

# Çocuk ve Ergenlerde Tik Bozuklukları: Klinik ve Etiyolojik Bir Bakış

Selma Tural Hesapçioğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çocuk ve Ergen Psikiyatristi, Muş Devlet Hastanesi,  
Çocuk-Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,  
Muş - Türkiye

## ÖZET

Çocuk ve ergenlerde tik bozuklukları: Klinik ve etiyolojik bir bakış

Normal davranışı andıran, ani ve tekrarlayıcı hareket, jest ve seslerden oluşan tikler, gelip geçici tik bozukluğundan psikososyal gelişimde, benlik saygısında, aile yaşantısında, sosyal ilişkilerde, akademik veya iş performansında bozulmaya kadar uzanan geniş bir yelpaze oluşturmaktadır. Basit-geçici tikler tüm çocukların %6-20'sinde görülebilirken, Tourette Sendromu (TS) prevalansı çocuklarda 5-6/1000'dir. Çocuk ve ergenlerde bu denli sık izlenen tikler, şiddet, yoğunluk ve sıklık açısından artıp azalan bir seyir izler. Genellikle yaşamın ikinci dekadının başlarında pik yapar; birçok hastada ergenliğin sonlarında tik şiddetinde belirgin bir azalma olur. Psikososyal stresörler, genetik, epigenetik faktörler ve bu faktörlerin birbiriyle etkileşimleri tik bozukluklarının etiyolojisinden sorumlu tutulmuştur. Son yıllarda genetik ve çevresel risk faktörlerinin etkileşimini araştırmak açısından TS'nin çok uygun bir model oluşturduğu fark edilerek, bu konudaki araştırmalarda büyük ivme kazanılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Tik bozuklukları, tourette sendromu, çocuk, ergen

## ABSTRACT

Tic disorders in children and adolescents: a clinical and etiological view

Tic disorders which involve sudden and repetitive movements, gestures, or vocalizations form a spectrum ranging from simple transient tic disorders to more severe tic disorders that may cause significant impairment in psychosocial development, self esteem, family and social relationships, or academic/career performance. Around 6-20% of children experience simple transient tic disorder, while the prevalence of Tourette Syndrome (TS), a more severe tic disorder, is 5 to 6 cases in 1000 children. The severity and frequency of tics may change over time: usually peaking at the beginning of the second decade of life and diminishing towards the end of puberty. Psychosocial stressors, genetic and epigenetic factors and the interactions between these factors are involved in the etiology of tic disorders. In recent years, with the understanding of the suitability of TS as a model in investigating the interaction between genetic and environmental risk factors, increasing number of researches have been conducted in that direction.

**Key words:** Tic disorders, tourette's syndrome, child, adolescent

Yazışma adresi / Address reprint requests to:  
Çocuk ve Ergen Psikiyatristi Selma Tural  
Hesapçioğlu, Muş Devlet Hastanesi,  
Çocuk-Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,  
Muş - Türkiye

Telefon / Phone: +90-436-212-0672

Faks / Fax: +90-436-212-9705

Elektronik posta adresi / E-mail address:  
selmahesapcioglu@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt:  
30 Ekim 2011 / October 30, 2011

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
12 Aralık 2011 / December 12, 2011

## GİRİŞ

Tik; istem dışı, hızlı, aralıklı, ritmik olmayan, tekrarlayıcı şekilde bir grup kasın kasılmasıdır (1). Tik bozuklukları geniş bir yelpaze oluşturmaktadır ve bu bozukluğu taşıyan hastalarda eşlik eden dezinhibe konuşma, davranış, distraktibilite (dikkatin çelinebilirliği), dürtüsellik, motor hiperaktivite, huzursuzluk ve obsesif kompulsif bozukluk belirtilerini içeren davranışsal sorunlar, hastaların yaşadığı güçlükleri artırmaktadır (1,2). Araştırmalar, komorbid davranış problemlerine bakılmaksızın, vokal veya motor tiki olan çocuk ve ergenlere karşı negatif bir sosyal algı olduğunu (3), kronik tik bozukluklarının yaşam kalitesini de belirgin şekilde düşürdüğünü göstermiştir (4).

DSM-III-R'de Tourette Sendromu (TS), Kronik

Motor ya da Vokal Tik Bozukluğu (KMVTB), Gelip Geçici Tik Bozukluğu (GGTB), Başka Türülü Adlandırılmayan Tik Bozukluğu olmak üzere dört başlıkta toplanmıştır (5). DSM-IV'de tik bozuklukları DSM-III-R'dekine benzer özellikler taşımakla beraber, başlangıç yaşı 18'e indirilmiş ve bozukluğun toplumsal, mesleki ve diğer işlevsellik alanlarında belirgin bir bozulmaya yol açması gerekliliğine ilişkin bir ölçüt eklenmiştir. KMVTB ve TS'de ise, yukarıdakilere ek olarak, 3 aydan uzun süreli tiksiz dönemin olmaması gerekliliği belirtilmiştir (2). DSM-V'te tik bozukluklarının hangi başlık altında sınıflandırılacağı ve tanı kriterlerindeki değişiklikler ile ilgili tartışmalar devam etmektedir (6).

TS ile kronik tik bozuklukları arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelik Spencer ve arkadaşlarının (7) yaptıkları çalışma, bu iki bozukluğun birbiriyle ilişkisi

bulunduğunu ve TS'nin kronik tik bozukluğunun daha şiddetli bir formu olduğunu düşündürmüştür.

Bu çalışmada, tik bozuklukları ile ilgili literatür taranarak klinik araştırmalar ve etiyolojinin saptanmasına yönelik çalışmalar incelenmiştir. Bunun için Pubmed'de, 'tic disorders', 'Tourette's Syndrome' ifadeleri ile tarama yapılmış, özellikle son yıllardaki araştırmaların incelenmesine ağırlık verilmiştir. Derleme yapılırken çeşitli kitaplardan da yararlanılmıştır.

## TARİHÇE

Tik bozuklukları ilk kez 19. yüzyılda, Fransız nörolog Jean Marc Itard'ın Marquise de Dampierre olgusu ile 1825 yılında yazına geçmiştir (8). Fransız asilzadesi Dampierre Markizi, 7 yaşında başlayan hareket tiklerinin ardından, çılgılık ve garip bağırmaları içeren istemsiz sesler çıkarmasıyla birlikte sosyal yönden kabul edilemez türden vokalizasyonu ve eklenen koprolali nedeniyle 85 yaşına kadar tecrit edilmiştir. Itard'ın sunumundan yaklaşık 50 yıl sonra, Gilles de la Tourette'nin, aralarında Itard'ın hastasının da bulunduğu dokuz olguyu gözden geçirerek tikler, koprolali ve ekolali triadı olarak tanımladığı hastalığa, hocası Charcot tarafından isminin verilmesi uygun görülmüştür (9).

