

# De samenhang tussen tics, drang en dwang: een vergelijking van het syndroom van Gilles de la Tourette met de obsessieve-compulsieve stoornis

D.C. CATH, T.C.A.M. VAN WOERKOM, R. BRUGGEMAN

**ACHTERGROND** Uit familieonderzoek komt naar voren dat er overlap bestaat in symptomen tussen het syndroom van Gilles de la Tourette en de obsessieve-compulsieve stoornis. De aard van het verband is complex, en de vraag of het syndroom van Gilles de la Tourette en de obsessieve-compulsieve stoornis onderdeel zijn van dezelfde stoornis of onderscheiden aandoeningen, is slechts ten dele opgehelderd.

**METHODE** In dit overzicht staat de vraag centraal wat het verband is tussen het syndroom van Gilles de la Tourette en de obsessieve-compulsieve stoornis. Hiertoe wordt een literatuuroverzicht gegeven, waarvoor gezocht is in Medline binnen de periode van 1985 tot heden. Fenomenologische en genetische aspecten komen aan bod.

**RESULTATEN** Gegevens over de genetica van Gilles de la Tourette en de obsessieve-compulsieve stoornis zijn nog incompleet, en veel onderzoek moet nog verricht worden. Echter, de beschikbare resultaten ondersteunen de hypothese dat de subtiele fenomenologische verschillen tussen Gilles de la Tourette en de ticgerelateerde obsessieve-compulsieve stoornis enerzijds en ticvrije obsessieve compulsieve stoornis anderzijds, een genetische basis hebben.

**CONCLUSIE** In de diagnostiek van dwangstoornissen is het dan ook van belang om ticvrije en ticgerelateerde vormen als klinisch relevante subtypes te onderscheiden. Dit onderscheid heeft zowel consequenties voor de diagnostiek, als voor de behandeling van tics en dwang.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 46(2004)5, 305-316]

**TREFWOORDEN** syndroom van Gilles de la Tourette, obsessieve-compulsieve stoornis, genetische fenomenologie, genetica

Het syndroom van Gilles de la Tourette (GTS) wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van motorische en vocale tics (DSM-IV task force 1994). De meest voorkomende tics spelen zich af in het gelaat, bijvoorbeeld oogknippen, trekken rond neus en mond, en het optrekken van de wenkbrauwen. Daarnaast hebben GTS-patiënten vaak andere verschijnselen, zoals aandachtsproblemen,

impulsiviteit en obsessieve-compulsieve symptomen. De dwangstoornis of obsessieve-compulsieve stoornis (OCD; obsessive-compulsive disorder) wordt gekenmerkt door dwanggedachten (obsessies) en/of dwanghandelingen (compulsies) die veel hinder geven en meer dan een uur per dag in beslag nemen. De meest voorkomende obsessies zijn smetvrees, agressieve obsessies, en obsessies

rond het veroorzaken van een vreselijke gebeurtenis. De meest voorkomende compulsies zijn tellen, wassen en controleren.

Sinds de eerste beschrijving van het naar hem vernoemde ticsyndroom door George Albert Edouard Brutus Gilles de la Tourette (1885), is het verband tussen tics en dwangsymptomen onderwerp van discussie en controverse. Veertig tot 60% van de GTS-patiënten heeft OCD, en omgekeerd heeft tot 30% van de OCD-patiënten tics (Leckman 2002).

Tics zijn in het begin vaak beperkt tot één of enkele spieren, maar kunnen zich uitbreiden naar verschillende spiergroepen, om in het meest ernstige geval uit te monden in complexe samengestelde bewegingspatronen, die zich niet altijd gemakkelijk laten onderscheiden van dwangrituelen, zoals geobserveerd bij OCD. In dit overzicht wordt de vraag gesteld of GTS en OCD verschillende uitingvormen zijn van één en dezelfde stoornis of dat het twee onderscheiden aandoeningen betreft. De meest gebruikte methoden bij het beantwoorden van deze vraag zijn epidemiologisch onderzoek en familieonderzoek. Ook genetisch onderzoek kan bijdragen aan het antwoord.

## METHODE

In de Medline-database is gezocht van 1985-2003 met als trefwoorden: Tourette's Syndrome, tics obsessive-compulsive disorder, tic-related OCD, in combinatie met: phenomenology, epidemiology, genetics, genomics, family study, twin study, linkage, en association. Artikelen over de vergelijking van GTS met OCD hadden de voorkeur, maar die waren (vrijwel) uitsluitend voorhanden met betrekking tot de fenomenologie. Verder werden de referentielijsten geraadpleegd op aanwezigheid van voor dit overzicht relevante boekhoofdstukken.

## RESULTATEN

*De samenhang tussen GTS en OCD: de fenomenologie*

*Symptoomdistributie* Uit vergelijkend on-

derzoek bij GTS en OCD komt naar voren dat er subtiele fenomenologische verschillen bestaan tussen GTS en OCD. Gedachtespelletjes (*mental play*; (Cath e.a. 1992), echofenomenen (het hardop of in gedachten nazeggen of nadoen van woorden of gebaren afkomstig van de persoon zelf of van buitenaf), aanraken, symmetriegedrag, automutilatie en agressieve/gewelddadige obsessies worden meer bij GTS-patiënten (al dan niet met OCD) gevonden, terwijl ticvrije OCD-patiënten vaker aan smetvrees lijden en hun handen excessief wassen (George e.a. 1993; Holzer e.a. 1994). Cath e.a. (2001a) vonden dat de aanwezigheid van aanrakingsgedrag en echofenomenen in 76% van de gevallen de aanwezigheid van GTS voorspelde. Verder leverde vergelijkend onderzoek bij OCD-patiënten met en zonder tics op dat deze groepen patiënten niet zozeer verschillen in aard en ernst van 'typische' dwangsymptomen (zoals wassen, controleren en tellen), maar dat OCD-patiënten met tics meer 'Tourette-gerelateerde' impulsieve repetitieve symptomen (zoals aanraken, dingen nazeggen, en symmetriegedrag) hebben dan ticvrije dwangpatiënten (Cath e.a. 2001b; Petter e.a. 1998).

