

GILLES DE LA TOURETTE SENDROMU VE BİRLİKTE BULUNAN BOZUKLUKLAR

Bahar Gökler*

ÖZET

Gilles de la Tourette sendromu (GTS), etyopatolojisi henüz tam anlamıyla açığa kavuşmamış olan, motor ve vokal tiklerle nitelikli bir bozukluktur. Bu hastalığın sıklıkla başka bozukluklarla bir arada bulunduğu bilinmektedir. Dolayısıyla GTS'nun etyolojisine yönelik olan genetik ve nörokimyasal araştırmaların, bu bozuklukla eş zamanlı olarak birlikte görülen birçok hastalık durumlarının kaynağına irtide de yol gösterici olacağı düşünülmektedir. Bu yazıda GTS ile birlikte görülen hastalıklar özellikle bu açılarından ele alınarak gözden geçirilmektedir.

Anahtar sözcükler : Gilles de la Tourette sendromu, birlikte bulunan bozukluklar.

SUMMARY : COMMORBIDITY IN GILLES DE LA TOURETTE'S SYNDROME

Gilles de la Tourette's syndrome (GTS) is a disorder with indefinite etiology which is characterized by both motor and vocal tics. It has been known that this disorder is seen commonly by co-existence of some other disorders. Research on the genetic and neurochemical factors concerning the etiology of this syndrome will also play an important role in highlighting the ethiopathological profile of the comorbid disorders. In this article, the co-occurrence of some disorders with GTS is reviewed from this view -point.

Key words : Gilles de la Tourette's syndrome, comorbidity.

GİRİŞ

Gilles de la Tourette sendromu (GTS) motor ve vokal tiklerle nitelikli bir bozukluktur. Diğer sık görülen belirtileri koprolali, kopropaksi (toplum tarafından kabul edilebilir olmayan sözcükler, sıklıkla açık saçık sözcükler söyleme, benzer davranışlarda bulunma), ekolali (başka bir kişinin son duyulan sesini, sözcüğünü, deyişini ya da son duyulan sesi yineleme), ekopraksi (gözlenen birinin hareketlerini yineleme) ve palilali (kendi çıkardığı ses ya da kullandığı sözcükleri yineleme) 'dir; ancak bu bulgular tanı koyma açısından mutlaka koşul değildir (Robertson 1989, Steingard ve Dillon - Stout 1992, Robertson ve ark. 1993, Lanser ve ark. 1993).

GTS'nda belirtiler genellikle çocuklukta başlar, azalır, çoğalarak giden bir süreç izler; zaman içinde belirtilerin sıklığı, şiddeti ve tuttukları bölge değişebilir. Tikler çoğalabilir ise de genelde çocuğun büyümesi ile birlikte giderek düzelme gösterirler. Tikler, fizik ya da duygusal zorlarla artabilir ve istemli bir biçimde kontrol altına alınabilir. Çoğunlukla motor tikler önce başlar, vokal tikler daha sonra çıkar. Baş ve boyunu içeren tikler, gövde ve karındaki tiklerden önce görülür (Steingard ve Dillon- Stout 1992, Lanser ve ark. 1993).

GTS'ndaki motor tikler klonik (kısa süreli silkinme, sıçrama biçiminde) ya da tonik (distonik, sürekli) hareketler olarak iki ayrı nitelikte olabilirler (Stone ve Jankovic 1991).

GTS'nun yaşam boyu görülme sıklığı % 0.01 - % 0.05 arasında nitelendirilmekle birlikte, bazı yazarlar oranını % 1 sıklıkta olduğunu bildirirler. GTS, erkeklerde, kızlardan daha sık görülmektedir (aktaran Steingard ve Dillon - Stout 1992).

GTS otozomal dominant yolla geçen kalıtsal bir bozukluktur. GTS fenotipinden sorumlu olan gen ya da genler henüz saptanamamıştır. Kromozom çalışmaları, özellikle 18q22, 3p21 ve 8g24 gibi genomların özel bazı bölgelerine ilişkin genetik bağlantılar göstermişlerdir (Pauls 1992, Tolosa ve Kulisevski 1992, Robertson ve ark. 1993). Taylor ve arkadaşları, GTS 'lu bir hastada 9. kromozomun kısa kolunda bir delesyon bulunduğunu açıklamışlardır (aktaran Tolosa ve Kulisevski 1992).

