

Gilles de la Tourette Sendromu

The Syndrome of Gilles de la Tourette

Hulki FORTA, Gülay ÖZGEN KENANGİL

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

Motor, duyuşsal ve verbal tiklerin birlikte bulunduğu çocukluk ve ergenlik döneminde başlayan bir sendromdur. Ekstrapiramidal sistemin bir hastalığı olarak kabul edilmektedir. Tourette sendromlu (TS) pek çok hastada obsesyon ve kompulsif davranışların tiklere eşlik ediyor olması nedeniyle psikiyatrinin de konusudur. Çocukluk çağının motor tikleri ebeveynlerce ruhsal nedeni yorumlandığından TS'lu hastalar hemen daima çocuk psikiyatri kliniklerine başvurulur. Ayrıntılı nörolojik muayene gereklidir. Olguların bazılarında ekstrapiramidal sistemin laboratuvar incelemeleri de gerekebilir. (Wilson hastalığı araştırması, görüntüleme ile lezyon aranması v.d.) Tiklerin kontrolü için seçilecek tedavinin de hasta özelinde farklılık göstermesi istenir. Özellikle yan etki profilleri zararsız addedilen, sık, endikasyonsuz kullanılma alışkanlığı gelişen seratonin üstünden işleyen ilaçların TS'lu hastalarda kullanılmasının teorik olarak motor bulguları arttırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu yazıda; var olduğu oranda tanı almayan, çocuklukta başlayıp ergenlikte ve erişkin hayatta devam eden TS'nu gözden geçirmeye çalışacağız.

TANIM

Genç yaş diliminde başlayan, motor ve verbal tiklerin birlikte olduğu, kronik, nedeni bilinmeyen bir hastalıktır.

Yazışma Adresi:

Dr. Hulki FORTA
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nöroloji Kliniği

TARİHÇE

Jean Itard 1825 yılında kompleks istemsiz hareketlerin ve uygunsuz kelimelerin tekrarlandığını gözlemlediği 10 hastayı yayımladı. Bu TS için ilk medikal yayın kabul edilmektedir (12). Hastalığa adını veren, George Gilles de la Tourette, Jean-Martin Charcot'nun asistanıdır. Paris Salpetriere hastanesinde tedavi ettiği hastaları 1885 yılında yayınlamıştır. Hastalarındaki istemsiz hareketlerin, Sydenham koresinden ve histeriden farklı olduğunu göstermeye çalışmıştır (12). Söylediği, tikler “kroniktir”, “tedavi edilmezler”, “progresiftirler” ve “herediterdir” yargıları bugün için değişmemiştir. Bu tarihten, 1970'lere kadar hastalığın organik (beyin lezyonlarına sekonder veya postansfalitik) ya da nonorganik (alışkanlık davranışı veya histeri) olduğu üzerine tartışmalar sürmüştür. Haloperidolün 1960'lı yılların ikinci yarısında tikler üzerindeki olumlu etkileri ortaya konduktan sonra, 1970 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde doktor çift Shapiro'ların önderliğinde TS birliği (TSA) kurulmuştur. Bu psikanalitik görüşlerin tarihe gömülmesi olarak yorumlanabilir.

TANI KRİTERLERİ

Hastalığın tanısı için DSM IV kriterleri ve TS çalışma gurubu (TSSG) kriterleri kullanılmaktadır. Tik bozukluklarının birbirinden ayrılmasını ayırıcı tanıya bırakarak, bu iki tanı kriterini vererek birbirinden farklarını vurgulamak istiyoruz.

DSM IV TANI KRİTERLERİ (TS için)

1) Hastalık sürecinde iç içe olmasa da multipl motor ve bir ya da çok verbal tikin aynı zamanda bulunması;

2) Tikler, günde çok sayıda, hemen hemen her gün veya intermittant olarak bir yılı aşkın sürede var olmalıdır;

3) Tiklerin, vücutta dağılımı, sayısı, sıklığı, karmaşıklığı, tipi veya şiddeti zaman içinde değişkendir;

4) Tikler 21 yaşından önce başlamış olmalıdır;

5) İstemsiz hareket ve sesler başka bir tıbbi durum ile açıklanamamalıdır;

6) Motor ve/veya verbal tikler muayene eden tarafından ya doğrudan ya da video veya sinema kaydı olarak görülmelidir (KESİN TS); bu gözlemin olmadığı durumda, yakın akraba veya arkadaşlarının şahit olduğu tikleri muayene edene göstermeleri kabul edilebilir (ANLATIMLI TS) (1).