Tarihte TS olan ünlü kişilerden biri, Leo Tolstoy'un Anna Karenina romanındaki Nikolai Levin'dir ki bu kişinin gerçekte, Tolstoy'un kardeşi Dimitry olduğu sanılmaktadır (10). Mozart'ın olası motor tikleri, hiperaktivitesi ve garip sesler çıkarması nedeniyle TS olduğu tahmin edilmektedir (11). Ancak, bu konuda aksi görüşler de vardır (12).

TS'nin tanımlanmasını takip eden 80 sene içerisindeki yazında 50 izole olgu sunumu varken, son 20 yılda genetik, çevresel, nörobiyolojik etkenlerin birbiriyle etkileşimini ve klinik tabloyu nasıl belirlediklerini araştırmak açısından TS'nin çok uygun bir model oluşturduğu fark edildiğinden araştırmalar büyük ivme kazanmıştır (13).

## EPİDEMİYOLOJİ

KMVTB ve TS kültürel değildir, prevalansları uygulanan tanısal sisteme, yaşa, cinsiyete göre değişiklik

gösterir. Önceden nadir bir hastalık olarak görülürken, günümüzde TS prevalansı, çocuklarda 5–6/1000'dir. Basit-geçici tikler yaygındır, tüm çocukların %6-20'sinde görülebilir (14-16).

Epidemiyolojik çalışmalar, genel popülasyonda 3–5 (TS için tipik başlama yaşı) ve 9–12 (TS'nin en şiddetli olduğu dönem) yaşlarında tiklerin pik yaptığını göstermektedir (17).

## KLİNİK ÖZELLİKLER

Tikler normal davranışı andıran, ani ve tekrarlayıcı hareket, jest ve seslerdir. Motor stereotiplerden öykü, başlangıç yaşı, nörolojik bozulma ve gelişimsel sorunların bulunup bulunmaması ile ayrılabilir (18). Tek bir tik nadiren bir saniyeden uzun sürer. Sıklıkları ve belirginlikleri değişkendir. Alevlenme ve sönme periyodları ile gider (19), ertelenmeleri ve bastırılmaları geçici süreler için mümkündür (13). TS, tipik olarak erken çocuklukta göz kırpmaya ve kafa sallama gibi basit motor tiklerle başlar (1,2). Tikler başlangıç olarak gelip geçici nitelikte olabilmekte, fakat sonuçta sürekli hale gelip aile ve birey üzerinde olumsuz etkiler göstermeye başlamakta (20) ve işlevselliği bozmaktadır (21). TS'nin seyrinde vokal tikler motor tiklerden birkaç yıl sonra ortaya çıkar. Tikler tipik olarak, şiddet, yoğunluk ve sıklık açısından artıp azalan bir seyir izler (23). Tik şiddeti genellikle yaşamın ikinci dekadının başlarında pik yapar, çoğu hastada ergenliğin sonlarında tik şiddetinde belirgin bir azalma olur (23). TS'li çocukların %20'sinde 20 yaşında global işlevsellikte orta derecede bozulma vardır (23). Fakat erişkinlikte devam eden tik bozuklukları, acı veren kendine zarar verme epizotlarını içeren motor tikler (vurma ya da ısırma) ya da sosyal olarak damgalanmaya yol açan koprolalik söz (müstehcen sözler söyleme ya da küfretme gibi) ya da el-kol hareketlerini içeren ciddi belirtilerle birlikte olabilir (13). Gözünü ovalaması nedeniyle keratokonus geliştiği bildirilen TS olguları bulunmaktadır (24). Tikler aynı zamanda, günlük psikososyal stres, anksiyete, duygulanım, heyecan ve yorgunluk faktörlerinden etkilenmektedirler (25). Yüksek sesle okumak, müzik aleti çalmak, spor yapmak gibi odaklanmış dikkat ve iyi motor kontrol gerektiren aktiviteler sırasında, alkol kullanımını, gevşeme, okuma gibi

oyalayıcı etkinliklerle genellikle tikler geçici olarak kaybolur (1,2,26).

Tikler uykuda azalmakla birlikte devam edebilir. İlişkili bozukluklar, özellikle de Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), uyku güçlüklerini artırabilir. Tikler normal bir davranışı taklit edebilir, karşı konmaz ve istemsiz bir şekilde yaşanır. Değişik sürelerde baskılanabilir (26).

Tiklerle ilişkili bir diğer görünüm de, iç gerginlik ya da fokal “uyaran bir dürtü” gibi, öncesinde sıklıkla duyuşsal bir fenomenin olmasıdır. Bu dürtüler, genellikle rahatsız edici olarak ifade edilmiştir ve bozukluğun en önemli kaynağını oluşturabilmektedir. Tik serisinden sonra çoğunlukla tarif edilemez bir rahatlama ortaya çıkar (27).

Basit ve geçici tiklerde komorbiditenin bulunmaması yaygındır. Klinik örneklerde TS bir istisnadır (28). TS olan hastaların tiklerle beraber, aile yaşantılarında, mesleki ve akademik performanslarında, kişilerarası ilişkilerinde bozulmaya yol açan duygusal ve davranışsal sorunlar yaşadıklarını, düşük yaratıcı düşünme yetenekleri olduğunu bildirdikleri gözlenmiştir (1,29). KMVTB bulunan çocuk ve gençlerin anksiyete, depresyon, öfke patlamaları ve düşük psikososyal işlevsellikle ilişkili olarak, sıkça akran zorbalığına maruz kaldıkları bildirilmiştir (30). Tik bozukluklarında esas yıkıcı olan faktörün tikler değil de eşlik eden diğer psikiyatrik bozukluklar olduğu ileri sürülmüştür. En sık birlikte görülen hastalık, OKB'dir (31). Yine çok sayıda hasta DEHB tanı ölçütlerini de karşılamaktadır (32). TS hastalarının, komorbid DEHB olan ve olmayan olarak ayrılarak sağlıklı kontrol grupları ve yalnızca DEHB olanlar ile nöropsikolojik testlerle karşılaştırıldığı çalışmalar, nöropsikolojik performansta bozulmanın temel kaynağının DEHB olduğuna işaret etmektedir (33,34). Yalnızca TS olanlarda daha hafif bilişsel bozulma izlenmektedir (35). Bunların yanı sıra, davranım bozukluğu, karşıt olma karşı gelme bozukluğu, yaygın gelişimsel bozukluklar, özgül öğrenme güçlüğü, kekemelik ve diğer konuşma bozuklukları, duygudurum bozuklukları, kaygı bozuklukları, madde kullanımı ve obezitenin tik bozuklukları ile birlikteliğinin sık olduğu görülmüştür (36). Bazı araştırmacılar tikler ve OKB gibi, dikkat eksikliği, dürtüsellik, hiperaktivite, yıkıcı davranışlar, öğrenme bozukluğu, yaygın

gelişimsel bozukluk, duygudurum ve anksiyete bozukluğunun da TS spektrumuna dâhil olduğuna inanmışlardır (37).

