

GILLES DE LA TOURETTE HASTALIĞINDA YENİ GÖRÜŞLER

Uzm. Dr. Sema TUNCER*
Doç. Dr. Can TUNCER**

Gilles de la Tourette hastalığı, etyolojisi tam bilinmeyen, oldukça seyrek görülen, ailesel yatkınlığı olduğu düşünülen multipl motor ve vokal tikleri içeren bir hastalıktır. Nöroloji ve psikiyatrinin iç içe olduğu konulardan birisidir. (14,1,11,5,12,6,3,13,9)

İlk defa, 1885'de Parisli hekim Georges Gilles de la Tourette (1857-1904) tarafından bildirilmiştir. (12,13) Amerikan Psikiyatri Derneğinin 1980 DSM 111 sınıflamasına göre, 2-15 yaş arasında başlayan, multipl kas gruplarını tutan, istem dışı, hızlı, tekrarlayıcı, amaçsız motor hareketlerin beraberinde olduğu, multipl vokal tikleri içeren süresi en az bir yılın üzerinde olan bir hastalıktır. DSM 111'e göre, istemli olarak, hareketler birkaç dakikadan saatlere varan bir süre kadar bastırılabilir. Belirtilerin şiddeti haftalar ya da aylar boyunca değişiklik gösterebilir. (6) Ayrıca, patolojik impulsivite, dikkat bozukluğu, koprofali, obsesif kompulsif özellikler de eşlik edebilir. (1) Hastaların yarısından fazlasında sıkıntı verici seksüel ve agresif düşünceler, hareketler mevcuttur. (7)

Tikler, genellikle başı ve vücudundığer taraflarını, gövde, üst ve alt ekstremiteleri tutabilir. Vokal tikler, homurtu, viyaklama, havlama, öksürük gibi çeşitli sesleri ya da kelimeleri içerir. Koprofali vakaların yüzde altmışında vardır. Klinik tablo ile ilişkili ayrıntılı bilgiler Kelman (1965), Enoch ve arkadaşları (1967) ve Fernando (1967) tarafından verilmiştir. Fernando literatürde 65 hastayı takip etmiştir. Bu vakaların çoğunda yaş olarak, 16 yaşın altında başladığı kabul edilmiştir (13). Hastalık 2 yaşında başlayabildiği gibi, genellikle 13 yaşından önce çıkabilmektedir. Hastalık genellikle, ömür boyu sürmekte olup, kısa süreli remisyon dönemleri gösterebilmektedir. Bazı vakalarda yetişkin döneme girmeden evvel, hastalık kaybolabilmektedir. Erkeklerde kızlara göre üç kat daha fazla görülmektedir. Bunların ailelerinde, çeşitli tiklerin görülme sıklığı, genel nüfusa göre daha fazladır. Basit tikler genellikle ilk belirtilerdir. Öncelikle, baş, yüz, boyun bölgelerinden daha sonra, ekstremitelere ve gövdeye yayılırlar. (1,13,16) Literatür

de "ekofenomen" üzerinde durulmuş olup, vakaların ise ancak üçte birinde ekolali, ekopraksi, ya da ekokinezi görülmüştür. Zekaları genel olarak değişik olmakla beraber, bazı vaka gruplarının üstün yetenek görülmektedir.

Etyopatogenez: Psikojenik ve organik görüşler olarak kabaca iki grupta ele alınabilir.

Psikojenik görüşler: Tiklerle ilgili olarak, oluşturmada temel olarak emosyonel travma ve çatışmalar kabul edilmektedir. Tikler, emosyonel bozukluğun, agresyonun, anksiyetenin ya da cinsel çatışmaların doğrudan ya da sembolik ifadesi olarak ele alınmaktadır. Morphew ve Sim (1969) hastalığın psikojenik tarafı ile ilgilenmekte olup obsesyonel kişilik özellikleri olan vakaları bildirmiştir. Yine, yabancı faktörleri genel olarak psikojenik gruba almışlardır.