GTS'nda fizyopatoloji araştırıldığında, bu konunun henüz tam anlamıyla açıklığa kavuşmadığı ve bilinmezlikler içerdiği görülmektedir. GTS, büyük bir olasılıkla bir ölçüde dopaminerjik reseptör aşırı duyarlılığına bağlı olarak gelişmektedir (Steingard ve Dillon - Stout 1992, Lanser ve ark. 1993). Ancak serotonin ve norepinefrin ile ilgili yönler de bulunmaktadır. Motor tiklerden dopamin aşırı etkinliği sorumlu tutu-

* Doç. Dr., Hacettepe Üniv. Tıp Fak. Çocuk Ruh Sağlığı Bl. Ankara

lurken, koproli ve dürtüsellik (impulsivite) norepinefrinerjik ve serotonerjik sistemlerle bağıntılı bulunmuştur. Kolinerjik mekanizmalar ve GABA'nın da GTS etyopatolojisinde etkinlikleri vardır (Bornstein ve Baker 1991, Yuwiler ve ark. 1992).

GTS'nda bazı belirtilerin ortaya çıkmasında endojen opiat sistemin de rol oynadığı belirtilecek, naltrekson tedavisinden sonra tiklerde belirgin derecede azalma olduğu gösterilmiştir (Tolosa ve Kulisevski 1992).

Bazı çalışmalar GTS'nda basal gangliya yapılarının tutulduğunu belirtirken, diğer çalışmalar organik bir temel yapı bozukluğu bulunmadığını ileri sürmektedirler (aktaran Steingard ve Dillon - Stout 1992). Basal gangliya işlev bozukluğu yönündeki bulgular, diğer hareket bozuklukları üzerindeki çalışmalar, ilaç ve EEG araştırmaları sonucu elde edilmiştir. Örneğin; Huntington Koresi ve Parkinson hastalığı gibi hareket bozukluğu içeren durumlarda da basal gangliya işlev bozukluğunun bulunması, bu varsayımı destekler doğrultudadır. Basal gangliyada nörolojik bir travma sonrası GTS'na benzer bulguların ortaya çıktığını belirten yayınlar bulunmaktadır. (Stone ve Jankovic 1991, Caplan ve ark. 1992, Steingard ve Dillon - Stout 1992).

GTS'nda basal gangliya tutulumuna ilişkin kanıtlardan birisi de, haloperidol, pimozid gibi dopamin blokörlerinin, GTS tedavisindeki etkinlikleri, metilfenidat gibi dopamin-agonistlerinin ise semptomu bulunmayan kişilerde bile, tiklerin ortaya çıkmasına yol açan özellikleridir. Basal gangliya ve korteksin limbik bölgeleri, beyinde dopaminerjik etkinliğin birincil alanlarıdır. Bazı araştırmacılar basal gangliya ya da korteksin limbik bölgesindeki dopaminerjik işlev bozukluğunu GTS'nun oluşumundan sorumlu tutmaktadırlar (Stone ve Jankovic 1991, Steingard ve Dillon - Stout 1992, Lanser ve ark. 1993).

GTS'lu hastaların EEG'lerinde tiklerin çıkışından önce öncül değişikliklerin görülmediği belirtilmiştir. Bu bulgular da tiklerin kortikal kaynaklı olmayıp, basal gangliya gibi subkortikal yapılardan köken almış olabilecekleri sonucunu desteklemektedir (Steingard ve Dillon - Stout 1992).

Ancak otopsi çalışmaları, CT ve MRI sonuçları GTS'daki basal gangliya işlev bozukluğuna ilişkin bulgular vermemektedir. Chase ve arkadaşları, PET (pozitron emisyon tomografi) ile

basal gangliyada metabolizma artımı saptamışlardır. Yine frontal ve temporal loblarda da metabolik hızda bazı değişiklikler belirlenmiştir (aktaran Robertson 1989).