TSSG TANI KRİTERLERİ

1) Hastalık sürecinde iç içe olmasa da multipl motor ve bir ya da çok verbal tikin aynı zamanda bulunması;

2) Tikler, günde çok sayıda, hemen hemen her gün veya intermittant olarak bir yılı aşkın bir sürede var olmalıdır, bu süre içinde tiklerin var olmadığı dönem ard arda üç aydan fazla sürmemelidir;

3) Bozukluk, belirgin strese veya sosyal, mesleki ya da diğer yaşam alanlarında anlamlı hasara sebep olmalıdır;

4) Tikler 18 yaşından önce başlamış olmalıdır;

5) Bozukluk, bir maddenin direkt fizyolojik etkisiyle (ör. stimulanlar) veya genel bir tıbbi durum (ör. Huntington koresi, postviral ensefalit) nedeniyle olmamalıdır (13).

Görüldüğü gibi her iki tanı kriteri arasında başlangıç yaşı ile ilgili fark vardır. Bizim deneyim ve düşüncelerimiz de bu yönden TSSG kriterlerine yakındır. Üç aydan uzun semptomsuz

periyot gerekliliği yönünden de bu kriterler olumludur. Kriter olarak DSM IV tiklere şahitliği ya da şahit anlatımının onayını şart koşarken TTSG bunu kriterlerinin içine almamıştır. Burada DSM IV kriterlerine uymak doğru görünmektedir.

Tik bozukluklarının tanınmasında DSM IV ayrıca TS için bazı ayrıcalıklar da tanımaktadır. "Tanısı ertelenmiş kesin tik bozukluğu" olarak TS kriterleri noksansız var ancak koşul olan 1 yıllık süre dolmamış vakalar düşünülmüştür. Yine "Muhtemel TS" olarak iki tip tanımlamıştır. Tip 1, TS tanı kriterlerinden yalnızca 3. ve 4. kriteri uymayan olgular içindir. Tip 2, TS tanı kriterlerinden yalnızca 1. kriterdeki özellik ya tek motor tik ile verbal tik varlığı ya da multipl motor tiklere olası verbal tik eşlik etmesi olarak değişmiştir.

KLİNİK

Tanı koymak tiklerin varlığı ile mümkündür. Tikler TS'da basit veya kompleks olabilir. Basit motor tikler her vücut parçasında görülebilirler. Yüz ve başta daha sık görüldüğünü söylemek mümkündür. Basit tiklere, ard arda göz kırpması, baş silkeleme, omuz oynatma ve karnını içe çekip bırakma örnek olarak verilebilir. Basit vokal tikler ard arda burun çekme, ard arda burundan hava vererek ses çıkartma, boğaz temizleme ve dil- dişler teması ile ses çıkartma şeklinde örneklenebilir. Kompleks motor tikler insanlara ya da eşyalara dokunma, daire çizerek dönme, boşluğa yazı ya da şekil çizme örnekleriyle anlatılabilir. Verbal kompleks tikler, hecelerin, kelimelerin hatta kısa cümlelerin tekrarı şeklinde ortaya çıkarlar. Küfürlerin uygunsuz yer ve zamanlarda çıkması (Kaprolali) ve tekrarlanması TS'da siktir. Sıklık %40 olarak verilmektedir (16,12). Duyusal tikler esasında motor ve verbal tiklerin yaratıcısıdır. "Boğazımda bir şey var.", "Ensem kaşınıyor.", TS'lu hastaların motor ve verbal tiklerinin açıklamasında kullandıkları ifadeler olup duyusal tikleri anlatmaktadırlar. TS'lu hastaların üçtebirinde ekolali, ekopraksi şeklinde tikler de vardır. TS'li hastalar, "Böyle yapıyorum.", "Böyle ses