## ETİYOLOJİ

Genetik ve çevresel risk faktörleri tik bozukluğu çeşitliliğini anlatmak için kullanılır. TS ve stresli yaşam olayları arasındaki ilişki, Gilles de la Tourette tarafından da belirtilmiştir. TS'nin poligenik ve multifaktoriyel transmisyonu olduğu düşünülmektedir (38).

## Genetik

Genetik yakınlık faktörleri TS ve ilişkili bozuklukların vertikal transmisyonunda etkilidir ve bu transmisyonda çok sayıda hassas gen rol oynamaktadır (39,40). İkiizlerle yapılan çalışmalarda, dizigotik ikizlerde olmayan ama monozigotik ikizlerde olan yüksek uyum (konkordans) oranlarının doğruladığı genetik transmisyon, başlangıçta majör gen etkilerini göstermekteydi. Aile genetik çalışmaları da TS'nin, OKB'nin bazı formlarının ve DEHB'nin etiyolojik olarak birbiriyle ilişkili oldukları görüşünü güçlendirmektedir. (41,42). Bağlantı (linkage) çalışmaları 7q31 (43), 14q (44), 4q, ve 8p (45)'yi içeren çok sayıda kromozom bölgesinin önemini göstermektedir. TS ailelerinde bazı sitogenetik anormallikler de bildirilmiştir (46). L histidin dekarboksilazı kodlayan HDC geninde de nadir mutasyonlar bildirilmiştir (47). Mevcut teorilere dayanarak, TS'li kişilerde çok sayıda aday gen değerlendirilmiştir; bunların içinde dopamin reseptörleri (DRD1, DRD2, DRD4 ve DRD5), çeşitli noradrenerjik genler (ADRA2a, ADRA2C, DBH, ve MAO-A), post-sinaptik protein DLGAP3 (48) ve birkaç serotonerjik gen bulunmaktadır (5HTT [49, 50]). GABA ve asetilkolin ilişkili genlerin ekspresyonunun TS patofizyolojisi ile ilişkili olabileceğini öne süren çalışmalar da vardır (51). İlaç tedavisi verilen TS hastalarında dopamin, norepinefrin ve GABA ile ilişkili genlerin ekspresyonunda değişiklik olmaktadır (52). Fakat sorumlu genler tam olarak tespit edilememiştir, bu konudaki ilerlemeler yavaş gitmektedir (53).

Sonuçta TS gibi karmaşık komorbiditesi olan karmaşık bozuklukları açıklamak için çok sayıda tekniği

ihtiyaç vardır. TS'de görülen ifade şekillerini taklit edebilen genetik ve epigenetik mekanizmaların ortaya çıkarılması için çok çalışılması gerekmektedir. (54).

### **Perinatal Olaylar, Psikososyal Stres, Enfeksiyon ve İmmün Yanıt**

Gestasyonel ve perinatal faktörler, androjene, ısıya, aşırı yorgunluğa maruz kalma, postenfeksiyöz otoimmün mekanizmalar, psikososyal stres gibi çeşitli epigenetik faktörler TS patogenezinin sorumlu tutulmuştur. Örneğin, perinatal hipoksik iskemik olaylar TS gelişme riskini artırıyor görünmektedir (14). Annenin prenatal dönemde sigara içmesi de TS'nin bir risk faktörü olarak eklenmiştir (55).

Ailelerde sık görülen erkekte erkeğe geçiş, X'e bağlı hassas genlerin varlığı olasılığını akla getirmektedir. Erkek cinsiyet TS için bir risk faktörüdür. TS'nin erkeklerde artmış prevalansı, fetal gelişimin kritik dönemleri boyunca androjenik steroidlerin varlığının sonradan hastalığın gelişiminde rol oynuyor olabileceği hipotezini destekleyici görünmektedir. (56). Bu etkiler gelişimin erken dönemlerindeki androjenik steroidlere bağlı olabileceği gibi, erkek beyinlerinin kadın beyinlerine göre farklılaşmasını ve işlevini etkileyen gen ekspresyonlarının cinsiyete özgü niteliği de olabilir (57).

Bazı araştırmacılar sağlıklı beslenmenin TS'ye neden olabileceği üzerinde durmuşlardır (58).

Hipotalamik işlevde bazı değişikliklere sebep olan ısı regülasyonu bozukluğunun TS'li bazı bireylerde patobiyolojide bir faktör olduğu düşünülmektedir (59). Bir olgu serisinde, çevresel ısı değişikliği ve vücut ısısı değişikliği bazı hastalarda tiklerin geçici olarak artmasıyla ilişkili bulunmuştur (60). Tiklerdeki bu artış hipotalamusta, dopamin ilişkili yollar vasıtasıyla terlemedeki artışla bağlantılı olarak yorumlanmıştır.

TS ve OKB etiyojisinde postenfeksiyöz etioloji, 1800'lü yılların sonlarından itibaren tartışma konusu olmuştur. A Grubu Beta Hemolitik Streptokokların (AGBHS) genetik olarak yatkın bireylerde immün aracı hastalığın tetiğini çekebilecekleri düşünülmektedir (61). Martino ve arkadaşları (62), 168 TS hastasını sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdıkları kesitsel araştırmalarında, TS hastalarının daha sık AGBHS

enfeksiyonu geçirdiklerini, daha sık antibazal ganglia antikor (ABGA) ürettiklerini, daha yüksek anti-streptolizin O antikor (ASO) titrelerinin olduğunu göstermişlerdir. Prospektif analizlerinde, TS hastalarının %57'sinde ASO titresi yüksekliğinin sebat ettiğini, ancak yeni enfeksiyon ya da yeni tanımlanmış ABGA'nın klinik alevlenmenin yordayıcıları olmadığını ifade etmişlerdir. Bazı yazarlar da PANDAS'ı (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections = Streptokok enfeksiyonu ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar) ayrı bir klinik antite olarak kabul etmek için yeterli veri olmadığını öne sürmektedirler (63). Leckman ve arkadaşları da (64) yaptıkları çift kör prospektif çalışmalarında, PANDAS tanı kriterlerini karşılayan çocuklarda AGBHS enfeksiyonu ile tik alevlenmesi arasında ilişki saptamamışlardır.

PANDAS'ta AGBHS'ler başlangıçta otoimmün olayı başlatarak, kendilerine karşı oluşan antikorlarla beyin hücrelerini (yapısal benzerlik nedeniyle) etkilerler (65). Annedeki otoimmün hastalıkların çocukta PANDAS'ı tetikleyebileceği de öne sürülmüştür (66).