GTS'ndaki vokal ve motor tiklerin sıklıkla başka bazı bozukluklarla birarada bulunduğu bilinmektedir.

Bunlar :

- Obsesif kompulsif bozukluk
- Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
- Davranım bozukluğu
- Otizm - yaygın gelişimsel bozukluk
- Uyku bozuklukları
- Depresyon ve anksiyete bozukluğu
- Çeşitli nörolojik bozukluklar şeklinde sıralanabilir.

OBSESİF KOMPULSİF BOZUKLUK (OKB) VE GTS

Araştırmalarda GTS ile OKB arasında genetik bir ilişkinin bulunduğu belirtilmiştir. Her iki bozukluktaki stereotipik ve yineleyici belirtiler ortak bir görünüm içermektedirler (Bornstein 1990, Pauls 1992). Ancak Pauls ve arkadaşları (1993) bu iki hastalığın arasında yalnızca etyolojik bir bağ olmayıp, OKB'un GTS'unun bir değişkeni olarak ele alınmasının daha uygun olduğunu ileri sürmektedirler.

Son çalışmalar GTS'lu hastaların % 7 sinde, OKB saptandığını ve bu hastalıkların benzer klinik bulgular ve ailesel geçiş örüntüsü sergilediklerini belirtmektedirler. Yine GTS'da % 30 - % 90 arasında değişen oranlarda obsesif kompulsif belirtilere rastlandığı aktarılmaktadır. Araştırmalar GTS'lu kişilerin birinci dereceden akrabalarında obsesif kompulsif bozukluk görülme oranının oldukça yüksek olduğunu göstermektedir (Robertson 1989, Stone ve Jankovic 1991, Pauls 1992, Steingard ve Dillon - Stout 1992, Robertson ve ark. 1993, Pauls ve ark. 1993).

GTS'na benzer olarak, obsesif kompulsif bozukluğun da bir basal gangliya işlev bozukluğundan kaynaklandığına ilişkin veriler giderek artmaktadır. Basal gangliya'nın yüksek oranda serotonin reseptörü içerdiği belirtilmektedir. OKB tedavisinde etkin olduğu saptanmış olan kломipramin ve fluoksetin'in serotonerjik sistem üzerine seçici etkilerinin olduğu bilinmektedir.

PET çalışmaları da yine OKB'ta orbital korteks ve basal gangliya (corpus striatum) tutulumu göstermektedir (Bornstein 1991, Steingard ve Dillon - Stout 1992, Kurlan ve ark. 1993).

Nörotransmitterler üzerindeki araştırmalar, GTS ile OKB arasında, karmaşık bir ilişki olduğunu belirler. OKB için serotonerjik, GTS için dopaminerjik mekanizmalar sorumlu tutulmakta ise de, her iki hastalıkta da diğer transmitter sistemlerin ilişkisini vurgulayan veriler bulunmaktadır (Bornstein ve Baker 1991, Steingard ve Dillon-Stout 1992, Lanser ve ark.). GTS ile birlikte OKB gösteren bir grupta, hem serotonerjik, hem de dopaminerjik işlevlerde bozukluk olabileceği ya da bu sistemler arasındaki dengede bir sorun bulunduğu üzerinde durulmaktadır. Bu varsayım, her iki sistemin de basal gangliya ile ilişki açısından, nöroanatomik kuramlarla da uyumaktadır. (Steingard ve Dillon-Stout 1992).

GTS ve OKB'u olan hastaların tedavisine ilişkin araştırmalar giderek artmaktadır. Klomipramin ve fluoksetin gibi seçici serotonerjik ajanların etkin olduğu üzerinde durulmaktadır. Klomipramin'in GTS 'lu hastalarda obsesif kompulsif semptomların tedavisinde olduğu kadar tiklerin yoğunluğunu azaltmada da yarar sağladığını belirten bazı araştırmalar bulunmaktadır. GTS ile birlikte OKB'u olan hastalarda fluoksetin kullanımının obsesif kompulsif belirtileri yatıştırıp, tiklerde bir farklılık yaratmadığına ilişkin çalışmalar yanında fluoksetin tedavisi ile (20-40 mgr/gün, 4 ay süreyle) obsesif kompulsif belirtilerde hiç değişme olmaksızın, tikler, dikkat ve sosyal işlevlerde düzelmeyi gösteren araştırmalar da vardır (Steingard ve Dillon - Stout 1992, Kurlan ve ark. 1993).

