ( $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ ) and  $SI_0$  is the signal intensity with the field gradients off ( $b = 0$ ). Figure 1 presents an example of the ROI selection.

### **Statistical analysis**

A two-sample t-test was performed in order to determine if ADC values were significantly different between the TD cases and control subjects. The data normality assumption was tested using Shapiro-Wilk W, Anderson-Darling, Martinez-Iglewicz, Kolmogorov-Smirnov, and D'Agostino skewness, kurtosis and omnibus tests. A multinomial logistic regression was used to ascertain whether or not ADC differences remained significant after adjustment for the age of patients. Statistical analyses were performed using the NCSS 2001 software (Hintze, H.J.L. 2001. NCSS Software, Kaysville, Utah, USA).

## Results

### Literature search

Seventy-one cases of antidepressant-induced dyskinesias were found in the English literature, and 33 of those met the DSM-IV criteria for TD. The other cases were rejected because of a short antidepressant drug exposure (19 cases), or documented previous or concomitant exposure to dopamine receptor-blocking agents (19 cases). Among the 33 cases listed in Table 1, 24 (72.7%) were females. Two cases (6.1%) were under age 30, 11 cases (33.3%) were between age 30-59, and 20 cases (60.6%) were  $\geq 60$  years of age. The mean age for the group was  $58.6 \pm 15.9$  years (median 64 years). The offensive drug was a tricyclic antidepressant (TCA) in 52% of cases, an SSRI in 36%, a monoaminocidase inhibitor (MAOI) (tranylcypromine) in 6%, and a 5-hydroxytryptophane (5-HT<sub>2A</sub>) blocker/SRI (trazodone) in 6%. The delay of TD onset following drug initiation occurred within 4 years in all cases, for a mean of  $16.3 \pm 13.4$  months (median 12 months). The dyskinetic movements persisted unchanged in 10 cases.

### MRI results

The data are summarized in Table 2 and Figure 2. Considering the subjects' age on the day of their MRI exams, mean age was 65.2 years (range 53-80) for the patient group and 64.7 years (range 60-76) for the control group. The mean ADC value was significantly higher in the group of TD patients ( $0.870 \text{ mm}^2/\text{s}$ ) compared to control subjects ( $0.763 \text{ mm}^2/\text{s}$ ) using a t test analysis ( $T = -2.2$ ,  $P < 0.05$ ). The data distribution was not significantly different from

normality. The ADC remained a significant predictor in the multinomial logistic regression after adjustment for the patients' age (Chi Square = 5.9,  $df = 1$ ,  $P = 0.02$ ), the latter was not significant, however, (Chi Square = 1.5,  $df = 1$ ,  $P = 0.2$ ).

## Discussion

Several clinical features need to be raised about our antidepressant-induced TD cases. All 5 cases were women and 4 of them were more than 60 years of age (mean age =  $63 \pm 10$  years) by the time TD became apparent. A single antidepressant was ever used in cases 3, 4 and 5, cases 1 and 2 used several consecutive antidepressants with paroxetine last in series. Few cases of persisting movement disorders have been linked to buspirone use.<sup>24</sup> No dopamine D2 receptor blocker was currently used by case 5 had a remote short exposure to an antipsychotic drug 14 years prior to TD development. The AIMS scores were variable (22-29 points). The movement disorder showed persistence over time in all our cases, but antidepressant withdrawal was achieved in case 5 only. Although the mechanisms conducive to TD may differ between antidepressants and antipsychotics, antidepressant-induced TD has shown persistence in 10 other cases (Table 1). The patient awareness of the presence of TD was dependent on the type and intensity of the abnormal movements and only the patients with stereotypies were unaware of the abnormal movements. Three cases (1, 4, 5) had a longstanding history of essential hypertension. No abnormal findings were revealed on neurological examination in any case.

It seems highly probable that the dyskinetic movements were triggered by the chronic use of antidepressants and not idiopathic in nature, with one possible exception in case 2 who presented with cranial dystonia at a younger age than the other subjects. In spite of recent multiple dental extractions, peripherally-induced oromandibular dystonia<sup>25-26</sup> was not felt to be responsible for the complex movements observed in case 1, in view of her coexisting akathisia and choreiform toe movements. The movement disorders were otherwise reminiscent of those induced by typical antipsychotic drugs. Different types of orofacial movements were observed and the main subtype was dystonic in cases 1 and 2, choreiform in case 3, and stereotyped (tic-like) in cases 3 and 4, and choreiform in case 5. In two cases, these movements were associated with tardive akathisia and choreiform bilateral toe movements (case 1), or right hand movements (case 3) movements. The onset of TD occurred within 4 years in four subjects if one excludes the protracted and well tolerated trimipramine treatment stopped 6 months prior to TD induction in case 2. This latency of induction is in accordance with the experience of the 33 cases reported previously (Table 1). The calculated mean latency of  $16.3 \pm 13.4$  months in those cases also suggests more than a casual link between the dyskinetic movements and the drugs administered.

We attempted to delineate a risk profile associated with antidepressant-induced TD. Among the 38 cases available (33 listed in Table 1 and ours), 76% were females. This female predominance may reflect a particular vulnerability, merely the prevalence of affective disorders or of a higher cumulative exposure to antidepressants in this population.

Patient age is well recognized as a significant risk factor for TD induction during treatment with antipsychotic drugs.<sup>12-15</sup> In the 33 cases selected (Table 1), 63% were more than 60 years old at the time of TD induction. Age was not a significant predictor in our sample. This is primarily due to the study design as the control group was chosen to match the study group. Our findings in the control group were not in agreement with other reports of age-related ADC augmentation changes in the general population (Spearman (rank-correlation coefficient)  $r = 0.04$ ).<sup>27-28</sup> This is most likely attributable to the relatively narrow age range of the control group (16 years). Indeed, a high correlation between subjects' age and ADC [Spearman (rank-correlation coefficient)  $r = 0.7$ ] was found in our patient group, where the age range was wider (27 years). The TD subjects had more extensive brain changes causing increased ADC values.

To date, there have been few attempts to correlate quantitative neuroimaging with TD. To our knowledge, no studies have correlated diffusion-weighted MRI results to antidepressant-induced TD characteristics. In patients with antipsychotic drug-induced TD, elevated T2 signal intensity in the basal ganglia has been documented with shortened left caudate T2 relaxation times compared to control subjects,<sup>17</sup> but more recent studies failed to reproduce these findings.<sup>18</sup> Although the extent of the subcortical brain changes related to aging differed in patients with and without antidepressant-induced TD, a definite cause and effect relationship is not firmly established. The exact neuropathological nature of the relative increase in individual patients' basal ganglia ADC is unknown. Previous studies

have indicated that an increase in ADC is a relatively nonspecific occurrence and can result from several types of histopathological changes, including microcystic encephalomalacia, enlarged Virchow–Robin spaces and other conditions associated with white matter T2 hyperintensities.<sup>29</sup> Given the patient age and subcortical bilateral location of the changes, a microangiopathic or vasculitic etiology seems likely. Leaving age aside, the number of traditional risk factors associated with occlusive atherosclerotic vascular disease varied in our cases: none in case 3, one in case 2, two in cases 1 and 4, and four in case 5. Interestingly, one of the two cases of fluoxetine-induced dyskinesias in one report also showed basal ganglia lacunar infarcts.<sup>30</sup> Other reports suggest that subjects with underlying striatal anomalies are at a greater risk to develop drug-induced dyskinesias, including treatment with phenytoin.<sup>31</sup> Thus, basal ganglia lesions, including age-related microangiopathy, may provide a nonspecific substrate increasing the risk for drug-induced dyskinesias, but their functional implications in subcortico-frontal motor processing remain entirely obscure.

The clinical importance of predicting the risk of developing TD certainly warrants further studies. Amplification of the number of cases will help to come up with a specific risk prediction rule. Other clinical and neuroimaging predictors should be investigated (e.g. <sup>1</sup>H-MRSI features, high resolution volumetric data, etc.) and mathematical modeling approach may be useful (e.g. response surface regression, nearest neighbor classifier, neural networks, etc). It is still unclear whether or not ADC will be sufficiently specific to be used

in a prospective setting, which is of more clinical relevance, in a male patient population, or in antipsychotic drug-induced TD cases. Further efforts might eventually help elucidating a more specific anatomic pattern of neuroimaging changes in relation to TD, with the hope to further the understanding of the pathogenesis of this complication. Other efforts should also be pursued to identify subsets of patients more vulnerable to TD induction and persistence following antidepressant therapy as part of a preventive strategy. A functional deficiency in cytochrome CYP2D6 liver activity, known to be constitutive in approximately 5% of Caucasians, was held responsible for the development of tardive chorea in a 74 year-old woman who took the SSRI fluoxetine in monotherapy for 7 months (Table 1).<sup>32</sup> The resulting abnormal drug accumulation may have facilitated the “priming” of central pathogenic mechanisms in this case.