çıkartıyorum.” diyerek tiklerini tekrarlayabilirler. Tik hastaları mişli geçmiş zaman kullanmazlar. “Yapıyorum” derler, “yapıyormuşum” demezler. Yine örneğin “ Omzumu oynatıyorum” derler, “omzum oynuyor(muş)” demezler. “Nasıl yapıyorsun? Yap bakayım.” Komutuna “nasıl yapayım, yapamam” demeden eksiksiz uyan hastalar tik hastalarıdır. Hastalar tiklerini baskılayabilirler. Bunun nasıl başarıldığı yönünde sağlıklı bir hipotez bile kurulamamıştır. TS’lu hastalar bunu başarırlar ve bir süre sonra bütün erteledikleri tik sayısı ve çeşitliliğini kısa bir zamana sığdırırlar. Baskılamanın tabii ki bir sınırı vardır. Tikler TS’lu hastalarda belli dönemlerde yığılmalar gösterirken, belli dönemlerde de çok azalır hatta kaybolurlar. Bu sessiz periyodu sağlayan faktörler maalesef saptanamamıştır. Stresten uzak dönem saptanabilen tek etkidir.

Tiklere eşlik eden patolojik tablolardan biri obsesif-kompulsif bozukluklardır (OCD). TS’lu hastalarda belirgin ya da silik, sık ya da seyrek obsesyon ve kompulsif davranışlar söz konusudur. Kendi tanı kriterlerini dolduracak kadar gerçek OCD’a TS’lu hastaların % 40’ında rastlanır (21). Bizim deneyimizde en sık görülen komplasyonlar yatmadan önce uygulanan, hastadan hastaya değişen ritüellerdir. Bir hastanın odasının ışığını belli sayıda (onlarca) yakıp söndürmeden yatamadığını, bir diğerinin yatmadan önce aile bireylerini ondan çok ama belli sayıda öpmeden yatağa gitmediğini kayıtlarımızda buluyoruz. Yatış öncesinin bu kompulsif davranışlarına çoğunlukla obsesyonlar eşlik ederler. Kompulsif davranışlar için verilen son örnekteki 12 yaşında ki hasta, bu aile bireylerini o sayıda öpmezse, annesinin öleceği şeklinde, kendisinin de saçma bulduğu zorlu düşünceyi ifade etmişti. TS’lu hastaların çoğu, kompulsif davranışları niçin yaptıklarını “Benim için iyi olacak” diyerek yanıtlarlar. “İyi olacak ne demek?” sorusu genellikle yanıtız kalır. Tourette sendromu ile OCD’nin etyolojik ve genetik çakışma noktaları da ilginçtir. Aynı hastalığın bireysel farklı seyirleri olduğu bile düşünülebilir.

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (ADHD) çocukluk çağının bir psikiyatrik rahatsızlığıdır. Genetik olduğu bilinen bu hastalığın TS’u ile birlikteliği de bilinmektedir. TS’lu hastaların yaklaşık 1/4’ünde ADHD söz konusudur. Genetik yatkınlık çakışma noktaları da gösterir. Aynı ailenin farklı bireylerinde TS, ADHD ve TS ile ADHD’ye rastlanmıştır (21, 24).

Tourette Sendromlu hastalarda değişik derecelerde öğrenme ve eğitim güçlükleri bilinmektedir. Özellikle ADHD’nin eşlik ettiği olgularda belirgindir.

Aşırı duyu algılama duyarlılığı TS’li hastalarda oldukça sıktır. Buna dayanarak giysilerinin kolunu, yakasını kesen pek çok hasta bilinmektedir. Bu duyarlılığa, ortaya konmuş ya da konamamış obsesyonlar da katıldığında yeni giysi reddi, yeni yemek reddi ve saç tara(t)ma, kestirme reddi gibi ciddi sorunlar gözlenir.

Psikiyatrik yakınmalar da TS’da sıktır. Anlaşılabılır anksiyete ve depresyon bazen tedavi gerektirir boyutlardadır. TS’nun OCD ile birlikte olduğu hastada mani bildirilmiştir (16). İmpulsivite ve impuls kontrol bozuklukları da problem yaratan bir durumdur (22).

Hastalığın sıklığı erkeklerde 10.000/5, kadınlarda 10.000 de 3 olarak verilmiştir (İsrail Ordu Çalışması).

Hastalığın en çok 5-14 yaş aralığında ortaya çıktığını, çalışma ortalamaları olarak söyleyebiliriz.

Erkek çocuklarda kızların 5 katı fazla görülür.

İrklara ait bir özellikten söz edecek kadar çalışma yoktur.

ETYOLOJİ

Tourette Sendromunun genetik olduğu yayınlandığı günden beri bilinmektedir. Birinci derecede akrabalarda % 5-15 prevalans gösterir. Bunun bir başka ifadesi TS’lu hastaların akrabaları genel popülasyonun 100 katı sıklıkta tik hastalıklarına yakalanırlar (12).