Mell ve arkadaşlarının (67) yaptığı vaka kontrol çalışması AGBHS'lerin TS ve OKB gelişiminde rol oynadıklarına dair güçlü bir kanıt sunmuştur. Ocak 1992 ve Aralık 1999 yılları arasında ilk kez OKB, TS ya da tik bozukluğu tanısı konan 4-13 yaşları arasındaki 144 çocuk, yaş, cinsiyet, ilk gören klinisyen ve hastaneye başvurma ölçütlerine göre eşleştirilmiş kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. OKB, TS ve tik bozukluğu bulunan hastalar, kontrol grubuna kıyasla hastalığın ortaya çıkışından 3 ay önce daha fazla streptokok enfeksiyonu geçirmiş olarak saptanmıştır. Son 12 ay içinde çok sayıda AGBHS enfeksiyonu geçiren hastalarda TS riski artmış olarak bulunmuştur. Aleksander ve arkadaşları (68) çalışmalarında, tonsilektomi sonrası tüm nöropsikiyatrik semptomları düzelen 9 yaşındaki, tik bozukluğu bulunan bir erkek hastayı sunmuşlardır.

Olgu sunumları, TS etiyojisinde Lyme hastalığı (69) ve mikoplazma pnömoni (70) gibi başka enfeksiyöz etkenlerin de rol oynadığını göstermektedir.

Araştırmacılar son zamanlarda B hücresi mekanizmalarına bakmaya başlamışlardır. Örneğin, tümör nekrozis faktör  $\alpha$  ve interlökin 12 gibi bazı proinflamatuvar

sitokinlerin TS hastalarında, kontrol grubuyla kıyaslandığında başlangıçta ve semptom alevlenmesi sırasında artmış olduğu saptanmıştır (71). Chang ve arkadaşları (72) toplum temelli araştırmalarında, TS ve alerjik hastalıklar arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. TS riskinin artmış alerjik komorbidite ve yaşla da arttığını ifade etmişlerdir. Santral sinir sisteminde humoral immün yanıtı gösteren IgG'nin oligoklonal bandlarını inceleyen bir çalışmada, olguların %38'inde patolojik bandlar izlenmiştir ve bu bulgunun TS patogenezinde immüno-lojik mekanizmaların rol oynadığı hipotezini güçlendirdiği öne sürülmüştür (73).

Bir çalışmada, Çin Han toplumunda IL8, IL12B and TNF- $\alpha$  sitokin genlerinde IL8-251A/T, IL12B-1188A/C ve TNF- $\alpha$ -238A/G polimorfizmi ile TS ilişkisine bakılmış ancak aralarında ilişki saptanmamıştır (74).

### Nörobiyolojik Bileşenler

TS'nin etiyolojisinde günümüzde nörokimyasal araştırmalar ağırlık kazanmıştır. Bunlar içinde en güncel olanlardan birisi, TS'de bazı Kortiko-Striato-Talamo-Kortikal (KSTK) yolakların tutulmuş olduğuna ilişkin varsayımlardır. Bu yolaklar, kortikal bilgiyi bazal gangliyonlar aracılığıyla beyin belli bölgelerine iletmeye yarar (75). TS patofizyolojisinde en önemli varsayımlardan biri, KSTK motor yolaklarıyla olan kontrol mekanizmasındaki baskılama (inhibisyon) yetersizliğidir; bunun subtalamik nükleustan glutamat çıkışının anormal olmasına bağlı olduğu öne sürülmüştür (75,76).

TS olan bireylerde, postsinaptik D2 reseptörlerinde aşırı duyarlılığın olabileceğini ya da dopamin aşırı salınımını düşündüren çalışmalar bulunmaktadır (76).

TS'de serotonerjik sistemin rolüne ilişkin veriler, öncül postmortem beyin çalışmalarında, serotonin, bununla ilgili triptofan ve 5-HIAA (5- Hidroksiindol asetik asit) düzeylerinin TS'li hastaların bazal gangliyonlarında global olarak azaldığı yönündedir (77). TS patofizyolojisinde serotonerjik sistem dopaminerjik sistem kadar rağbet görmemektedir. Striatal lokal devreler boyunca KSTK devrelerin düzenlenmesinde kolinerjik nöronlar da rol oynamaktadır. Ancak, kortikal ve beyin omurilik sıvılarında asetilkolin aktivitesinin normal bulunduğu çalışmalar ve kolin, lesitin, deanol ve

fizostigminin klinik deneyimlerinden elde edilen veriler kolinerjik nöronların TS patogenezindeki rolünü reddeder niteliktedir (78). Felling ve Singer (76) gözden geçirme çalışmalarında, KSTK devrelerinde mesaj transmisyonunda rol oynayan çok sayıda nörotransmitter bulunmasına karşın, anormalliğin esas nedeninin dopaminerjik bir disfonksiyon olabileceğini ifade etmişlerdir.

### Görüntüleme Çalışmaları

Görüntüleme çalışmalarında beyin farklı bölgelerinde morfolojik ve işlevsel farklılıklar bulunmuştur. MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) çalışmalarında, TS tanısı konan çocuk bazal gangliya yapılarında normal asimetri paterninde sapmalar, sol lentiküler nükleus ve sol globus pallidus hacimlerinde azalma; daha ciddi etkilenmiş ikizlerde sağ kaudat hacminde azalma (79), talamus hacminde genişleme (80), korpus kallozum asimetrisi (81) tanımlandığı görülmektedir. Sadece TS olan hastalarda beyinde herhangi bir yapısal anormallik bulunmadığını öne süren çalışmalar da mevcuttur (82). TS tanılı hastalarda bazal gangliyon hacimleriyle ilgili yapılan en geniş çalışma, 154 olgu ve 130 kontrolden oluşan Peterson ve arkadaşlarının (83) yaptıkları, hem çocuk hem de erişkinlerde kaudat nükleusta anlamlı oranda azalma buldukları çalışmadır. Çalışmalarında striatumda bir farklılık ve semptom şiddeti ile kaudat nükleus hacmi arasında bir ilişki saptamamışlardır. Bunun nedeni hem çocuk hem de erişkin hasta grubunu çalışmaya dahil etmiş olmaları olabilir. Bloch ve arkadaşları (84), çocukluk çağındaki kaudat hacmi ile erken erişkinlikteki tik şiddeti arasında ters yönde bir korelasyon saptamışlardır. TB'de farklı semptom ağırlığı olan alt kümelerin (basit, kompleks ya da OKB'nin eşlik ettiği TS) farklı alanlarda kortikal incelemeye neden olduğu ileri sürülmüştür (85).

Transkranyal manyetik stimülasyon ve diffüz tensor manyetik rezonansın birlikte kullanıldığı bir çalışmada, TS hastalarında anormal işlevsel interhemisferik bağlantılar ve motor corpus callosumda yapısal-işlevsel değişikliklerin birlikte bulunduğunu saptamışlardır (86).