Many serotonin-enhancing antidepressants can induce dyskinesias (Table 1). Experimental data suggest that the serotonin input to midbrain dopamine neurons is mainly inhibitory,<sup>33</sup> and this functional antagonism may be compounded by any putative factor contributing to a reduction in nigrostriatal dopamine transmission including aging. Complex serotonin-dopamine interactions also modulate the expression of nerve growth factor-inducible B (NGF-IB),<sup>34</sup> an immediate-early transcription factor belonging to the large ligand-activated nuclear receptor family, known to be modulated by antipsychotic drugs in the rat forebrain<sup>35</sup> and perhaps implicated in the TD induction process. Unfortunately, data concerning the possible modulation of NGF-IB by chronic antidepressant therapy are



missing. Sensitization of sigma2 receptors in the red nucleus has been hypothesized to play a role in the dystonic-like responses observed in rats following chronic treatment with the SSRI drug fluvoxamine, but the effect was not shared by other SSRIs.<sup>36</sup> The potential of antidepressants to modulate N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor function, perhaps through an intraneuronal signal transduction mechanism known to be activated by antipsychotic drugs<sup>37</sup> or some other route, remains undetermined. Pre-existing lenticular lesions may enhance these subcortical functional changes or interfere with inhibitory mechanisms that can no longer compensate for the aberrant motor processing. SSRIs can also increase the excitability of cortical motor areas,<sup>38</sup> perhaps consecutive to striatopallidal alterations.

In conclusion, the case reports described and those reviewed suggest an association between TD and antidepressants. Our findings suggest that MR apparent diffusion coefficient values may be potentially used for risk assessment of antidepressant-induced TD. Further studies in this direction are warranted. Until then, caution should be used in treating subjects with basal ganglia damage with long-term antidepressant drugs.

## References

1. Leo RJ. Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1996;57:449-454.
2. Vandel P, Bonin B, Leveque E, Sechter D, Bizouard P. Tricyclic antidepressant-induced extrapyramidal side effects. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7:207-212.
3. Spigset O. Adverse reactions of selective serotonin reuptake inhibitors. Reports from a spontaneous reporting system. *Drug Saf* 1999;20:277-287.
4. Anonymous. Extrapyramidal effects of SSRI antidepressants. *Prescrire Int* 2001;10:118-119.
5. Gerber PE, Lynd LD. Selective serotonin-reuptake inhibitor-induced movement disorders. *Ann Pharmacother* 1998;32:692-698.
6. 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;7:243-246.
7. Jeste DV, Caligiuri MP, Paulsen JS, Heaton RK, Lacro JP, Harris MJ, Bailey A, Fell RL, McAdams LA. Risk of tardive dyskinesia in older patients: a longitudinal study of 266 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1985;52:756-765.
8. Yassa R, Nastase C, Dupont D, Thibeau M. Tardive dyskinesia in elderly psychiatric patients: a 5-year study. *Am J Psychiatry* 1992;149:1206-1211.

9. Pourcher, E., Baruch, P., Bouchard, R. H., et al. Neuroleptics associated tardive dyskinesias in young people with psychoses. *Br J Psychiatry* 1995;166:768-772.
10. Brown KW, White T, Wardlaw JM, Walker N, Foley D. Caudate nucleus morphology in tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry* 1996;169:631-636.
11. Bailey LG, Maxwell S, Brandabur MM. Substance abuse as a risk factor for tardive dyskinesia: a retrospective analysis of 1,027 patients. *Psychopharmacol Bull* 1997;33:177-181.
12. Kane JM, Smith JM. Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors, 1959 to 1979. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:473-481.
13. Kane JM, Woerner M, Lieberman J. Tardive dyskinesia: prevalence, incidence, and risk factors. *Psychopharmacol Suppl* 1985;2:72-78.
14. Sachdev PS. The current status of tardive dyskinesia. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34:355-369.
15. Wolf ME, DeWolfe AS, Mosnaim AD. Risk factors for tardive dyskinesia according to primary psychiatric diagnosis. *Hillside J Clin Psychiatry* 1987;9:3-11.
16. Besson JA, Corrigan FM, Cherryman GR, Smith FW. Nuclear magnetic resonance brain imaging in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1987;150:161-163.
17. Bartzokis G, Garber HJ, Marder SR, Olendorf WH. MRI in tardive dyskinesia: shortened left caudate T2. *Biol Psychiatry* 1990;28:1027-1036.
18. Buckley P, O'Callaghan E, Mulvany F, Larkin C, Stack JP, Redmond O, Ennis JT, Thompson P, Waddington JL. Basal ganglia T2 relaxation times in schizophrenia: a

- quantitative magnetic resonance imaging study in relation to tardive dyskinesia. *Psychiatry Res* 1995;61:95-102.
19. Stejskal E, Tanner J. Spin diffusion measurements: spin-echos in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 1965;42:288–292.
  20. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Revised: DSM-IV-TR*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
  21. Psychopharmacology Research Branch, National Institute of Mental Health. Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). In: Guy W, ed. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised*. US Dept Health, Education, and Welfare publication (ADM) 76-338. Rockville, MD: National Institute of Mental Health; 1976:534-537.
  22. Lewitt PA, Walters A, Hening W, McHale D. Persistent movement disorders induced by buspirone. *Mov Disord* 1993;8:331-334.
  23. Sankhla C, Lai EC, Jankovic J. Peripherally induced oromandibular dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:722-728.
  24. Schrag A, Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD. Atypical and typical cranial dystonia following dental procedures. *Mov Disord* 1999;14:492-496.
  25. Naganawa S, Sato K, Katagiri T, Mimura T, Ishigaki T. Regional ADC values of the normal brain: differences due to age, gender, and laterality. *Eur Radiol* 2003;13:6-11.

26. Nusbaum AO, Tang CY, Buchsbaum MS, Wei TC, Atlas SW. Regional and global changes in cerebral diffusion with normal aging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:136-142.
27. Sener RN. Diffusion MRI: apparent diffusion coefficient (ADC) values in the normal brain and a classification of brain disorders based on ADC values. *Comput Med Imaging Graph* 2001;25:299-326.
28. Bharucha KJ, Sethi KD. Complex movement disorders induced by fluoxetine. *Mov Disord* 1996;11:324-326.
29. Harrison MB, Lyons GR, Landow ER. Phenytoin and dyskinesias: a report of two cases and review of the literature. *Mov Disord* 1993;8:19-27.
30. Marchioni E, Perucca E, Soragna D, Bo P, Malaspina A, Ferrandi D, Albergati A, Savoldi F. Choreiform syndrome associated with fluoxetine treatment in a patient with deficient CYP2D6 activity. *Neurology* 1996;46:853.
31. Gervais J, Rouillard C. Dorsal raphe stimulation differentially modulates dopaminergic neurons in the ventral tegmental area and substantia nigra. *Synapse* 2000;35:281-291.
32. Gervais J, Soghomonian JJ, Richard D, Rouillard C. Dopamine and serotonin interactions in the modulation of the expression of the immediate-early transcription factor, nerve growth factor-inducible B, in the striatum. *Neuroscience* 1999;91:1045-1054.

33. Beaudry G, Langlois MC, Weppe I, Rouillard C, Levesque D. Contrasting patterns and cellular specificity of transcriptional regulation of the nuclear receptor nerve growth factor-inducible B by haloperidol and clozapine in the rat forebrain. *J Neurochem* 2000;75:1694-1702.
34. Faherty CJ, Harkin AJ, Leonard BE. The functional sensitisation of sigma receptors following chronic selective serotonin reuptake inhibitor treatment. *Eur J Pharmacol* 1998;346:15-21.
35. Leveque J-C, Macías W, Rajadhyaksha A, Carlson RR, Barczak A, Kang S, Li X-M, Coyle JT, Haganir RL, Heckers S, Konradi C. Intracellular modulation of NMDA receptor function by antipsychotic drugs. *J Neurosci* 2000;20:4011-4020.
36. Loubinoux I, Pariente J, Boulanouar K, Carel C, Manelfe C, Rascol O, Celsis P, Chollet F. A single dose of the serotonin neurotransmission agonist paroxetine enhances motor output: double-blind, placebo-controlled, fMRI study in healthy subjects. *NeuroImage* 2002;15:26-36.
37. Stanislav SW, Childs NL. Dystonia associated with sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:98-100.
38. Mauriello JA Jr, Carbonaro P, Dhillon S, Leone T, Franklin M. Drug-associated facial dyskinesias--a study of 238 patients. *J Neuroophthalmol* 1998;18:153-157.
39. Sandler NH. Tardive dyskinesia associated with fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 1996;57:91.