Biolojik görüşler: Tourette hastalığında herediter faktörler üzerinde de durulmuştur (5). Son bildiriler, vakaların yaklaşık yüzde ellisinde aile bireylerinde en az birisinin kronik motor ya da vokal tiki olduğunu göstermiştir. (16, 10). Birçok Tourette vakasında, genetik ve ortam (yani, infeksiyöz, psikolojik, ya da metabolik) faktörlerinin birleşmesi etyolojide rol oynayabilse de, ortamla ilgili herhangi bir spesifik faktör tesbit edilememiştir. Yaklaşık 1960'lı yıllara kadar daha çok, psikolojik ağırlıklı görüşlere yer verilmiştir (5).

1961'de Seignot'un haloperidol tedavisine başlaması, Tourette hastalığına olan ilgiyi artırmış ve farmakolojik yünden hastalık çalışmaya başlanmıştır. Şimdi halen kabul edilen durum ise, postsinaptik dopamin (DA) reseptörlerini bloke eden ilaçların (haloperidol, chlorpromazine gibi) semptomları giderdiği şeklindedir. (11) Halbuki, dopaminerjik aktiviteyi artıran (amfetamin, levodopa, metilfenidat gibi) ilaçların akut olarak semptomları alevlendirmesi söz konusudur (5) Bu bulgulara tezat olarak, bir DA agonisti olan apomorfine semptomları giderdiği bildirilmiştir (8). Bununla beraber, onun etkisi, presinaptik reseptörlere olan büyük afinitesinden ileri gelebilir. Bu reseptörlerin uyanması fare beyininde de görüldüğü gibi, feed-back ile dopami-

* SSK Ankara Hastanesi Nöroloji Kliniği.

** Bakırköy Ruh ve Sinir Hastahkları Hastanesi

nerjik hücreleri inhibe edip, DA sentezi ve salınımını azaltacaktır (5) DA'in belli başlı metaboliti olan, homovanilik asidin (HVA) BOS'da birikmesi, sıklıkla beynin dopaminerjik aktivitesinin bir indeksi olarak kullanılır (5). Tourette vakalarında, HVA'in taban ve birikmiş değerleri kontrol seviyelerinin altındadır. Tourette sendromunda (TS) DA aktivitesinin azalması birkaç muhtemel mekanizma ile açıklanabilir. Dopaminerjik hücrelerin primer kaybı postsinaptik reseptörlerde hipersensibiletaye yol açabilir, ya da, primer hipersensibiletaye dopaminerjik hücrede feed-back yoluyla inhibisyona yol açabilir.

Tourette sendromunda serotonin (5-HT) metabolizma bozukluğuna da raslanabilir. Probenecid ile yüklemeye yapıldıktan sonra, serotoninin major metaboliti olan 5-hydroxyindolacetic acid (5-HIAA) de BOS seviyelerinde düşme olur. Bu bulgular da serotonin reseptörlerinin hipersensibilitesi ile uygun olup, feed-back inhibisyonuna yol açıp serotoninergic nöron kaybına neden olabilir. Serotonin ön maddesi L-5 hydroxytryptopan, bir çalışmada Tourette hastalığında etkisiz bulunmuş, fakat iki çalışmada ise, belirgin düzelme meydana gelmiştir (5)

Tourette (TS) sendromunda, norepinefrin (NE) ve asetil kolin metabolizmasında da değişiklikler bildirilmiştir. Cohen ve arkadaşları, bir NE metaboliti olan, 3-methoxy-4 hydroxyphenylglycol (MHPG)'in BOS değerlerine bakmışlar ve üç hastada normal seviyede ve birinde de yüksek bulmuşlardır. Yüksek BOS değerli bu hastaya, merkez sinir sisteminde (MSS) NE yıkımını azaltan, merkezi etkili adrenerjik agonisti clonidine hydrochloride verilmiş ve muhtemelen presinaptik reseptörlerin uyarılması yoluyla Feed-back bu hastada ve ayrıca, haloperidolla cevap vermeyen ve SOS'da normal MHPG'si olan hastada da düzelme sağlamıştır. Bu çalışma, yüzde elli oranında, clonidine'in yararlı olduğunu (4), bir çalışma ise, yüzde yirmi yarar olduğunu bildirmektedir. Clonidine'nin bazı TS vakalarında etkili olmasına karşın, spesifik adrenerjik etkisi kesin belli değildir. Zira, aynı zamanda orta beyin raphe çekirdeklerinde 5-HT nöronlarında da inhibisyon yapabilmektedir. (5)