Beyin aktivitesinin göstergesi olarak, durum bağımlı kan oksijenasyonunu alması nedeniyle avantajlı olan Fonksiyonel MRG (fMRG) daha az sayıda çalışmada



kullanılmıştır (87). Bohlhalter ve arkadaşları (88) tikler ve ilişkili dürtülerin nöral ilişkisini incelemişlerdir. Tikin ortaya çıkmasından 2 saniye önceki fMRG aktivitesi kaydedilmiştir. Anterior singulat ve insular korteks, suplementer motor alan ve parietal operkulumdan oluşan bir beyin ağı olan paralimbik alanın tik oluşmasından hemen önce aktive olduğu tespit edilmiştir. Tersine, tikin başlaması sırasında bilateral superior parietal lobul ve serebellumu içeren sensorimotor alanlarda anlamlı fMRG aktivitesi saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları paralimbik ve duysal assosiasyonların tik oluşumunda kritik rol oynadıklarını göstermektedir. TS hastalarında amigdalanın işlevsel bağlantılarında değişiklik olduğu da bu yöntem ile gösterilmiştir (89). Debes ve arkadaşları (90), ilaç almayan yalnızca TS'si olan 22 hastaya, komorbiditesi olan ilaç almayan 17 TS olan hastaya ve 39 kişilik sağlıklı kontrol grubuna fMRG uygulamışlardır. Singulat girus, temporal girus ve medial frontal girusların aktivasyonu OKB skorları arasında anlamlı korelasyon elde edilmiş, fakat DEHB ile aktivasyonlar arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.

Bir PET çalışmasında, TS hastalarında istirahat, striatum ve orbitofrontal kortekste azalmış, premotor korteks ve serebellumda relatif artmış kan akımı izlenmiştir (91). SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) çalışmalarında ise, TS'de bilateral striatumda kan akımının arttığı (92), beyinde her iki frontal lobun anterior medial bölgelerinde ve her iki temporal lobda azalmış olan kan akımının tedaviyle düzeldiği görülmüştür (93).

Travmatik beyin zedelenmesi sonrası (94) ya da HIV pozitif hastada ortaya çıkan fırsatçı nörotoksoplazmozis nedeniyle de (95) tik bozukluğu ortaya çıkabildiği bildirilmiştir.

### Nörofizyolojik Bulgular

TS hastalarının %12.5 ila %66'sında EEG (Elektroensefalografi) anormallikleri görülebilmektedir. Tiklerle ilgili herhangi bir paroksizmal aktivite bulgusu saptanmamıştır. Komorbid DEHB ya da öğrenme

bozuklukları olduğunda disritmi sıklığı artmaktadır (20).

Serrien ve arkadaşları (96), TS'li bireylerde istemsiz tiklerin akut baskılanması sırasında, TS'li bireylerde ve kontrol grubundaki sağlıklı kişilerde istemli hareketlerin "yap-yapma" önergeleriyle kontrol edilmesi sırasındaki EEG bulguları ile sensorimotor-frontal bağlantılara dikkati çekmişlerdir. Bu durum frontal lobun, tiklerin baskılanması sırasında tedavi edici bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Bronfeld ve arkadaşları (97) yaptıkları hayvan deneyinde, putamene bikukulin enjeksiyonu uygulayarak, primer motor korteks, putamen ve globus pallidusta nöronal aktiviteyi kaydetmişler ve araştırmaları sonucunda tikin başlaması ve devamında farklı bazal gangliyonların rolleri olabileceğini öne sürmüşlerdir.

### GİDİŞ VE SONLANIM

Tik bozukluklarında gidiş genellikle iyidir; zaman zaman artış ve azalmalar gösteren tikler, 19-20 yaşlarına doğru giderek hafiflerler (13). Ergenlik sürecinde artan bu kendi kendini kontrol (self-regülatuar) mekanizmalarının altında beyindeki telafi edici reorganizasyonların yatıyor olabileceği hipotezi öne sürülmüştür (98). Gidişi kötüleştiren etkenler arasında, birlikte görülen bozukluklar (özellikle DEHB ve OKB), tik şiddetinin yüksek olması, zayıf aile desteği, kokain vb. madde kullanımı ve kronik hastalıklar sayılabilir (99). Yaşam boyu süren ve kişinin yaşantısını ve ilişkilerini etkileyen kendine zarar verici motor tikler - vurma veya ısırma gibi ve sosyal olarak kabul edilemeyen koprobalık söylemler, kopropaksi - erişkinlik döneminde görülebilir. Erişkinlikte obsesif-kompulsif bozukluk ve depresif bozukluklar tabloya eklenebilir (13). TS hastalarının %30-40'ı geç ergenlik döneminde tam iyileşme gösterirken, %30'unda belirtilerde belirgin azalma olur, %30'unda ise erişkinlikte de aynı belirtilerin devam ettiği görülür (10).

Tik bozukluklarının tanısı ve tedavisinde tiklerin tanımlanmasının ve kontrolünün yanısıra, komorbid bozuklukların da belirlenmesi ve müdahalesi önem taşır.