40. Dubovsky SL, Thomas M. Tardive dyskinesia associated with fluoxetine. *Psychiatr Serv* 1996;47:991-993.
41. Clayton AH. Antidepressant-induced tardive dyskinesia: review and case report. *Psychopharmacol Bull* 1995;31:259-264.
42. Coulter DM, Pillans PI. Fluoxetine and extrapyramidal side effects. *Am J Psychiatry* 1995;152:122-125.
43. Chong SA. Fluvoxamine and mandibular dystonia. *Can J Psychiatry* 1995;40:430-431.
44. Mander A, McCausland M, Workman B, Flamer H, Christophidis N. Fluoxetine induced dyskinesia. *Aust N Z J Psychiatry* 1994;28:328-330.
45. Arya DK, Szabadi E. Dyskinesia associated with fluvoxamine. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:365-366.
46. Fishbain DA, Dominguez M, Goldberg M, Olsen E, Rosomoff H. Dyskinesia associated with fluoxetine use. *Neuropsychiatr Neuropsychol Behav Neurol* 1992;5:97-100.
47. Gangat AE, Luiz HA, Kajee AH, Ibrahim NI, Simpson MA. Tricyclic-induced acute tardive dyskinesia. A case report. *S Afr Med J* 1987;71:729.
48. Huang CC. Persistent tardive dyskinesia associated with amoxapine therapy--two case reports. *Hillside J Clin Psychiatry* 1986;8:209-213.
49. Thornton JE, Stahl SM. Case report of tardive dyskinesia and parkinsonism associated with amoxapine therapy. *Am J Psychiatry* 1984;141:704-705.

50. Tao GK, Harada DT, Kootsikis ME, Gordon MN, Brinkman JH. Amoxapine-induced tardive dyskinesia. *Drug Intell Clin Pharm* 1985;19:548-549.
51. Sandyk R. Persistent akathisia associated with early dyskinesia. *Postgrad Med J* 1984;60:916.
52. Lapierre YD, Anderson K. Dyskinesia associated with amoxapine antidepressant therapy: a case report. *Am J Psychiatry* 1983;140:493-494.
53. Lesser I. Case report of withdrawal dyskinesia associated with amoxapine. *Am J Psychiatry* 1983;140:1358-1359.
54. Stancer HC. Tardive dyskinesia not associated with neuroleptics. *Am J Psychiatry* 1979;136:727.
55. Sedivec V, Valenova Z, Paceltova L. Persistent extrapyramidal oral dyskinesias following treatment with thymoleptics. *Act Nerv Super (Praha)* 1970;12:67-68.



**Table 1. Review of cases meeting criteria for antidepressant-induced tardive dyskinesia**

Age (y)	Sex	Antidepressant	Time to onset	Dose (mg/day)	Other medications (*current /**previous)	Dyskinesia subtype	Outcome	Ref
						Buccolingual dyskinesia and choreoathetotic movements of the limbs and body	Improvement	6
74	M	Doxepin	45 days	100	None			
64	M	Doxepin	34 days	100	None	Buccolingual dyskinesia	No change	6
						Moderate buccolingual movements, lip smacking, puckering. Facial grimacing	Improvement	6
75	F	Amoxapine	5 months	100	Yes			
						Jerks of palate/jaw, dystonia of jaw/neck, limb chorea	Regression after fluoxetine withdrawal	30
72	F	Fluoxetine	2 years	20	Doxepin 150 mg HS x 6 yrs			
						Generalized chorea	Regression after withdrawal	32
74	F	Fluoxetine	7 months	20	None			
						Lip dystonia	Improvement	39
24	M	Sertraline	6 months	50	Methylphenidate 10 mg/d,** amantadine 200 mg/d, dantrolene 50 mg/d			
		(Fluoxetine, Imipramine, Sertraline, Doxepin successively)				Facial dyskinesia, blepharospasm	No change	40
64	M		17 months	Unknown	None			
						Facial dyskinesia, blepharospasm	No change	40
67	F	Paroxetine	2 years	Unknown	None			
						Facial dyskinesia, blepharospasm	No change	40
47	F	Trazodone	3 years	Unknown	None			
						Facial dyskinesia, blepharospasm	Improvement	40
63	M	Trazodone	3 years	Unknown	Phenelzine			
						Orofacial tardive dyskinesia	No change	41
29	M	Fluoxetine	1.5 year	80	Clomipramine 250 mg/d**			
						Orofacial dyskinesia, fingers athetosis	No change	42
42	F	Fluoxetine	4 years	60	Nortriptyline,** desipramine**			
						Buccolingual dyskinesia	Improvement	42
45	F	Sertraline	12 months	150	None			
						Orofacial dyskinesia with mild choreic movements of the digits	No change	43
73	M	Clomipramine	7.5 months	175	None			
						Hemifacial dystonia	Improvement	44
					Carbamazepine 600 mg/d x 10 months; captopril 25 mg/d x 2 yrs; trimipramine 100 mg/d x 8 yrs; lithium			
67	F	Fluoxetine	10 months	20	750 mg/d x 8 yrs			
						Mandibular dystonia	Improvement	45
38	F	Fluvoxamine	4 months	100	Amitriptyline,**			

zopiclone 7.5 mg *								
88	F	Fluoxetine	35 days	20	None	Buccolingual dyskinesia	Improvement	46
					Dothiepin** 75 mg/day up to 150 mg/day x 15 months stopped before fluvoxamine initiation	Blepharospasm, orofacial dyskinesias, jaw closing dystonia	Improvement after withdrawal	47
38	F	Fluvoxamine	3 months	100				
77	F	Fluoxetine	5 weeks	10 up to 40	None	Buccolingual dyskinesia	Improvement	58
					Chronic exposure to nomifensine,** mianserin,** clomipramine,** diazepam**	Buccolingual dyskinesia and movements of the limbs		49
69	F	Amitriptyline	> 3 weeks	75			Improvement	
					Chlordiazepoxide **, Clorazepate 15 mg/day **, L-tryptophane 50 mg/day **			50
47	F	Amoxapine	3 years	150		Tardive dyskinesia	No change	
49	F	Amoxapine	8 months	300	None	Tardive dyskinesia	Improvement	51
67	M	Amoxapine	68 weeks	400	None	Tardive dyskinesia	Improvement	52
						Orofacial dyskinesia with akathisia	Improvement	53
33	F	Clomipramine	7 months	50 then 25	Unknown			
60	F	Amoxapine	6 months	250	None	Tardive dyskinesia	Improvement	54
							Withdrawal dyskinesia	55
63	F	Amoxapine	4 months	250	None	Tardive dyskinesia		
65	F	Tranlycypromine	3 years	40	Lithium*	Masticatory dyskinesia	No change	56
38	M	Tranlycypromine	2 years	30	Lithium*	Masticatory dyskinesia	No change	56
52	F	Amitriptyline	2-18 months	100-250	Unknown	Oral dyskinesia	Improvement	57
59	F	Amitriptyline	2-18 months	100-250	Unknown	Oral dyskinesia	Improvement	57
67	F	Amitriptyline	2-18 months	100-250	Unknown	Oral dyskinesia	Improvement	57
71	F	Imipramine	2-18 months	100-250	Unknown	Oral dyskinesia	Improvement	57
73	F	Imipramine	2-18 months	100-250	Unknown	Oral dyskinesia	Improvement	57

Table 2. Apparent diffusion coefficients for tardive dyskinesia (TD) patients and control subjects