Çok sayıda genum çalışması planlanmış ve bazıları tamamlanmıştır. En önemlilerinden biri, çok merkezli 76 TS'lu ailenin (en az iki birey) katıldığı 110 kardeşin DNA analizinin yapıldığı çalışmadır (7, 24). Bu çalışmada istatistiksel anlamlı sonuç alınamamışsa da 4q ve 8p bölgelerinde yoğunlaşmadan bahsedilmektedir. Diğer daha az hastalı çalışmalarda da başka başka kromozomlardan söz edilmektedir (5,7, 24). Bu gün için ancak TS'nun bir değil birden çok geni ilgilendirdiğini söyleyebiliriz.

Tiklerin streptokok infeksiyonlarından hemen sonra başladığını belgeleyen çok sayıda yayın vardır (4, 21, 12). Bu infeksiyonlar nasıl kore yaratıyorlarsa tik ve OCD da yaratabilirler. TS'lu ve OCD'lu hastalarda antistreptokokkal antikörlerin çok yüksek titrelerde olduğu gösterilmiştir (4). Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) tanımı ve bu bozukluğun kapsam genişliği tartışılmaktadır. Yine de bu postinfeksiöz teori tedavide yeni yaklaşımlar getirmiştir. Obsesif kompulsif bozuklukta IV Ig tedavisinin olumlu sonuçları yayınlanmıştır (25).

Beynin değişik bölgelerini tutan değişik etyolojili lezyonların da tik bozukluklarına neden olduğu bilinmektedir. Sendromun araştırılmasını inceleyeceğimiz bölümde ilgili anatomik yapılara değineceğiz.

ARAŞTIRMALAR

Beynin çeşitli aracı maddeler ile hareket organizasyonunu sağlayan tüm faktörleri, davranışları duyuşsal algılamalarının tümünü sağladığını biliyoruz. Bu aracı maddelerin en bilinen gurubu transmitterlerdir. Ekstrapiramidal sistemin sendromu olan Tourette'de transmitterler üzerine çok sayıda çalışma yapılmış ve yapılmaktadır. Bu sistemin en önemli transmitteri olan dopamini sona bırakarak transmitter çalışmalarına kısaca değineceğiz.

Asetilkolin bazal ganglionlarda dopaminden sonra gelen ve onla belirli bir denge oluşturduğu bilinen transmitterdir. TS'lu hastaların eritrosit kolin düzeyleri yüksek bulunmuştur (20).

Az sayıda postmortem incelemede doku asetilkolin seviyesi normaldir (20).

Santral etkili alfa noradrenalin agonisti olan clonidinin tiklerin kontrolünde olumlu etkilerinin biliniyor olması nedeniyle, noradrenalin metabolizması araştırılmıştır. Norepinefrin metaboliti 3-methoksi-4 hidrosifenilglycol (MHPG) TS'lu hastaların serum ve BOS'larında normal bulunmuştur (20,12). Başka bir çalışmada TS'lu hastaların BOS norepinefrin ve kortikotropin düzeyleri normallerden yüksek bulunmuştur (20).

Serotonin fonksiyonları da araştırılmıştır. Serotonin öncüsü triptofanın plazma düzeyi TS'lu hastalarda normalden düşüktür (20).

GABA (inhibitör) ve glutamat (eksitatör) çalışmaları olumlu sonuç vermemiştir.

Dopamin şüphesiz TS'li hastalar için en önemli maddedir. TS'li hastalarda dopaminerjik fonksiyonlar anormaldir. Halloperidolün (dopamin reseptör blokleri) 1960'lı yıllarda tiklerin kontrolünde etkin olduğunu gösteren tedavi yayınlarından sonra çok sayıda çalışma yapılmıştır. Halende MR fonksiyon çalışmalarının dopaminle yürütüldüğünü biliyoruz (14, 19). Dopamin metaboliti homovanilik asit (HVA) TS'lu hastalarda anormallik olduğunu ortaya koymuştur. Dopamin reseptör bağlayıcı maddelerle (C 11 raclopride, C 11 3-N-metil piperon ve I 123 iodo-6-metoksibenzamide) yapılan PET ve SPECT çalışmaları TS'lu hastalar ile normaller arasında fark olmadığını göstermiştir (17, 19). Flor 18 florodeoksiglikoz ile yapılan PET araştırması TS'nda kaudat ve talamik metabolizmanın hastalığın şiddeti ile ters orantılı olduğunu göstermiştir (12, 14).