**KAYNAKLAR**

1. Leckman JF, Peterson BS, Cohen DJ. Tic Disorders: In Lewis M (editor). *Child and Adolescent Psychiatry*. Baltimore: Williams and Wilkins, 2002; 735-744.
2. Amerikan Psikiyatri Birliği. *Ruhsal Bozuklukların Tanısal Ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR)*. Köroğlu E (Çeviri ed.). Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2007, 151-160.
3. Boudjouk PJ, Woods DW, Miltenberger RG, Long ES. Negative peer evaluation in adolescents: effects of tic disorders and trichotillomania. *Child Fam Behav Ther* 2000; 22:17-28.
4. Eddy CM, Cavanna AE, Gulisano M, Agodi A, Barchitta M, Cali P, Robertson MM, Rizzo R. Clinical correlates of quality of life in Tourette syndrome. *Mov Disord* 2011; 26:735-738.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorder*. Third edition. Washington DC: APA, 1980.
6. Roessner V, Hoekstra PJ, Rothenberger. A Tourette's disorder and other tic disorders in DSM-5: A comment. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011; 20:71-74.
7. Spencer T, Biederman J, Harding M, Wilens T, Faraone S. The relationship between tic disorders and Tourette's Syndrome revisited. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:1133-1139.
8. Newman S. J.-M. G. Itard's 1825 study: movement and the science of the human mind. *Hist Psychiatry* 2010; 21:67-78.
9. Lajonchere C, Nortz M, Finger S. Gilles de la Tourette and the discovery of Tourette's Syndrome. *Arch Neurol* 1996; 53:567-574.
10. Robertson MM, Stern JS. The Gilles de la Tourette Syndrome. *Crit Rev Neurobiol* 1997; 11:1-19.
11. Ivkić G, Erdeljić V. Could a neurological disease be a part of Mozart's pathography? *Coll Antropol* 2011; 35 (Suppl.1):169-173.
12. Lanska DJ. Chapter 33: The history of movement disorders. *Handb Clin Neurol* 2010; 95:501-546.
13. Arman AR. Tik bozuklukları: In Çuhadaroğlu ÇF, Çoşkun A, İşeri E, Miral S, Motavallı N, Pehlivantürk B, Türkbay T, Uslu R, Ünal F (editors). *Çocuk Ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2008, 513-523.
14. Khalifa N, von Knorring AL. Tourette syndrome and other tic disorders in a total population of children: Clinical assessment and background. *Acta Paediatr* 2005; 94:1608-1614.
15. Tabori Kraft J, Dalsgaard S, Obel C, Thomsen PH, Henriksen TB, Scahill L. Prevalence and clinical correlates of tic disorders in a community sample of school-age children. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2012; 21:5-13.
16. Cubo E, Gabriel Y, Galán JM, Villaverde VA, Velasco SS, Benito VD, Macarrón JV, Guevara JC, Louis ED, Benito-León J. Prevalence of tics in schoolchildren in central Spain: a population-based study. *Pediatr Neurol* 2011; 45:100-108.
17. Gadow KD, Nolan EE, Sprafkin J, Schwartz J. Tics and psychiatric comorbidity in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44:330-338.
18. Barry S, Baird G, Lascelles K, Bunton P, Hedderly T. Neurodevelopmental movement disorders - an update on childhood motor stereotypies. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53:979-985.
19. Siniatchkin M, Kuppe A. Neurophysiological determinants of tic severity in children with chronic motor tic disorder. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2011; 36:121-127.
20. Bozabalı ÖG. Tourette Bozukluğunda etyolojik etkenler. *Çocuk Psikiyatrisi Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Psikiyatrisi A.D., İzmir, 1998.*
21. Conelea CA, Woods DW, Zinner SH, Budman C, Murphy T, Scahill LD, Compton SN, Walkup J. Exploring the impact of chronic tic disorders on youth: Results from the Tourette Syndrome Impact Survey. *Child Psychiatry Hum Dev* 2011; 42:219-242.
22. Lin H, Yeh CB, Peterson BS, Scahill L, Grantz H, Findley DB, Katsovich L, Otko J, Lombroso PJ, King RA, Leckman JF. Assessment of symptom exacerbations in a longitudinal study of children with Tourette syndrome or obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41:1070-1077.
23. Bloch MH, Peterson BS, Scahill L, Otko J, Katsovich L, Zhang H, Leckman JF. Adulthood outcome of tic and obsessive-compulsive symptom severity in children with Tourette syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160:65-69.
24. Mashor RS, Kumar NL, Ritenour RJ, Rootman DS. Keratoconus caused by eye rubbing in patients with Tourette Syndrome. *Can J Ophthalmol* 2011; 46:83-86.
25. Hoekstra PJ, Steenhuis MP, Kallenberg CG, Minderaa RB. Association of small life events with self reports of tic severity in pediatric and adult tic disorder patients: a prospective longitudinal study. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:426-431.
26. Swain JE, Scahill L, Lombroso PJ, King RA, Leckman JF. Tourette syndrome and tic disorders: a decade of progress. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46:947-968.

27. Sutherland Owens AN, Miguel EC, Swerdlow NR. Sensory gating scales and premonitory urges in Tourette syndrome. *ScientificWorldJournal* 2011; 22:736-741.
28. Scahill L, Sukhodolsky DG, Williams SK, Leckman JF. Public health significance of tic disorders in children and adolescents. *Adv Neurol* 2005; 96:240-248.
29. Wei MH. The social adjustment, academic performance, and creativity of Taiwanese children with Tourette's syndrome. *Psychol Rep* 2011; 108:791-798.
30. Zinner SH, Conelea CA, Glew GM, Woods DW, Budman CL. Peer victimization in youth with Tourette syndrome and other chronic tic disorders. *Child Psychiatry Hum Dev* 2012; 43:124-136.
31. Rickards H. Republished review: Tourette's syndrome and other tic disorders. *Postgrad Med J* 2011; 87:142-149.
32. Simpson HA, Jung L, Murphy TK. Update on attention-deficit/hyperactivity disorder and tic disorders: a review of the current literature. *Curr Psychiatry Rep* 2011; 13:351-356.
33. Greimel E, Wanderer S, Rothenberger A, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K, Roessner V. Attentional performance in children and adolescents with tic disorder and co-occurring attention-deficit/hyperactivity disorder: new insights from a 2 x 2 factorial design study. *J Abnorm Child Psychol* 2011; 39:819-828.
34. Sukhodolsky DG, Landeros-Weisenberger A, Scahill L, Leckman JF, Schultz RT. Neuropsychological functioning in children with Tourette syndrome with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49:1155-1164.
35. Eddy CM, Rizzo R, Cavanna AE. Neuropsychological aspects of Tourette syndrome: a review. *J Psychosom Res* 2009; 67:503-513.
36. Du JC, Chiu TF, Lee KM, Wu HL, Yang YC, Hsu SY, Sun CS, Hwang B, Leckman JF. Tourette syndrome in children: an updated review. *Pediatr Neonatol* 2010; 51:255-264.
37. Leckman JF, Cohen DJ. Tic Disorders. Rutter M, Taylor E, Hersov L (editors). *Child and adolescent psychiatry modern approaches*. Third ed. Oxford: Blackwell Scientific Publication, 1994, 455-466.
38. Dehning S, Müller N, Matz J, Bender A, Kerle I, Benninghoff J, Musil R, Spellmann I, Bondy B, Möller HJ, Riedel M, Zill P. A genetic variant of HTR2C may play a role in the manifestation of Tourette syndrome. *Psychiatr Genet* 2010; 20:35-38.
39. Collins S. Treating Tourette's. A gene mutation that causes low histamine levels may be behind some tic disorders. *Sci Am* 2011; 304:22.
40. State MW. The genetics of child psychiatric disorders: focus on autism and Tourette syndrome. *Neuron* 2010; 68:254-269.
41. Miguel EC, Leckman JF, Rauch S, do Rosario-Campos MC, Hounie AG, Mercadante MT, Chacon P, Pauls DL. The obsessive-compulsive disorder phenotypes: implications for genetic studies. *Mol Psychiatry* 2005; 10:258-275.
42. McMahon WM, Carter AS, Fredine N, Pauls DL. Children at familial risk for Tourette's disorder: child and parent diagnoses. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003; 121:105-111.
43. Patel C, Cooper-Charles L, McMullan DJ, Walker JM, Davison V, Morton J. Translocation breakpoint at 7q31 associated with tics: further evidence for IMMP2L as a candidate gene for Tourette syndrome. *Eur J Hum Genet* 2011; 19:634-639.
44. Breedveld GJ, Fabbrini G, Oostra BA, Berardelli A, Bonifati V. Tourette disorder spectrum maps to chromosome 14q31.1 in an Italian kindred. *Neurogenetics* 2010; 11:417-423.
45. Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics. A complete genome screen in sib pairs affected by Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet* 1999; 65:1428-1436.
46. Sundaram SK, Huq AM, Sun Z, Yu W, Bennett L, Wilson BJ, Behen ME, Chugani HT. Exome sequencing of a pedigree with Tourette syndrome or chronic tic disorder. *Ann Neurol* 2011; 69:901-904.
47. Ercan-Sencicek AG, Stillman AA, Ghosh AK, Bilguvar K, O'Roak BJ, Mason CE, Abbott T, Gupta A, King RA, Pauls DL, Tischfield JA, Heiman GA, Singer HS, Gilbert DL, Hoekstra PJ, Morgan TM, Loring E, Yasuno K, Fernandez T, Sanders S, Louvi A, Cho JH, Mane S, Colangelo CM, Biederer T, Lifton RP, Gunel M, State MW. L-histidine decarboxylase and Tourette's syndrome. *N Engl J Med* 2010; 362:1901-1908.
48. Crane J, Fagerness J, Osiecki L, Gunnell B, Stewart SE, Pauls DL, Scharf JM. Tourette Syndrome International Consortium for Genetics (TSAICG) Family-based genetic association study of DLGAP3 in Tourette Syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2011; 156:108-114.
49. Lee CC, Chou IC, Tsai CH, Wang TR, Li TC, Tsai FJ. Dopamine receptor D2 gene polymorphisms are associated in Taiwanese children with Tourette syndrome. *Pediatr Neurol* 2005; 33:272-276.
50. Herzberg I, Valencia-Duarte AV, Kay VA, White DJ, Müller H, Rivas IC, Mesa SC, Cuartas M, García J, Bedoya G, Cornejo W, Ruiz-Linares A, Kremeyer B. Association of DRD2 variants and Gilles de la Tourette syndrome in a family-based sample from a South American population isolate. *Psychiatr Genet* 2010; 20:179-183.