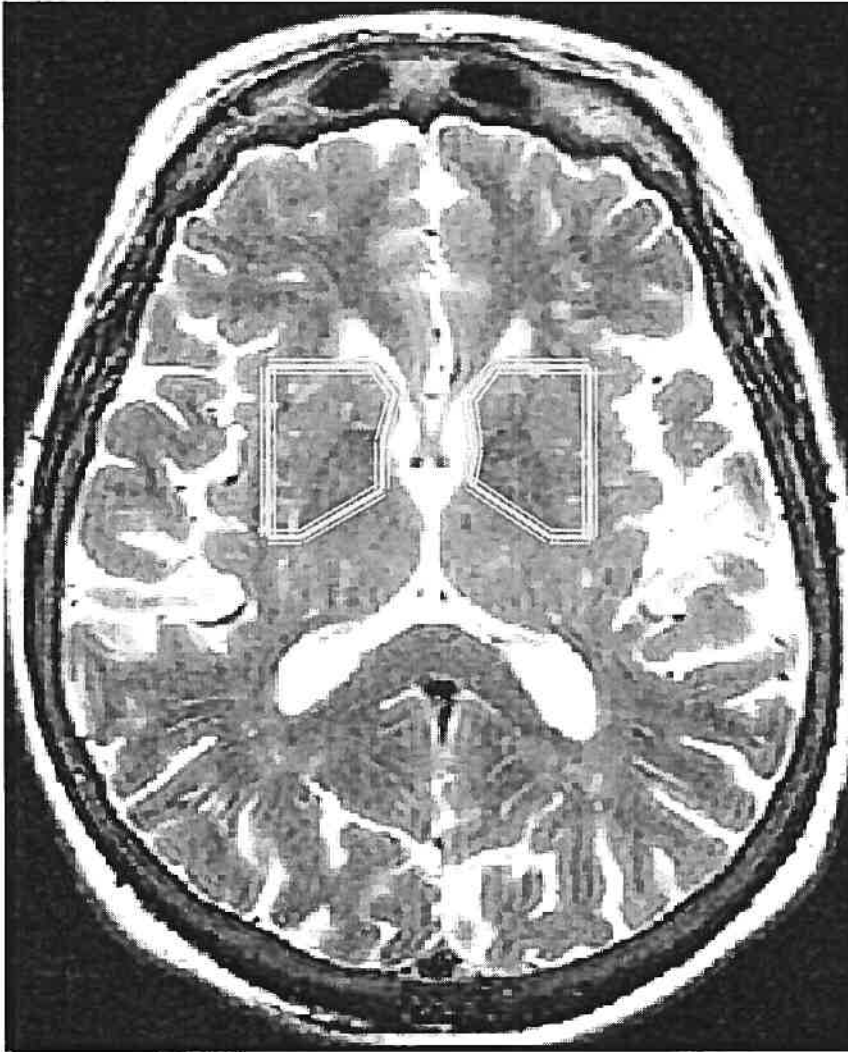
	Case no.	Age (y)	ADC ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)
TD patients	1	67	0.949
	2	53	0.800
	3	64	0.785
	4	80	1.044
	5	62	0.772
	Mean		65.2
<hr/>			
Controls	6	65	0.692
	7	62	0.772
	8	62	0.873
	9	64	0.836
	10	61	0.813
	11	66	0.722
	12	60	0.678
	13	68	0.613
	14	62	0.721
	15	64	0.758
	16	76	0.823
	17	67	0.852
	Mean	64.8	0.763

### **Figure legends**

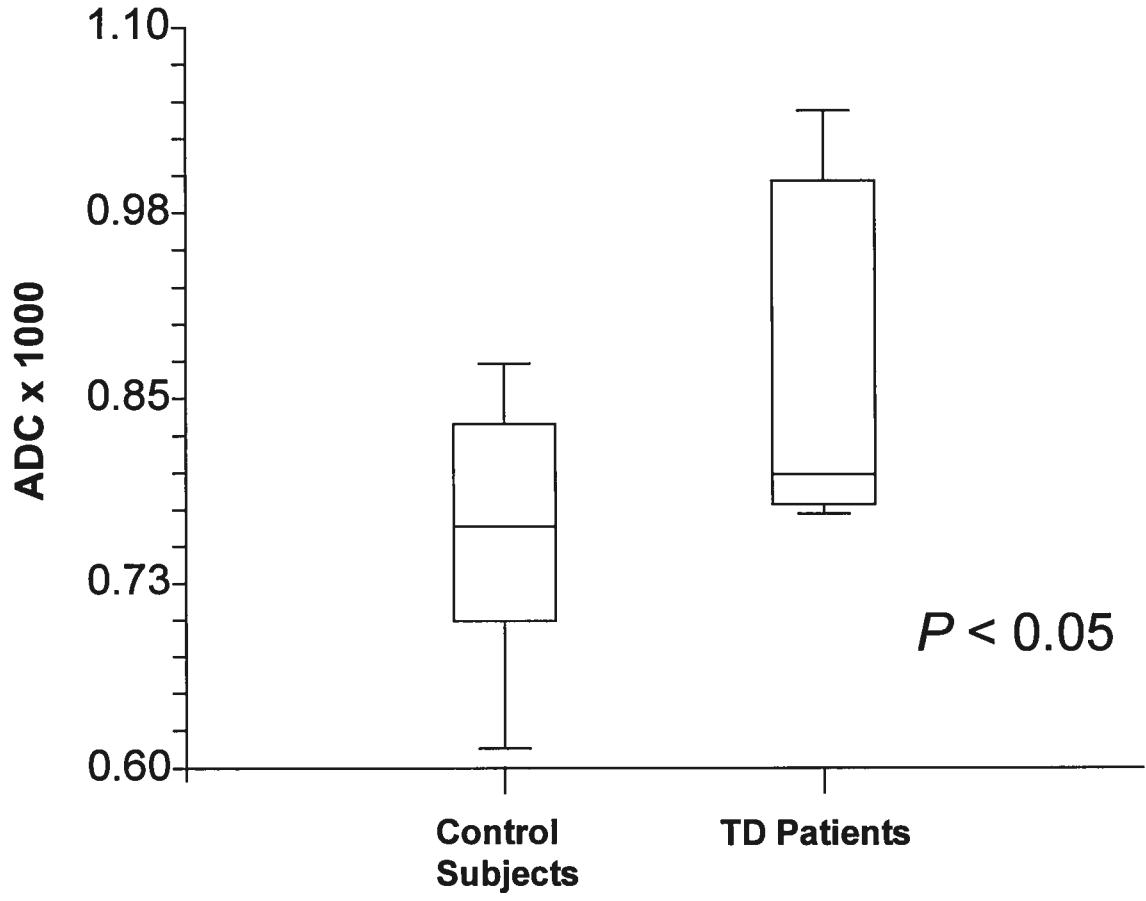
FIGURE 1. T2-weighted MR image of the brain showing the selection of the region of interest (ROI) for apparent diffusion coefficient (ADC) calculation at the level of 4 mm above the anterior commissure.

FIGURE 2. Comparison of apparent diffusion coefficient (ADC) values between the patients with tardive dyskinesia (n = 5; ADC = 0.87 (0.77-1.04)) and without tardive dyskinesia (n = 12; ADC = 0.76 (0.6-0.9)). A statistically significant difference was found between the two groups ( $p < 0.05$ ).

Figure 1



**Figure 2**



## Article 2

### Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study of Dyskinetic Patients

Yevgeniy Kuznetsov, MD,<sup>1</sup> Abdesslem Khiat, PhD,<sup>1</sup> Pierre J. Blanchet, MD, FRCP(C),  
PhD,<sup>2,3</sup> and Yvan Boulanger, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Département de radiologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM),*

*Canada*

<sup>2</sup>*Service de neurologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Canada*

<sup>3</sup>*Département de stomatologie, Faculté de médecine dentaire, Université de Montréal,*

*Canada*

## Abstract

Oral dyskinesias may occur spontaneously or be induced by medications such as antipsychotics and antidepressants. In this study, single voxel proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) was used to compare metabolite levels in the striatum for (1) patients with drug-induced tardive dyskinesia (TD), (2) patients with spontaneous oral dyskinesia (SOD), (3) antidepressant treated patients without TD and (4) control subjects. Statistically significant reductions in the choline/creatine (Cho/Cr) ratios were measured for the antidepressant treated patients with TD relative to those without TD and to control subjects. The Cho/Cr ratios were also lower in SOD patients relative to control subjects. The observed Cho/Cr reduction in dyskinetic patients suggests decreased membrane phosphatidylcholine turnover which provides free choline as precursor of molecules responsible for cellular signal transduction.