Tourette sendromunun anatomik lokalizasyonu ile ilgili yaklaşımlar olgu bildirilerine ve çok az sayıdaki otopsi verilerine dayanmaktadır. En sorumlu tutulan bölge bazal ganglionlardır (6, 14). Onları prefrontal anormallikler ve talamik tutulumlar izlemektedir. Otopsi bulguları daha çok bazal ganglionları işaret etmektedir.

İstemli göztoparı sakkadik hareketlerinin TS'da bozulduğu gösterilmiştir (18).

AYIRICI TANI

Tourette sendromunun tanı kriterlerini doldurmayan diğer tik bozuklukları ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin multipl motor ve verbal tiklerin kronik olarak var olduğu bir hastada bunlar aynı anda hastalığın hiç olmasa bir döneminde bir arada değilse “Kronik multipl tik veya fonik tik bozukluğu” olduğundan bahsetmeliyiz (1). “Kronik tek tik bozukluğu” hastada ya motor ya da verbal tik olduğunda kullanılmalıdır (1). “Geçici tik bozukluğu” kronikleşme dışında her kriteri TS’na uyar, ancak en az 2 hafta sürerken 1 yılı bulmamalıdır. Belki de çocukluk çağının en sık olan tik bozukluğudur. Yine de verbal tiklerin işe karışmamış olması bu tanı için süre beklenmeksizin kolaylaştırıcı olur. Bu sayılan bozuklukların hiç birine uymayan tik bozukluklarını DSM IV “Nonspesifik tik bozuklukları” olarak sınıflar.

Ayrıcı tanı için en önemli hastalık her türlü ekstrapiramidal semptomla ortaya çıkabilen Wilson hastalığıdır (Hepatolitiküler dejenerasyon). Bu nedenle tikle başvuran hastalarda seruloplasmin serum seviyesi baktırılmalıdır. Kayser – Fleischer halkası araştırılabilir.

Ayrıcı tanıya girebilecek diğer durumları sadece saymakla yetineceğiz. Kore ile giden (başta Sydenham olmak üzere) çok sayıda hastalık, epilepsinin özellikle göz kapağını tutan parsiyel veya jeneralize formları, Hallervorden-Spatz hastalığı, Tardiv diskinezi ve diğer fokal distoniler ayırıcı tanıya girebilir. Her şeye rağmen TS tanısı kolayca konan bir tanıdır.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Washington, D.C: American Psychiatric Association ; 1994
2. Jankovic J. Tourette syndrome : phenomenology and classification of tics, Neurol Clin 1997 :15(2): 267-75,
3. Dodick D, Adler CH. Tourette’s syndrome: current approaches to recognition and management. Postgrad Med 1992 :92(5): 299-308,
4. Kurlan R, Tourette’s syndrome and “PANDAS”: Will the relation bear out? Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection. Neurology 1998 : 50(6).1530-4,
5. Hanna PA, Janjua FN, Contact CF, et al. Bilineal transmission in Tourette syndrome. Neurology 1999 : 53(4):813-8,
6. Leckman JF, Peterson BS, Pauls DL. Tic disorders. Psychiatr Clin North Am 1997 :20(4):838-61,

TEDAVİ

Tourette sendromunun tedavisinde çok sayıda ilaç kullanılmaktadır. İlaç tedavisinde seçim hastanın klinik farklılıklarına, yaşına ve hastalığın ruhsal etkilenme şekil ve şiddetine dayandırılmalıdır. Medikal tedaviye mutlaka aile bireylerinin hastalık hakkında bilgilendirilmesi ve eğitime katılmalıdır.

Yaygın olarak kullanılan ilaçlar antipsikotiklerdir. Klasik antipsikotikler kadar atipik antipsikotikler de tiklerin kontrolünde etkilidir. Her ilaçla iyi sonuç bildirimleri vardır. Clonidin (santral etkili noradrenalin agonisti) halloperidole alternatif olmuş eski bir ilaçtır, yan etkileri nedeniyle son derece dikkatli kullanılmalıdır. Bu yılları moda ilaçları, botoks ve IV Ig dahi kullanılmıştır. Tetrabenazin distonilerde kullanılan dopamin tüketici bir maddedir, TS’unda da etkili olmuştur. Nikotin (8), Naltrexone (opioid antagonist), dopamin agonistleri (9), deprenyl (11), ropinirole (23), SSRI lar gibi pek çok ilaç kullanılmış ve kullanılmaktadır.