Fluvoksamin (250 mgr / gün) ile pimozid'in (1mgr/gün) birlikte kullanımı sonucu, tek başına fluvoksamin ile bir sonuç alınmazken, hem obsesif kompulsif belirtilerin, hem tiklerin belirgin biçimde azalması da yine bazı hastalarda, hem serotonerjik, hem dopaminerjik sistemde bir işlev bozukluğu olduğunu düşündürmektedir (Steingard ve Dillon-Stout 1992).

GTS ve OKB, her ikisi de stres ve anksiyete ile artan bozukluklar olduğundan çeşitli davranışçı tedavi tekniklerinden benzer biçimde yarar sağlayabilirler (Steingard ve Dillon - Stout 1992).

GTS VE DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU (DEHB)

GTS'undaki vokal ve motor tikler sıklıkla, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ile birlikte bulunabilmektedir (Robertson 1989, Tolu ve Kulisevski 1992, Pauls ve ark. 1993). Bu çocuklar çoğunlukla yaşlıları içinde dışlanan, daha yalnız ve daha agresif çocuklar olarak tanımlanmaktadır (Robertson 1989).

Okul ve öğrenmeye ilişkin sorunlara sık rastlanır. GTS'nda, hastalığa özgü vokal ve motor tikler büyük ölçüde zamanla azalsa bile, bu dikkat, öğrenme ve davranış sorunları kalıcılıklarını korurlar (Robertson 1989, Lanser ve ark. 1993).

Bir başka önemli nokta da, DEHB nedeniyle stimulan ilaçlar alan çocuklarda tik ve kompulsif davranışların ortaya çıkmasıdır. DEHB nedeniyle metilfenidat ve deksroamfetamin alan 45 erkek çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, % 60'ında hareket bozukluğu, % 51'inde kompulsif davranışlar saptanmıştır. Haloperidol ve pimozid gibi dopamini bloke eden ajanlarla GTS'unun tedavisinde yararlı sonuçlar elde edildiği, metilfenidat gibi dopamin agonistleri ile de, tiklerin ortaya çıktığı ya da alevlendiği gösterilmektedir (Steingard ve Dillon-Stout 1992).

GTS VE DAVRANIM BOZUKLUĞU

Tiklerle birlikte davranışsal sorunlar, GTS'lu hastanın sosyal uyumunu olumsuz yönde etkileyen özelliklerdir. GTS hastalarında çeşitli yazarlar tarafından pek çok davranış sorunu bildirilmiştir :

- Kendine zarar verme (% 13 - % 53 oranında)
- Agresivite, öfke, şiddet (eşyaya, hayvanlara, insanlara zarar verme)
- Disiplin sorunları (erkeklerde fazla)
- Yalan söyleme
- Çalma
- Ateşle oynama
- Kavgacılık
- Tepkisellik
- İlaç ve alkol bağımlılığı (aktaran Robertson 1989).

OTİZM - YAYGIN GELİŞİMSEL BOZUKLUK, ŞİZOFRENİ BENZERİ BOZUKLUK VE GTS

Sverd, Comings ve Comings'in, 26 çocukta otizm-yaygın gelişimsel bozukluk ve GTS'nun birlikte görüldüğünü belirten yayınları bulunmaktadır (aktaran Tolosa ve Kulisevski 1992). Yine aynı araştırmacılar GTS'lu hastaların yakın akrabalarında otizm tanımlamış, bazı otizm, yaygın gelişimsel bozukluk türlerinin GTS ile aynı gen ve aynı yolla geçtiğini belirtmişlerdir (aktaran Sverd ve Montero 1993). GTS'nun hallusinasyon, paranoid düşünce yapısı, şizotipal düşünce özellikleri ve şizofreni benzeri psikoz belirtilerini içeren bir herediter tik bozukluğu olduğunu belirleyen araştırmalar vardır (Sverd ve Montero 1993).