**Keywords:** tardive dyskinesia; spontaneous oral dyskinesia; tardive dystonia; antidepressants; magnetic resonance spectroscopy



## Introduction

Dyskinesias are abnormal, involuntary and uncontrollable movements of different types often affecting the oro-facial musculature. Tardive dyskinesia (TD) results from the long-term use of certain medications and is most common in elderly patients treated with neuroleptics.<sup>1-4</sup> For patients older than 55 years, a prevalence of more than 50% was reported following three years of neuroleptic treatment.<sup>5</sup> More rarely, TD may result from antidepressant treatment and it has been estimated that the prevalence is 1-2 cases per 1000 patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI).<sup>6-10</sup> Spontaneous dyskinesias not linked to drug uptake also occur in elderly patients, in particular spontaneous oral dyskinesias (SOD) frequently related to ill-fitted dental devices and oral pain.<sup>11</sup> Their prevalence was reported to be of the order of 3.7% in the elderly.<sup>11</sup>

Several studies have reported that dyskinesias are characterized by anomalies in the basal ganglia and other brain regions. The volume of the caudate nucleus measured by CT and MRI was found to be significantly smaller in schizophrenic patients with TD than in patients without TD and control subjects.<sup>12-14</sup> Measurements of the transverse relaxation time T2 showed a decrease in the left caudate nucleus of schizophrenic patients with TD relative to patients without TD.<sup>15</sup> The volume of the left lentiform nucleus as well as the volume ratio of the right lateral ventricle/hemisphere were found to be larger in

schizophrenic patients with TD than in those without TD.<sup>16</sup> However, other studies failed to show brain T2 or volume differences in the presence of TD.<sup>17,18</sup>

Magnetic resonance spectroscopy (MRS) allows to monitor several metabolic markers in the brain and specific patterns have been reported for numerous diseases. To our knowledge, only one MRS study has been reported on tardive dyskinesia.<sup>19</sup> Comparing schizophrenia patients with and without TD and control subjects, differences in the choline/creatine (Cho/Cr) ratio were measured between patients and control subjects in the lenticular nucleus but the presence of TD did not cause a significant effect, although a significant correlation existed between the Cho/Cr ratio and the severity of the movement disorder when one data point was removed from the analysis. In a related MRS study of five patients with paroxysmal kinesigenic dyskinesia, decreases of the Cho/Cr and *myo*-inositol/Cr (mI/Cr) ratios were measured in the basal ganglia for two and three patients, respectively.<sup>20</sup> No effect could be measured in the thalamus. Therefore, existing MRS data suggest that the Cho/Cr and mI/Cr ratios could be affected in the basal ganglia of dyskinesia patients but the low number of patients studied does not allow to conclude that significant differences exist.

In this study, MRS data were acquired in four groups of subjects : (1) antidepressant treated patients with tardive dyskinesia (TD), (2) patients with spontaneous oral dyskinesia (SOD), (3) antidepressant treated patients without TD and (4) normal control subjects to determine

whether metabolite changes could be used as markers of TD. Spectral analysis demonstrates significant changes of the Cho/Cr ratio in the striatum region for dyskinesia patients.

## **Methods**

### **Patients and control subjects**

Patients and control subjects were recruited at the Unité des troubles du mouvement André-Barbeau, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). These included : 1) 12 patients with TD resulting from antidepressant and other drug treatments; 2) 12 patients with SOD; 3) 8 patients on antidepressant medication but without TD; 4) 10 normal control subjects. Characteristics of patients and control subjects are presented in Table 1. No statistically significant difference was found between the ages of the four groups and in length of antidepressant treatment for the patients with and without TD. Dyskinetic patients were included in the study if they were diagnosed by a neurologist (P.J.B.) as having drug-induced TD or SOD. SOD subjects were edentulous with mild oral stereotypies and ill-fitting dentures or anxiety as possible contributing factors, but none have been exposed to psychotropic drugs. Patients and control subjects signed informed consent forms approved by the Scientific and Ethics Committees of the CHUM.

## MRS

Patients and control subjects underwent bilateral single voxel MRS examination of their striatum on a GE Signa 1.5 T imager using the proton brain exam (PROBE) protocol with the point-resolved spectroscopy (PRESS) sequence, a repetition time (TR) of 1500 ms, an echo time (TE) of 30 ms, a voxel size of  $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$  and 128 acquisitions. The positions of the voxels are illustrated in Fig. 1.

## MRS post-processing

After completion of the experiment, free induction decays (FIDs) were transferred to a Silicon Graphics workstation and processed with the LCModel software version 6.1.<sup>21</sup> The following metabolite signals were quantified: mI = *myo*-inositol; Cho = choline-containing molecules; Cr = creatine and phosphocreatine; NAA = *N*-acetylaspartate; Glx = glutamate and glutamine; MM+Lip = macromolecules and lipids (signal observed at 0.9 ppm). Relative metabolite levels were expressed as the ratio of peak area of a selected signal divided by the peak area of the Cr resonance. Mean and standard deviation (SD) values were calculated for the metabolite ratios NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr, Glx/Cr and (MM+Lip)/Cr for all subjects in the bilateral striatum voxels. Mean values of the metabolite ratios were averaged for each patient and control subject for the right and left voxels.

### **Statistical analyses**

Comparison of the metabolite ratios between the patient groups and the control groups was performed using a Student t test with a threshold for statistical significance at  $p < 0.05$ . Statistical analyses were performed using NCSS 2001 Software (Kaysville, Utah, USA).

### **Results**

Figure 2 displays examples of  $^1\text{H}$  magnetic resonance spectra obtained in the left striatum region for a patient of each group studied: antidepressant treated patient with TD (Fig. 2A), antidepressant treated patient without TD (Fig. 2B), SOD patient (Fig. 2C) and control subject (Fig. 2D). Differences in the intensity of the Cho peak are noticeable, the maximal intensity being observed for control subjects and antidepressant treated patients without TD and reduced intensities for antidepressant treated patients with TD and SOD patients. Mean values of metabolite ratios are presented in Table 2. The mean Cho/Cr ratio in antidepressant treated patients with TD was reduced by 11% relative to antidepressant treated patients without TD ( $p = 0.016$ ) and by 12% relative to control subjects ( $p = 0.014$ ). In the case of SOD patients, a statistically significant decrease of 11% ( $p = 0.049$ ) relative to control subjects was measured (Table 2). No statistically significant changes were detected for the NAA/Cr, mI/Cr, Glx/Cr and (MM+Lip)/Cr metabolite ratios (Table 2).

## Discussion

The results of this study suggest that Cho/Cr ratios are significantly lower in the striatum of patients with antidepressant-induced TD (Table 2, Figure 2) than in antidepressant treated patients who do not develop TD. Similarly, SOD patients showed lower Cho/Cr ratios than control subjects (Table 2, Figure 2). To our knowledge, no other MRS study of patients with antidepressant-induced TD or SOD presently exists. However, one MRS study of schizophrenic patients with and without antipsychotics-induced TD has been published.<sup>19</sup> In that report, MRS data of the left lenticular nucleus showed a difference in Cho/Cr between antipsychotics-treated schizophrenic patients with and without TD and healthy volunteers but, unlike our study, no difference between patients with TD and patients without TD. The different results might be explained by the differences in disease type or medication effect studied. In paroxysmal kinesigenic dyskinesia, a decrease of Cho/Cr was reported in the basal ganglia of some patients, in agreement with our results.<sup>20</sup>

All other measured metabolite ratios, NAA/Cr, mI/Cr, Glx/Cr and (MM+Lip)/Cr failed to show any significant variation in the presence of dyskinesia. However, both NAA/Cr and mI/Cr show a reduction of about 10% in the presence of TD for antidepressant treated patients (Table 2). It is difficult to predict whether these changes could become significant in a larger number of patients. A decrease of mI/Cr was reported previously for paroxysmal kinesigenic dyskinesia patients.<sup>20</sup>

Metabolite changes measured in the striatum of TD and SOD patients in this study can be related to changes of other parameters reported in the same brain region. For example, changes in the volume of the caudate nucleus, lentiform nucleus and ventricles as well as in T2 relaxation times were measured in schizophrenic patients with TD relative to schizophrenic patients without TD.<sup>12-16</sup> However, two studies reported no brain T2 or volume differences in the presence of TD.<sup>17,18</sup> Even though our SOD cases appear to fit the description of edentulous orodyskinesia made by Koller<sup>22</sup>, in which peripheral proprioceptive inputs are thought to be deficient, our data suggest the contribution of basal ganglia anomalies in these oral stereotypies that will need to be addressed in further studies with a larger number of subjects.

In the present study, a control group consisting of patients receiving antidepressant medication was used, ruling out the possibility that the observed Cho/Cr difference may have been merely due to an unknown side effect of the medication. Considering the wide array of antidepressant medication types and dosages used in such patient populations, adjustment for these parameters, though desirable, proved unfeasible. In addition, it remains unclear whether the observed Cho/Cr changes existed before the antidepressant treatment was started or whether they mirror clinical TD. A previous study with antipsychotics suggested the latter assumption is the case as it demonstrated a “dose-response” relationship between the severity of movement disorder and the Cho/Cr ratio.<sup>19</sup>

If this proves to be the case in a prospective study,  $^1\text{H}$  MRS may prove to be unhelpful in predicting the risk of TD before the treatment is started.