Kolin, asetilkoliniin biosentetik ön maddesi olup, tardiv diskinezi, koreiform hareket bozuklukları, Huntington koresi, Friedreich ataksisi, presenil demans gibi bir çok nörolojik hastalıklarda, muhtemel önemli yerlere sahiptir (14). Antikolinergic trisiklik antidepressiflerle tedavinin, TS vakalarında semptomların alçalmasına yol açtığı bildirilmiştir. Fakat, başka bildirilerde,

antikolinergic drogların geçici olarak belirtileri giderdiğini göstermektedir. (5)

İsveçli Berg (1985), bir vakasında, Goldstein (1984) gibi, nifedipine kullanıp, hastanın davranış ve tiklerinde belirgin bir düzelme sağlamıştır. Nifedipine hücre membranında, kalsiyum iyonlarının transferini bloke etmekte ve iskemik kalp hastalığında vazodilatör olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu drogun santral sinir sistemi etkisi gösterdiği bilinmiyor, fakat, ayrıntılarına henüz açıklığa kavuşmamıştır. Goldstein'a göre, TS'daki mekanizma, kalsiyumun presinaptik nörona girişinin azaltılması ve transmitter salgılanmasında azalmaya sebep olması şeklindedir. TS'un etyolojisi henüz tam bilinmiyor, hem transmitter fazlalığı, hem de reseptör aşırı duyarlılığından söz ediliyor. Nifedipine bir dihydropyridine türevi olup, kalsiyum kanal blokerlerinden birisidir. Yine de, nifedipine'in TS'daki etkisi ihtiyatla karşılanmalıdır. (1).

KAYNAKLAR

- 1- Berg, R., A case of Tourette Syndrome treated with nifedipine Acta Psychiatrica Scandinavica, 72: 400-401, 1985
- 2- Browne, R., Clonazepam, N.Eng.J.Med. 299: 812-816, 1978.
- 3- Carney, P.A., Recurrence of Gilles de la Tourette Syndrome, Brit. Med. J., 1: 884, 1977
- 4- Cohen, D., Nathanson, J.A., Young, J.G. et al., Clonidine in Tourette Syndrome, Lancet 2:551-552, 1979
- 5- Devinsky, O., Neuroanatomy of Gilles de la Tourette syndrome, possible midbrain involvement, Arch. Neurol. 40:508-514, 1983
- 6- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, American Psychiatric Association, Washington, 1980
- 7- Elridge, R., Sweet, R., Lake, C.R. et al, Gilles de la Tourette Syndrome: Clinical, genetic, psychological, and biochemical aspects in 21 selected families, Neurology 27:115-124, 1977
- 8- Feinberg, M., Carrol BJ: Effects of dopamine agonists and antagonists in Tourette's Disease, Arch Gen Psychiatry 36: 979-985, 1979
- 9- Gilroy, J., Meyer, J.S., Medical Neurology, Third Edition, Mac Millan Publishing Co, New York, 372, 1979
- 10- Golden, G.S., Tics and Tourettes: A conti-

- num of Symptoms? *Ann Neurol* 4:145-148, 1978
- 11- Grebb, J.A., Reus, V.I., Neurobehavioral chemistry and physiology, Goldman, H.H. (Edited by), *Review of General Psychiatry*, Lange Medical Publications, Los Altos California, 125-138, 1984
 - 12- Hinsie, L.E., Campbell, R.J., *Psychiatric Dictionary*, fourth edition, Oxford University Press, 323-324, 1970
 - 13- Lishman, W.A., *Organic Psychiatry*, Blackwell Scientific Publications Oxford, 789-799, 1978
 - 14- Merikangas, J.', Merikangas, K.R., Kopp, U., Hanin, I., Blood choline and response to clonazepam and haloperidol in Tourette Syndrome, *Acta Psychiatrica Scand*, 72: 395-399, 1985
 - 15- Mikkelsen, E.J., Detlor, J., Cohen, D.J., School avoidance and social phobia triggered by haloperidol in patients with Tourette disorder, *American J. Psychiatry* 138: 1572-1576, 1981
 - 16- Nee, L.E., Caine, E.D., Polinsky, R.J. et al, Gilles de la Tourette Syndrome: Clinical and family study of 50 cases, *Ann Neurol* 7: 41-49, 1980

peeyla