Berthier ve arkadaşları GTS ile birlikte Asperger sendromu bulguları gösteren 7 hastayı incelemişler ve bu hastaların, otizm - yaygın gelişimsel bozukluk ile birlikte bulunmayan hastalara kıyasla, daha fazla motor ve uzamsal bozukluk, sözel olmayan problem çözme yetisinde düşüklük saptamışlardır. Bu 7 hastanın 5 'inde MRI tetkikinde yapısal beyin anormallikleri bulunmuştur (aktaran Tolosa ve Kulisevski 1992).

UYKU BOZUKLUKLARI VE GTS

GTS'lu hastalarda uyku bozukluklarına sık rastlanmaktadır. Bu bozukluklar uykusuzluk, uykuda konuşma, gece kabusları, gece ürküsü, somnambulizm, enürezis, diş gıcırdatma, genel huzursuzluk ve öğle uykusunda zorluk biçiminde olabilir.

GTS'nin bir uyanma bozukluğu olduğunu vurgulayan araştırmalar bulunmaktadır (Robertson 1989).

DEPRESYON, ANKSİYETE BOZUKLUĞU VE GTS

GTS'ndaki depresif belirtiler ve bunların obsesyonel bulgularla olan bağlantıları ayrıntılı olarak araştırılabilmiş değildir (Robertson ve ark. 1993).

Obsesyonlar, depresif duygu -durum ve kaygıyı ölçen öz-bildirim ölçeklerine dayalı bir değerlendirmede, normal kontrollara kıyasla GTS ve depresyonlu hastalar belirgin olarak daha yüksek puanlar almışlardır. GTS' ndaki depresif semptomların boyutunu ölçmek üzere düzen-

lenmiş çalışmalarda, normal kontrollara kıyasla GTS'lu hastalar, daha ağır depresyon belirtileri göstermişlerdir. Hastalığın tik-obsesyon-depresyon gibi çeşitli boyutları üzerine en etkin tedaviyi planlayabilmek yönünden dopamin antagonistleri ile birlikte, bir serotonin geri alım inhibitörü kullanmak uygun olacaktır. Aynı nedenle GTS'da kognitif - davranışçı bir yaklaşımla ilaç tedavisini birleştirmek olumlu sonuçlar almak açısından önemlidir (Robertson ve ark. 1993).

GTS VE NÖROLOJİK BOZUKLUKLAR

MİGREN : Barabas ve arkadaşları GTS'lu çocukların bir alt grubunda, her iki grubu da içeren benzer bir serotonin metabolizma bozukluğuna bağlı olarak GTS ile migrenin birarada görüldüğünü belirtmişlerdir (aktaran Robertson 1989).

Çeşitli araştırmalara göre GTS'nda migren görülme oranı %20 - % 60 dır, ancak bu oran genel popülasyonda migren görülme sıklığına çok yakın olduğundan GTS'da migren yaygınlığının artmış olduğu söylenemez (Robertson 1989).

DİSTONİ : GTS'lu hastaların pek çoğunda distonik tikler görülmekle birlikte, kalıcı distoni ve GTS'nun birarada bulunması sık rastlanan bir durum değildir. Distoni ile birlikte, esansiyel tremor, myoklonus ve parkinsonizm tanımlanmış ise de distoni ile tik bağlantısı ayrıntılı olarak belirlenmemiştir (Stone ve Jankovic 1991, Tolosa ve Kulisevski 1992).

Araştırmalar, yüz tikleri ile fokal distoni (blefarospazm) arasında ortak bir fizyopatolojik mekanizma bulunduğunu vurgulamaktadırlar. Tikler ve distoninin basal gangliya ve beyin sapındaki bir işlev bozukluğundan kaynaklandığı belirtilmektedir. Yine her iki hastalığın genetik olarak, otozomal dominant bir geçiş izlediği ve ortak bir genetik bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir (Stone ve Jankovic 1991).