The only metabolite ratio significantly affected in dyskinesia was Cho/Cr. Absolute quantitation of Cr with LCModel showed no significant variation (data not shown). The Cho signal, composed mostly of phosphocholine and glycerophosphocholine, is a marker of cell membrane turnover reflecting the status of membrane phospholipid metabolism. The decreased Cho/Cr may result from reduced membrane phosphatidylcholine catabolism due to inhibition or lack of activation of phospholipase  $A_2$  enzyme that provides free choline as precursor of molecules for cellular signal transduction.<sup>23</sup> In fact, animal studies support deficient acetylcholine transduction as one of the pathophysiologic mechanisms for TD development.<sup>24,25</sup> Further animal studies are needed in order to ascertain whether or not the deficient acetylcholine transduction is associated with a decrease or increase in membrane phosphatidylcholine turnover.

The clinical importance of predicting the risk of developing TD certainly warrants further studies. Amplification of the number of cases is desirable to develop a specific risk prediction rule. Other clinical and neuroimaging predictors should equally be investigated (e.g. high resolution volumetric data, apparent diffusion coefficients, etc.) and a mathematical modeling approach may be useful, especially when a complex array of predictive features is used.



## **Acknowledgments**

The authors wish to thank all subjects who participated in this study and the personnel of the Magnetic Resonance Research Unit, Hôpital Saint-Luc du CHUM, for their assistance.

The financial support of the Quebec Health Research Fund (FRSQ) and the Canadian Institutes of Health Research is gratefully acknowledged.

## References

1. Yassa R, Nair NPV, Jeste DV, editors. Neuroleptic-induced Movement Disorders. A Comprehensive Survey. New York : Cambridge University Press; 1997. 512 p.
2. Sachdev PS. The current status of tardive dyskinesia. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34:355-369.
3. Pourcher E, Baruch P, Bouchard RH, Filteau MJ, Bergeron D. Neuroleptics associated tardive dyskinesias in young people with psychoses. *Br J Psychiatry* 1995;166:768-772.
4. Kane JM, Woerner M, Lieberman J. Tardive dyskinesia: prevalence, incidence, and risk factors. *Psychopharmacol Suppl* 1985;2:72-78.
5. Woerner MG, Alvir JM, Saltz BL, Lieberman JA, Kane JM. Prospective study of tardive dyskinesia in the elderly: rates and risk factors. *Am J Psychiatry* 1998;155:1521-1528.
6. Anonymous. Extrapyramidal effects of SSRI antidepressants. *Prescrire Int* 2001;10:118-119.
7. 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;7:243-246.
8. Leo RJ. Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1996;57:449-454.

9. Vandel P, Bonin B, Leveque E, Sechter D, Bizouard P. Tricyclic antidepressant-induced extrapyramidal side effects. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7:207-212.
10. Gerber PE, Lynd LD. Selective serotonin-reuptake inhibitor-induced movement disorders. *Ann Pharmacother* 1998;32:692-698.
11. Blanchet PJ, Abdillahi O, Beauvais C, Rompré PH, Lavigne GJ. Prevalence of spontaneous oral dyskinesia in the elderly : a reappraisal. *Mov Disord* 2004;19:892-896.
12. Mion CC, Andreasen NC, Arndt S, Swayze VW 2<sup>nd</sup>, Cohen GA. MRI abnormalities in tardive dyskinesia. *Psychiatry Res* 1991;40 :157-166.
13. Dalgalarondo P, Gattaz WF. Basal ganglia abnormalities in tardive dyskinesia : possible relationship with duration of neuroleptic treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1994; 244:272-277.
14. Brown KW, White T, Wardlaw JM, Walker N, Foley D. Caudate nucleus morphology in tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry* 1996;169:631-636.
15. Bartzokis G, Garber HJ, Marder SR, Olendorf WH. MRI in tardive dyskinesia: shortened left caudate T2. *Biol Psychiatry* 1990;28:1027-1036.
16. McCreadie RG, Thara R, Padmavati R, Srinivasan TN, Jaipurkar SD. Structural brain differences between never-treated patients with schizophrenia, with and without dyskinesia, and normal control subjects. A magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:332-336.

17. Buckley P, O'Callaghan E, Mulvany F, Larkin C, Stack JP, Redmond O, Ennis JT, Thompson P, Waddington JL. Basal ganglia T2 relaxation times in schizophrenia : a quantitative magnetic resonance imaging study in relation to tardive dyskinesia. *Psychiatry Res* 1995;61:95-102.
18. Elkashef AM, Buchanan RW, Gellad F, Munson RC, Breier A. Basal ganglia pathology in schizophrenia and tardive dyskinesia : an MRI quantitative study. *Am J Psychiatry* 1994;151:752-755.
19. Ando K, Takei N, Matsumoto H, Iyo M, Isoda H, Mori N. Neural damage in the lenticular nucleus linked with tardive dyskinesia in schizophrenia: a preliminary study using proton magnetic resonance spectroscopy. *Schizophr Res* 2002;57:273-279.
20. Kim MO, Im JH, Choi CG, Lee MC. Proton spectroscopic findings in paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Mov Disord* 1998;13:570-575.
21. Provencher SW. Estimation of metabolite concentrations from localized *in vivo* proton NMR spectra. *Magn Reson Med* 1993;30:672-679.
22. Koller WC. Edentulous orodyskinesia. *Ann Neurol* 1983;13:97-99.
23. Boulanger Y, Labelle M, Khiat A. Role of phospholipase A<sub>2</sub> on the variations of the choline signal intensity observed by <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy in brain diseases. *Brain Res Rev* 2000;33:380-389.
24. Grimm JW, Chapman MA, Zahm DS, See RE. Decreased choline acetyltransferase immunoreactivity in discrete striatal subregions following chronic haloperidol in rats. *Synapse* 2001;39:51-57.

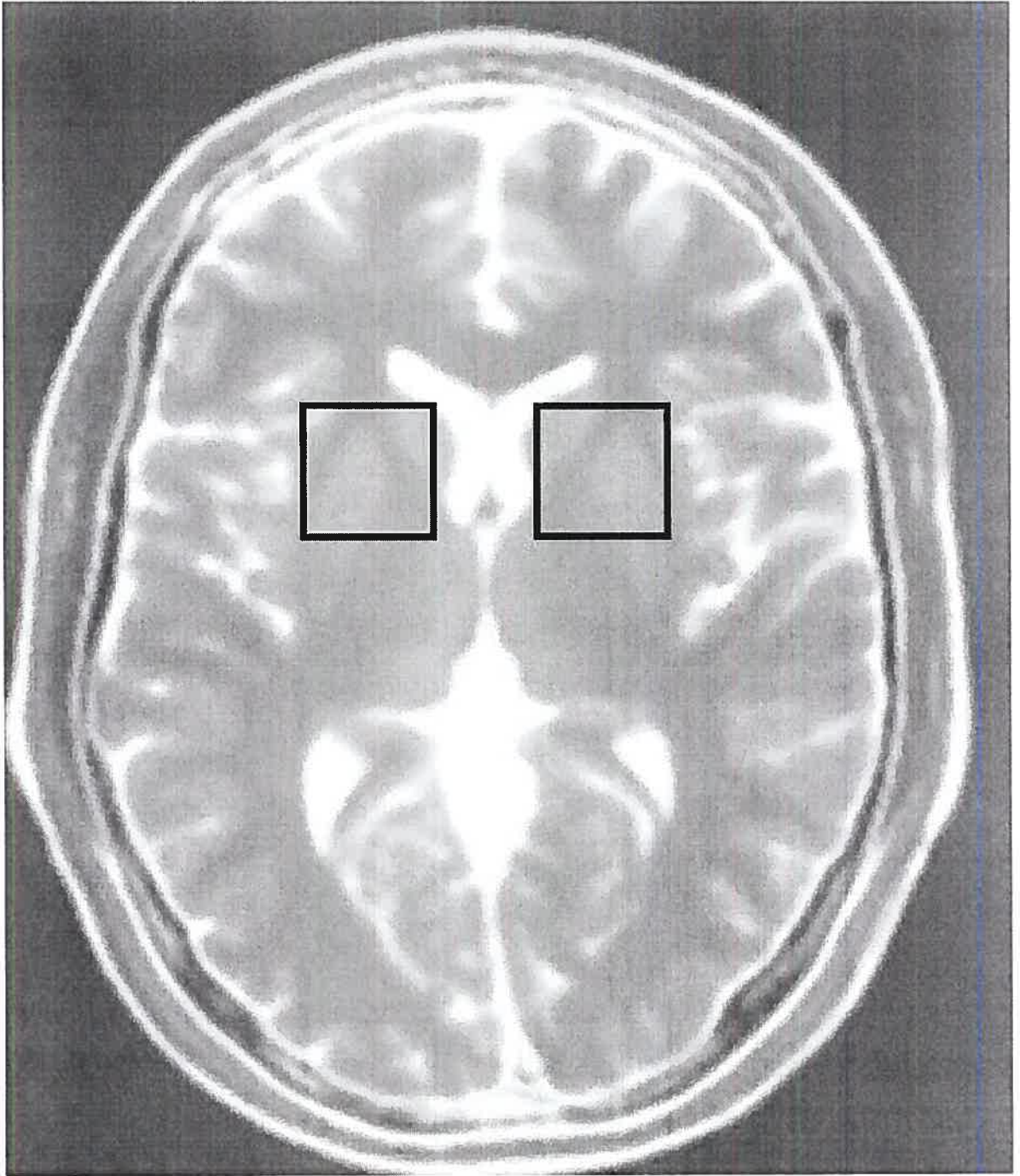
25. Hussain N, Flumerfelt BA, Rajakumar N. Muscarinic, adenosine A<sub>2</sub> and histamine H<sub>3</sub> receptor modulation of haloperidol-induced c-fos expression in the striatum and nucleus accumbens. *Neuroscience* 2002;112:427-438.