51. Tian Y, Gunther JR, Liao IH, Liu D, Ander BP, Stamova BS, Lit L, Jickling GC, Xu H, Zhan X, Sharp FR. GABA- and acetylcholine-related gene expression in blood correlate with tic severity and microarray evidence for alternative splicing in Tourette syndrome: a pilot study. *Brain Res* 2011; 1381:228-236.
52. Liao IH, Corbett BA, Gilbert DL, Bunge SA, Sharp FR. Blood gene expression correlated with tic severity in medicated and unmedicated patients with Tourette Syndrome. *Pharmacogenomics* 2010; 11:1733-1741.
53. State MW. The genetics of Tourette disorder. *Curr Opin Genet Dev* 2011; 21:302-309.
54. Tang Y, Gilbert DL, Glauser TA, Hershey AD, Sharp FR. Blood gene expression profiling of neurologic diseases: a pilot microarray study. *Arch Neurol* 2005; 62:210-215.
55. Motlagh MG, Katsovich L, Thompson N, Lin H, Kim YS, Scahill L, Lombroso PJ, King RA, Peterson BS, Leckman JF. Severe psychosocial stress and heavy cigarette smoking during pregnancy: an examination of the pre- and perinatal risk factors associated with ADHD and Tourette syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19:755-764.
56. Alexander GM, Peterson BS. Testing the prenatal hormone hypothesis of tic-related disorders: gender identity and gender role behavior. *Dev Psychopathol* 2004; 16:407-420.
57. Dewing P, Chiang CW, Sinchak K, Sim H, Fernagut PO, Kelly S, Chesselet MF, Micevych PE, Albrecht KH, Harley VR, Vilain E. Direct regulation of adult brain function by the male-specific factor SRY. *Curr Biol* 2006; 16:415-420.
58. Zou LP, Wang Y, Zhang LP, Zhao JB, Lu JF, Liu Q, Wang HY. Tourette syndrome and excitatory substances: is there a connection? *Childs Nerv Syst* 2011; 27:793-802.
59. Kessler AR. Effects of medications on regulation of body temperature of patients with Tourette syndrome. *J Child Neurol* 2004; 19:220-224.
60. Scahill L, Lombroso PJ, Mack G, Van Watum PJ, Zhang H, Vitale A, Leckman JF. Thermal sensitivity in Tourette syndrome: preliminary report. *Percept Mot Skills* 2001; 92:419-432.
61. Cengel-Kültür SE, Cöp E, Kara A, Cengiz AB, Uludağ AK, Unal F. The relationship between group A beta hemolytic streptococcal infection and psychiatric symptoms: a pilot study. *Turk J Pediatr* 2009; 51:317-324.
62. Martino D, Chiarotti F, Buttiglione M, Cardona F, Creti R, Nardocci N, Orefici G, Veneselli E, Rizzo R. Italian Tourette Syndrome Study Group. The relationship between group A streptococcal infections and Tourette syndrome: a study on a large service-based cohort. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53:951-957.
63. de Oliveira SK, Pelajo CF. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS): a Controversial Diagnosis. *Curr Infect Dis Rep* 2010; 12:103-109.
64. Leckman JF, King RA, Gilbert DL, Coffey BJ, Singer HS, Dure LS 4th, Grantz H, Katsovich L, Lin H, Lombroso PJ, Kawikova I, Johnson DR, Kurlan RM, Kaplan EL. Streptococcal upper respiratory tract infections and exacerbations of tic and obsessive-compulsive symptoms: a prospective longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50:108-118.
65. Lewin AB, Storch EA, Murphy TK. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Streptococcus in identical siblings. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011; 21:177-182.
66. Murphy TK, Storch EA, Turner A, Reid JM, Tan J, Lewin AB. Maternal history of autoimmune disease in children presenting with tics and/or obsessive-compulsive disorder. *J Neuroimmunol* 2010; 229:243-247.
67. Mell LK, Davis RL, Owens D. Association between streptococcal infection and obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome, and tic disorder. *Pediatrics* 2005; 116:56-60.
68. Alexander AA, Patel NJ, Southammakosane CA, Mortensen MM. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS): an indication for tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011; 75:872-873.
69. Riedel M, Straube A, Schwarz MJ, Wilske B, Müller N. Lyme disease presenting as Tourette's syndrome. *Lancet* 1998; 351:418-419.
70. Müller N. Anti-inflammatory therapy with a COX-2 inhibitor in Tourette's syndrome. *Inflammopharmacology* 2004; 12:271-275.
71. Leckman JF, Katsovich L, Kawikova I, Lin H, Zhang H, Krönig H, Morshed S, Parveen S, Grantz H, Lombroso PJ, King RA. Increased serum levels of interleukin-12 and tumor necrosis factor-alpha in Tourette's syndrome. *Biol Psychiatry* 2005; 57:667-673.
72. Chang YT, Li YF, Muo CH, Chen SC, Chin ZN, Kuo HT, Lin HC, Sung FC, Tsai CH, Chou IC. Correlation of Tourette syndrome and allergic disease: nationwide population-based case-control study. *J Dev Behav Pediatr* 2011; 32:98-102.
73. Wenzel C, Wurster U, Müller-Vahl KR. Oligoclonal bands in cerebrospinal fluid in patients with Tourette's syndrome. *Mov Disord* 2011; 26:343-346.
74. Liu S, Yi M, Wang M, Sun Y, Che F, Ma X. Association of IL8 -251A/T, IL12B -1188A/C and TNF- $\alpha$  -238A/G polymorphisms with Tourette syndrome in a family-based association study in a Chinese Han population. *Neurosci Lett* 2011; 495:155-158.