İzole santral sinir sistemine etkili bir kalsiyum kanal blokleri olan flunarizine ile ilgili yaygın bulmak zordur. Amerika Birleşik Devletlerinde ruhsatlanmamış bu migren profilaksisinde kullanılan ilaç tikleri kontrolünde mekanizması bilinmeden etkili olmaktadır. Bizim ondan çok olgudaki deneyimimiz de olumludur. Gerçi ilacın kronik kullanımında istemsiz hareketlerin çıktığına işaret eden bildirimler varsa da bu bir paradoks etkidir.

Alternatif tedaviler içinde stereotaksik cerrahi girişimlerden de söz edilmektedir (10).

Psikolojik destek tedavileri ve hasta çevresi ve öğretmenlerin eğitimi TS’nda önemlidir.

7. Alsobrook JP, Pauls DL. The genetics of Tourette syndrome. *Neurol Clin* 1997 ;15(2):381-93,
8. Dursun SM, Reveley MA, Bird R, et al. Longlasting improvement of Tourette's syndrome with transdermal nicotine. *Lancet* 1994 ; 344(8936):1577,
9. Lipinski JF, Sallee FR, Jackson C, et al. Dopamine agonist treatment of Tourette disorder in children : results of an open-label trial of pergolide. *Mov Disord* 1997 ; 12(3):402-7,
10. Vandewalle V, van der Linden C, Groenewegen HJ, et al. Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus. *Lancet* 1999 ; 353(9154):724,
11. Jankovic J. Deprenyl in attention deficit associated with Tourette's syndrome. *Arch Neurol*;1993 ; 50(3):286-8,
12. Cohen DJ, Jankovic J, Goetz CG . Tourette syndrome. In: *Advances in neurology*. Vol 85 Philadelphia, Pa: Williams & Wilkins ; 2001
13. The Tourette Syndrome Classification Study Group : Definitions and classification of tic disorders. *Arch Neurol* 1993 Oct; 50 (10): 1013-6
14. Saka E, Graybiel AM. Pathophysiology of Tourette's syndrome: Striatal pathways revisited. *Brain Dev*. 2003 Dec; 25 Suppl 1 15-19
15. Leckman JF. Phenomenology of tics and natural history of tic disorders. *Brain Dev*. 2003 Dec; 25 Suppl 1 24-8
16. Ohta M, Kano Y. Clinical characteristics of adult patients with tics and/or Tourette's syndrome. *Brain Dev*. 2003 Dec; 25 Suppl 1 32-6
17. Segawa M. Neurophysiology of Tourette's syndrome: pathophysiological considerations. *Brain Dev*. 2003 Dec; 25 Suppl 1 62-9
18. Nomura Y, Fukuda H, Terao Y, Hikosaka O, Segawa M. Abnormalities of voluntary saccades in Gilles de la Tourette's syndrome: Pathophysiological consideration. *Brain Dev*. 2003 Dec; 25 Suppl 1 48-54
19. Nomura Y, Segawa M. Neurology of Tourette's syndrome (TS) TS as a developmental dopamine disorder: a hypothesis. *Brain Dev*.2003 Dec; 25 Suppl 1 37-42
20. Singer HS, Minzer K. Neurobiology of Tourette's syndrome: concepts of neuroanatomic localization and neurochemical abnormalities. *Brain Dev*.2003 Dec;25 Suppl 1 70-84
21. Gilbert DL. et al. Association of cortical disinhibition with tic, ADHD, and OCD severity in Tourette's syndrome. *Mov Disord*.2004 Apr;19 (4): 416-25
22. Mathews CA. et al. Self injurious behaviour in Tourette's syndrome: correlates with impulsivity and impulse control. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Aug; 75 (8): 1149-55 (online)
23. Anca MH, Giladi N, Korczyn AD. Ropinirole in Gilles de la Tourette syndrome. *Neurology*.2004 May 11;62 (9): 1626-7
24. Virgilio GH, Evidente MD. Is it a tic or Tourette's ? *Postgrad Med* 2000; 108 (5):online