## Figures

Figure 1. Magnetic resonance images of the brain showing the location of the bilateral voxels ( $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$ ) in the striatum used for the  $^1\text{H}$  MRS experiments.

Figure 2.  $^1\text{H}$  magnetic resonance spectra of the striatum area of the brain for (A) an antidepressant treated patient with TD, (B) an antidepressant treated patient without TD, (C) a SOD patient and (D) a control subject. The Cho/Cr ratio is reduced in the antidepressant treated patient with TD and the SOD patient.

Figure 1



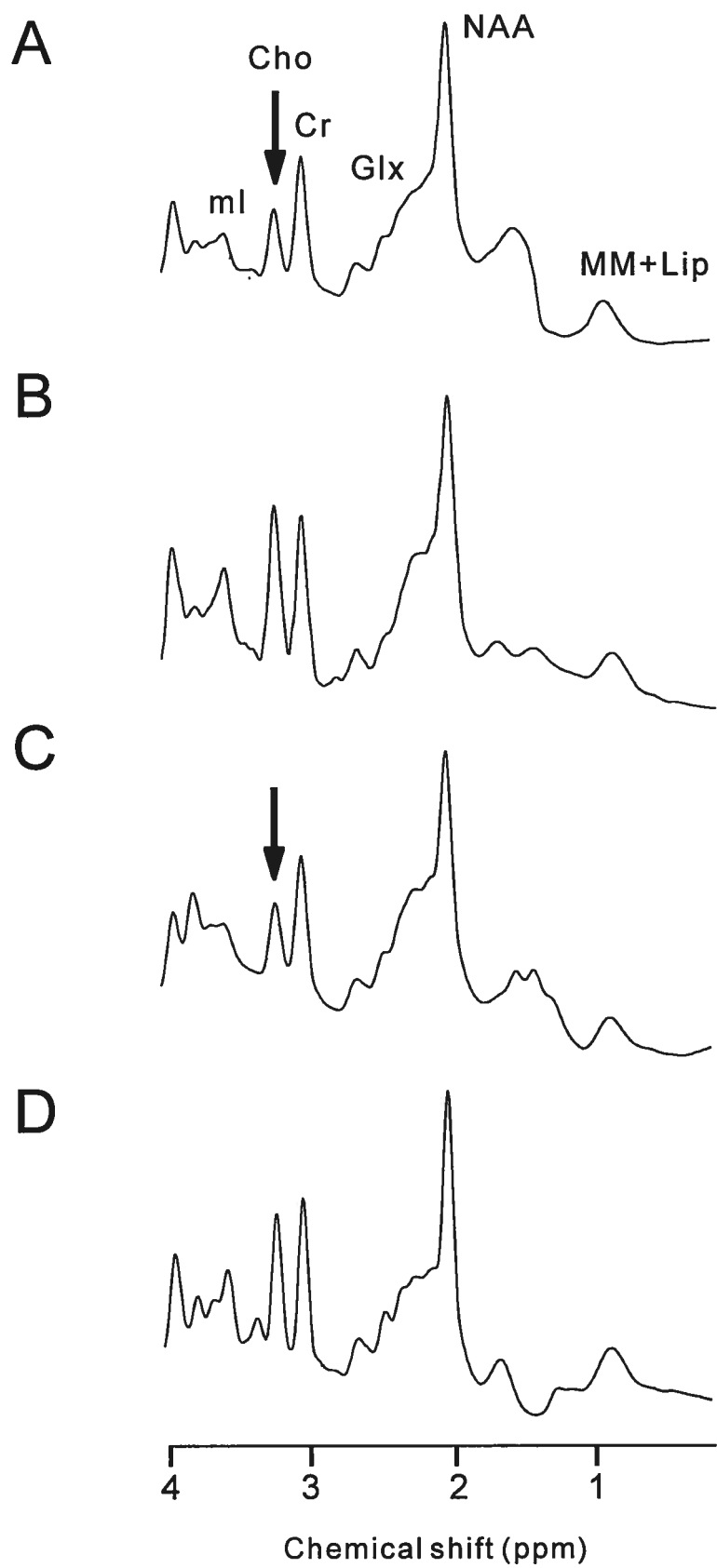


Figure 2



Table 1. Characteristics of antidepressant treated patients with and without TD, SOD patients and control subjects studied

subjects	<u>Antidepressant treated patients</u>		SOD patients	Control
	With TD	Without TD		
Number	12	8	12	8
Age (years)	68.9 ± 7.1	66.5 ± 4.6	72.5 ± 7.0	72.6 ± 9.0
Age range (years)	57-84	64-77	62-83	62-83
Gender (M/F)	2/10	4/4	6/6	2/6

Table 2. MRS metabolite ratios for patients and control subjects

Metabolite subjects ratio	Antidepressant treated patients		SOD patients	Control
	With TD	Without TD		
NAA/Cr	1.20 ± 0.15 <sup>1</sup>	1.32 ± 0.18	1.32 ± 0.14	1.30 ± 0.08
Cho/Cr	0.270 ± 0.027 <sup>2</sup>	0.303 ± 0.028	0.273 ± 0.033 <sup>3</sup>	0.311 ± 0.027
mI/Cr	0.685 ± 0.116	0.749 ± 0.054	0.772 ± 0.183	0.734 ± 0.118
Glx/Cr	1.88 ± 0.14	1.94 ± 0.23	2.04 ± 0.27	1.90 ± 0.30
(MM+Lip)/Cr	1.07 ± 0.43	0.804 ± 0.214	0.985 ± 0.278	1.06 ± 0.36

<sup>1</sup> Results are expressed as mean ± 1 SD.

<sup>2</sup> Statistically significantly different from antidepressant treated patients without TD ( $p = 0.016$ ) and from control subjects ( $p = 0.014$ ) using Student's t test.

<sup>3</sup> Statistically significantly different from control subjects ( $p = 0.049$ ).

## **Conclusion**

La dyskinésie médicamenteuse est une complication fréquente surtout associée au traitement antipsychotique. Elle est plus rare après traitement antidépresseur mais compte tenu du nombre d'ordonnances de ces médicaments dans le monde chaque année, le nombre de cas potentiellement affectés n'est pas négligeable. Les personnes présentant cette complication sous antidépresseur sont le plus souvent âgées et de sexe féminin mais aucun marqueur prédictif ne permet d'évaluer le risque de complication motrice pour un sujet particulier. Dans ce travail, nous avons examiné le potentiel de la neuroimagerie quantitative, en particulier des paramètres d'imagerie et de spectroscopie par résonance magnétique, pour élucider une différence entre les sujets atteints de dyskinésie tardive causée par un traitement aux antidépresseurs et les sujets témoins. Cette approche visait à obtenir une meilleure compréhension de la pathophysiologie de cette complication non négligeable, avec l'espoir de développer une méthodologie d'évaluation du risque de cette complication chez les personnes traitées aux antidépresseurs.