75. Singer HS. Tourette syndrome and other tic disorders. *Handb Clin Neurol* 2011; 100:641-657.
76. Felling RJ, Singer HS. Neurobiology of Tourette syndrome: current status and need for further investigation. *J Neurosci* 2011; 31:12387-12395.
77. Anderson GM, Pollak ES, Chatterjee D, Leckman JF, Riddle MA, Cohen DJ. Postmortem analysis of brain monoamines and amino acids in Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:584-586.
78. Leckman JF, Peterson BS, Anderson GM, Arnsten AF, Pauls DL, Cohen DJ. Pathogenesis of Tourette's syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 1997; 38:119-142.
79. Hyde TM, Stacey ME, Coppola R, Handel SF, Rickler KC, Weinberger DR. Cerebral morphometric abnormalities in Tourette's syndrome: a quantitative MRI study of monozygotic twins. *Neurology* 1995; 45:1176-1182.
80. Miller AM, Bansal R, Hao X, Sanchez-Pena JP, Sobel LJ, Liu J, Xu D, Zhu H, Chakravarty MM, Durkin K, Ivanov I, Plessen KJ, Kellendonk CB, Peterson BS. Enlargement of thalamic nuclei in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:955-964.
81. Cavanna AE, Stecco A, Rickards H, Servo S, Terazzi E, Peterson B, Robertson MM, Carriero A, Monaco F. Corpus callosum abnormalities in Tourette syndrome: a MRI-DTI study of monozygotic twins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81:533-535.
82. Roessner V, Overlack S, Baudewig J, Dechent P, Rothenberger A, Helms G. No brain structure abnormalities in boys with Tourette's syndrome: a voxel-based morphometry study. *Mov Disord* 2009; 24:2398-2403.
83. Peterson BS, Thomas P, Kane MJ, Scahill L, Zhang H, Bronen R, King RA, Leckman JF, Staib L. Basal ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:415-424.
84. Bloch MH, Leckman JF, Zhu H, Peterson BS. Caudate volumes in childhood predict symptom severity in adults of Tourette syndrome. *Neurology* 2005; 65:1253-1258.
85. State MW. The genetics of child psychiatric disorders: focus on autism and Tourette syndrome. *Neuron* 2010; 68:254-269.
86. Bäumer T, Thomalla G, Kroeger J, Jonas M, Gerloff C, Hummel FC, Müller-Vahl K, Schnitzler A, Siebner HR, Orth M, Münchau A. Interhemispheric motor networks are abnormal in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Mov Disord* 2010; 25:2828-2837.
87. Mazzone L, Yu S, Blair C, Gunter BC, Wang Z, Marsh R, Peterson BS. An FMRI study of frontostriatal circuits during the inhibition of eye blinking in persons with Tourette syndrome. *Am J Psychiatry* 2010; 167:341-349.
88. Bohlhalter S, Goldfine A, Matteson S, Garraux G, Hanakawa T, Kansaku K, Wurzman R, Hallett M. Neural correlates of tic generation in Tourette syndrome: an event-related functional MRI study. *Brain* 2006; 129:2029-2037.
89. Werner CJ, Stöcker T, Kellermann T, Wegener HP, Schneider F, Shah NJ, Neuner I. Altered amygdala functional connectivity in adult Tourette's syndrome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 260 (Suppl.2):95-99.
90. Debes NM, Hansen A, Skov L, Larsson H. A functional magnetic resonance imaging study of a large clinical cohort of children with Tourette syndrome. *J Child Neurol* 2011; 26:560-569.
91. Pourfar M, Feigin A, Tang CC, Carbon-Correll M, Bussa M, Budman C, Dhawan V, Eidelberg D. Abnormal metabolic brain networks in Tourette syndrome. *Neurology* 2011; 76:944-952.
92. Liu H, Dong F, Meng Z, Zhang B, Tan J, Wang Y. Evaluation of Tourette's syndrome by (99m)Tc-TRODAT-1 SPECT/CT imaging. *Ann Nucl Med* 2010; 24:515-521.
93. Lampreave JL, Molina V, Mordomingo MJ, Bittini A, Dominiguez P, Almoguera I, Rubai FJ, Carreras JL. Technetium-99m-HMPAO in Tourette's syndrome on neuroleptic therapy and after withdrawal. *J Nucl Med* 1998; 39:624-628.
94. Ranjan N, Nair KP, Romanoski C, Singh R, Venkateswara G. Tics after traumatic brain injury. *Brain Inj* 2011; 25:629-633.
95. Aquino CC, Felício AC, Godeiro-Junior C, Santos-Neto D, Pedroso JL, Oliveira AS, Silva SM, Borges V, Ferraz HB. Tic Disorder: an unusual presentation of neurotoxoplasmosis in a patient with AIDS. *Case Rep Neurol* 2010; 2:45-149.
96. Serrien DJ, Orth M, Evans AH, Lees AJ, Brown P. Motor inhibition in patients with Gilles de la Tourette syndrome: functional activation patterns as revealed by EEG coherence. *Brain* 2005; 128:116-125.
97. Bronfeld M, Belevsky K, Bar-Gad I. Spatial and temporal properties of tic-related neuronal activity in the cortico-basal ganglia loop. *J Neurosci* 2011; 31:8713-8721.
98. Jackson SR, Parkinson A, Jung J, Ryan SE, Morgan PS, Hollis C, Jackson GM. Compensatory neural reorganization in Tourette syndrome. *Curr Biol* 2011; 21:580-585.
99. Gorman DA, Thompson N, Plessen KJ, Robertson MM, Leckman JF, Peterson BS. Psychosocial outcome and psychiatric comorbidity in older adolescents with Tourette syndrome: controlled study. *Br J Psychiatry* 2010; 197:36-44.