Tik ve distonilerin tedavisi farklı farmakolojik ajanlarla yapılmaktadır ve her iki bozukluğun farklı nörotransmitter mekanizmaları ile bağlantıları vardır. GTS'ndaki tikler antidopaminerjik ajanlarla tedavi edilirken, distoniler antikolinergik ilaçlardan yarar sağlarlar (Stone ve Jankovic 1991).

Stone ve Jankovic (1991) tipik GTS bulguları veren 9 hastada daha sonra sürekli distoni (tor-

tikollis ve blefarospazm) geliştiğini ve distoninin başlamasından önce hiç bir hastanın nöroleptik tedavisi almamış olduğunu belirtmişler ve tiki olan hastaların distoni geliştirme riskinin yüksek olabileceğini aktarmışlardır.

Diğer nörolojik bozukluklarla bağlantılı olarak, örneğin nörolojik bir travmadan sonra motor ve vokal tikler çıkabilir. Ensefalit sonrası GTS benzeri bir sendrom geliştiren 6 yaşındaki bir kız çocuğu bildirilmiştir. Bu hasta pimozid ile tedavi edilmiş ve birkaç ay içinde tikler kontrol altına alınmıştır (Caplan ve ark. 1992).

SONUÇ

Bütün bu çalışmaların ve bulguların ışığında, GTS ile ilgili gelecekte sürececek olan araştırmaların genetik ve nörokimya ile ilişkili olacağı ve bu alandaki yeni bulguların yalnızca GTS'nun değil aynı zamanda obsesif kompulsif bozukluk başta olmak üzere, diğer hastalıkların da daha iyi anlaşılabilmesi, ayırıştırılması ve uygun biçimde ele alınması yönünden aydınlatıcı işlevler taşıyacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Bornstein RA (1991) Neuropsychological correlates of obsessive characteristics in Tourette syndrome. *J Neuropsychiatr* 3 (2) : 157-162.

Bornstein RA, Baker GB (1991) Urinary indoleamines in Tourette syndrome patients with obsessive - compulsive characteristics. *Psychiatry Research* 41 : 267-274.

Caplan R, Comair Y, Shewmon AD ve ark. (1991) Intractable seizures, compulsions and coprolalia : A pediatric case study. *J Neuropsychiatr* 4(3) : 315-319.

Kurlan R, Como PG, Deeley C ve ark. (1993) A pilot controlled study of fluoxetine for obsessive-compulsive symptoms in children with Tourette's syndrome. *Clin Neuropharmacol* 16 (2) : 167-172.

Lanser JB K, Van Santen WHC, Jennekens - Schinkel A ve ark. (1993) Tourette's syndrome and right hemisphere dysfunction. *Br J Psychiatry* 163 : 116-118.

Pauls DL (1992) The genetics of obsessive - compulsive disorder and Gilles de la Tourette's syndrome. *Psychiatr Clin North Am* 15 (4) : 759-766.

Pauls DL, Leckman JF, Cohen D J (1993) Familial relationship between Gilles de la Tourette's syndrome, attention deficit disorder, learning disabilities, speech disorder and stuttering. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 32 (5) : 1044-1050.

Robertson MM, (1989) The Gilles de la Tourette syndrome : The current status. *Br J Psychiatry* 154 : 247-169.

Robertson MM, Channon S, Baker J (1993) The psychopathology of Gilles de la Tourette's syndrome. A controlled study. *Br J Psychiatry* 162 : 114-117

Steingard R, Dillon -Stout D (1992) Tourette's syndrome and obsessive - compulsive disorder *Psychiatr Clin North Am* 15 (4) : 849-860.

Stone LA, Jankovic J (1991) The coexistence of tics and dystonia. *Arch Neurol* 48 : 862-865.

Sverd J, Montero G (1993) Brief report : Cases for an association between Tourette Syndrome autistic disorder and schizophrenia - like disorder. *J Autism Dev Disord* 23 (2) : 407-413.

Tolosa ES, Kulisevski J (1992) Tics and myoclonus. *Curr Op Neurol Neurosurgery* 5 : 314-320.

Yuwiler A, Chen Shih J, Chen C ve ark. (1992) Hyperserotonemia and antiserotonin antibodies in autism and other disorders. *J Autism Dev Disord* 22 (1) : 33-45.