Cette étude est la première du genre chez une petite cohorte de femmes présentant une dyskinésie induite par un antidépresseur. Très peu de données existent également chez les sujets atteints de dyskinésie buccale « spontanée » (de l'édenté). Dans un premier temps, les coefficients de diffusion apparents (CDA) mesurés par imagerie pondérée par diffusion ont été comparés entre 5 sujets atteints de dyskinésie causée par les antidépresseurs et 12 sujets témoins appariés pour l'âge et le sexe, également traités aux antidépresseurs. Les

données montrent que les valeurs de CDA sont sensiblement plus élevées dans les ganglions de la base chez les sujets dyskinétiques, suggérant l'existence chez ces sujets d'une microangiopathie les rendant plus vulnérables. Dans un deuxième temps, on a étudié par SRM des sujets âgés avec dyskinésie médicamenteuse ( $n = 12$ ) ou spontanée ( $n = 12$ ), comparés à des sujets témoins traités avec un antidépresseur ( $n = 8$ ) et à d'autres sujets sains ( $n = 8$ ). De tous les rapports de métabolites analysés, seuls les rapports choline/créatine (Cho/Cr), sont inférieurs dans le striatum chez les sujets dyskinétiques par rapport aux sujets témoins, suggérant un hypométabolisme de la phosphatidylcholine membranaire dont le métabolisme fournit la choline libre, un précurseur de molécules responsables de la transduction cellulaire du signal.

Lors de l'acquisition de spectres SRM des erreurs dues aux mouvements (EDM) sont inhérentes, particulièrement chez les patients atteints des maladies hypercinétiques.. Les EDM peuvent augmenter la dispersion des valeurs mesurées, diminuant la précision de la mesure au point d'effacer la différence de NAA/Cr détectable, par exemple, entre patients et sujets contrôles sains. Afin de trouver une solution à ce problème, étant donné que des études multiples ont déjà démontré une différence significative entre les valeurs de NAA/Cr chez les patients atteints de la maladie de Huntington (MH) et des sujets sains, nous avons effectué une étude comparative de 15 sujets atteints de la MH et 12 témoins normaux (Kuznetsov et Boulanger, 2004). La correction pour le paramètre de la qualité d'ajustement, calculé lors de la quantification du spectre par le programme LCMoDel (voir p. 22), nous a

permis de détecter une différence significative entre les deux groupes alors que celle-ci n'était pas apparente sans ajustement. Cette correction améliore la sensibilité d'analyse des spectres SRM, notamment chez les patients atteints des maladies hypercinétiques ou chez les patients non coopératifs. Les résultats présentés dans le deuxième article ont été obtenus sans faire usage de cette correction pour EDM. Dans ce cas, les résultats étaient relativement semblables que cette correction soit utilisée ou non. Cependant, cette méthode doit être considérée dans tous les cas où des maladies causant des mouvements sont étudiées.

Les résultats présentés dans ce mémoire démontrent que des paramètres de résonance magnétique permettent de différencier les patients dyskinétiques des sujets témoins. Le caractère prédictif de ces anomalies devra toutefois être analysé de façon plus approfondie dans le cadre d'une étude prospective. Idéalement une étude multicentrique permettant d'accroître le nombre de sujets étant donné la faible fréquence de dyskinésies médicamenteuses causées par un traitement aux antidépresseurs. Les résultats pourraient conduire à l'identification d'un marqueur du risque dyskinétique essentiel aux efforts de prévention des cliniciens (suivi plus étroit des sujets avec microangiopathie, réduction de l'exposition cumulative au traitement).

## **Bibliographie**

Adityanjee, Aderibigbe YA, Jampala VC, Mathews T: The current status of tardive dystonia. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 715-730.

Albin RL, Young AB, Penney JB: The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Tins* 1989; 12: 366-375.

Alexander GE, Crutcher MD: Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990; 13: 266-271.

Andreassen OA, Jorgensen HA: Neurotoxicity associated with neuroleptic-induced oral dyskinesias in rats. Implications for tardive dyskinesia?  
*Prog Neurobiol.* 2000; 61(5):525-41.

Anonyme: Extrapiramidal effects of SSRI antidepressants. *Prescrire Int* 2001; 10: 118-119.

Bailey LG, Maxwell S, Brandabur MM. Substance abuse as a risk factor for tardive dyskinesia: a retrospective analysis of 1,027 patients. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33: 177-181.

Bartzokis G, Garber HJ, Marder SR, Olendorf WH : MRI in tardive dyskinesia: shortened left caudate T2. *Biol Psychiatry* 1990; 28: 1027-1036.

Besson JA, Corrigan FM, Cherryman GR, Smith FW: Nuclear magnetic resonance brain imaging in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 161-163.

Brown KW, White T, Wardlaw JM, Walker N, Foley D : Caudate nucleus morphology in tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry* 1996; 169: 631-636.

Buckley P, O'Callaghan E, Mulvany F, Larkin C, Stack JP, Redmond O, Ennis JT, Thompson P, Waddington JL: Basal ganglia T2 relaxation times in schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study in relation to tardive dyskinesia. *Psychiatry Res* 1995; 61: 95-102.

Connor DF, Fletcher KE, Wood JS: Neuroleptic-related dyskinesias in children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 967-974.

Cosnard G, Duprez T, Grandin C, Smith AM : Imagerie de diffusion et de perfusion par résonance magnétique de l'encéphale. *Louvain Med* 1999; 118: 129-140.

Gerber PE, Lynd LD: Selective serotonin-reuptake inhibitor-induced movement disorders. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 692-698.

Goetz DG: Tardive dyskinesia. In: Watts RL, Koller WC, eds. Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice. Blackwell Publishing; 1997: 519-526.

James RB: Tardive dyskinesia. eMedicine World Medical Library from WebMD. 2006; <http://www.emedicine.com/neuro/topic362.htm>.

Kane JM, Smith JM: Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors, 1959 to 1979. Arch Gen Psychiatry 1982; 39: 473-481.

Kane JM, Woerner M, Lieberman J: Tardive dyskinesia: prevalence, incidence, and risk factors. Psychopharmacol Suppl 1985; 2: 72-78.

Kuznetsov Y, Boulanger Y: Improving sensitivity of MRS by motion-related error correction in patients with Huntington's disease. Proc ISMRM 2004; 11, 2446.

Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M: MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. Radiology 1986; 161: 401-407.

Lecavorzin P: Les noyaux gris centraux et le système sous cortico-spinal ("extrapyramidal"). 2001; [http://geeam.free.fr/enseignement/cours/cours\\_noyaux-gris\\_gееam.htm](http://geeam.free.fr/enseignement/cours/cours_noyaux-gris_gееam.htm).



Leo RJ: Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 449-454.

Mink JW, Thach WT: Basal ganglia motor control. 3. Pallidal ablation: normal reaction time, muscle contraction and slow movements. *J Neurophysiol* 1991; 65: 330-351.

Pourcher E, Baruch P, Bouchard RH: Neuroleptics associated tardive dyskinesias in young people with psychoses. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 768-772.

Provencher SW: Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med* 1993; 30: 672-679.

Sachdev PS: The current status of tardive dyskinesia. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 34: 355-369.

Salibi N, Brown MA : *Clinical MR: spectroscopy-first principles*, Chichester : Wiley-Liss, 1998.

Shinkai T, De Luca V, Hwang R, Matsumoto C, Hori H, Ohmori O, Remington G, Meltzer HY, Lieberman JA, Potkin SG, Nakamura J, Kennedy JL: Association study between a functional glutathione *S*-transferase (GSTP1) gene polymorphism (Ile105Val) and tardive dyskinesia. *Neurosci Lett* 2005; 388: 116-120.

Stejskal E, Tanner J: Spin diffusion measurements: spin-echos in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 1965; 42: 288–292.

Tiwari AK, Deshpande SN, Rao AR, Bhatia T, Lerer B, Nimgaonkar VL, Thelma BK: Genetic susceptibility to tardive dyskinesia in chronic schizophrenia subjects: Lack of association of CYP3A4 and CYP2D6 gene polymorphisms. *Schizophr Res* 2005; 75: 21-26.

Van Dellen A, Welch J, Dixon RM, Cordery P, York D, Styles P, Blakemore C, Hannan AJ: *N*-Acetylaspartate and DARPP-32 levels decrease in the corpus striatum of Huntington's disease mice. *Neuroreport*. 2000; 11: 3751-3757.

Vandel P, Bonin B, Leveque E, Sechter D, Bizouard P: Tricyclic antidepressant-induced extrapyramidal side effects. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7: 207-212.

Wolf ME, DeWolfe AS, Mosnaim AD: Risk factors for tardive dyskinesia according to primary psychiatric diagnosis. *Hillside J Clin Psychiatry* 1987; 9: 3-11.

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* 1987a; 7: 243-246.

Yassa R, Lal S, Korpassy A, Ally J. Nicotine exposure and tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry* 1987b; 22: 67-72.