Naast het onderscheid in ticgerelateerde en ticvrije OCD kan ook een onderverdeling binnen de tics en OCD gemaakt worden in verschillende symptoomdimensies. Om deze symptoomdimensies te onderscheiden wordt meestal een factoranalyse uitgevoerd. Daarbij wordt verondersteld dat de verschillende waargenomen factoren subtypes binnen een stoornis vertegenwoordigen met een onderscheiden pathogenese (tabel 1).

Bij OCD zijn veel meer factoranalyses gedaan dan bij GTS (Baer 1994; Cath e.a. 2001a; Denys e.a. in druk; Leckman e.a. 1997; Mataix-Cols e.a. 1999). Baer (1994) en Cath e.a. (2001a) vonden bij OCD-patiënten 3 factoren die de symptomen het best verklaarden: obsessies + controleren, smetvrees + wassen, en symmetriegedrag + verzamelen. De symmetriefactor was geassocieerd met de groep OCD-patiënten met comorbide tics, de smetvreesfactor met ticvrije OCD. Factoranalyse bij grotere groepen patiënten met OCD met of zonder tics

TABEL 1 Factoranalyses bij het syndroom van Gilles de la Tourette en de obsessieve-compulsieve stoornis

Onderzoek	Stoornissen (n)	Aantal factoren	Symptoomcategorie
Baer 1994	OCD (107)	3	Symmetrie/verzamelen Smetvrees/ wassen 'Pure' obsessies
Cath e.a. 2001a	GTS ± OCD (92)	3	Compulsieve factor Obsessieve factor Impulsieve factor
Leckman e.a. 1997*	OCD ± tics (306)	4	Obsessies + controleren Symmetrie + ordenen Smetvrees + wassen Verzamelen
Summerfeldt e.a. 1999*	OCD ± tics (203)	4	Obsessies + controleren Symmetrie + ordenen Smetvrees + wassen Verzamelen
Mataix-Cols e.a. 1999	OCD ± tics (354)	5	Agressieve obsessies + controleren Seksuele/religieuze obsessies Symmetrie + ordenen Smetvrees + wassen Verzamelen
Denys e.a. in druk	OCD ± tics (335)	5	Smetvrees + wassen Agressieve, seksuele, religieuze obsessies Somatische obsessies + controleren Symmetrie + tellen + ordenen 'High-risk assessment' + controleren

\* De onderzoeken van Leckman e.a. 1997 en die van Summerfeldt e.a. 1999 hebben een identieke factorstructuur gevonden

OCD = obsessieve-compulsieve stoornis

GTS = syndroom van Gilles de la Tourette

(Leckman e.a. 1997; Summerfeldt e.a. 1999), leverde ten eerste op dat de symmetriefactor uiteenviel in 2 factoren, namelijk symmetriegedrag en verzamelen, en ten tweede dat de factor 'pure obsessies' uiteenviel in een agressieve factor/controlerfactor en een seksuele/religieuze factor, waarmee het aantal factoren op 5 kwam (Mataix-Cols e.a. 1999; Denys e.a. in druk). Het aantal factoren bij OCD met of zonder tics lijkt toe te nemen met toename van het aantal bestudeerde patiënten!

Bij GTS is slechts 1 factoranalyse gedaan, gericht op de tics (Alsbrook & Pauls 2002). Vierenzestig procent van de variatie in tics en ticachtige verschijnselen wordt verklaard door vier factoren. De eerste factor is gekenmerkt door agressieve/automutilatieve tics en coprolalie; de tweede door enkelvoudige motorische en vocale tics, de derde door Tourette-gerelateerde drang- en dwangver-

schijnselen (zoals aanraken en echofenomenen), en de vierde factor is een restcategorie. Factor 1 was geassocieerd met comorbide aandachtstekort-hyperactiviteitstoornis, factor 2 met geslacht (mannen hadden hogere factorscores), en factor 3 met leeftijd, OCD in de familie, en comorbide aandachtstekort-hyperactiviteitstoornis. Deze factor vertegenwoordigt mogelijk ticgerelateerde OCD.

Nadeel van de meeste hiervoor besproken factoranalyses is dat zij zijn gedaan met tevoren gedefinieerde symptoomcategorieën, in plaats van met items. Ook de symptoomoverlap tussen de factoren is problematisch. Ten slotte moet de stabiliteit van de factoren binnen de persoon in de tijd nog verder onderzocht worden, hoewel de eerste berichten daarover hoopgevend zijn (Mataix-Cols e.a. 2002).

Subjectieve belevingen die de symptomen begeleiden. Ogenscheinlijk dezelfde dwang- en drangsymptomen kunnen voortkomen uit geheel verschillende motieven. Bij GTS en OCD is onderzoek gedaan naar *premonitory urges* die voorafgaan aan tics en dwangverschijnselen, begeleidende angst, doelgerichtheid van het gedrag en de hinder die de patiënt ervan ondervindt (Cath e.a. 2000, 2001a, 2001b; Miguel e.a. 1997). Onder *premonitory urges* of *sensory tics* worden onplezierige sensaties van kriebel of spanning in spieren verstaan die voorafgaan aan een tic of beweging. Deze sensaties veroorzaken vaak tics doordat de patiënt zichzelf ervan wil verlossen (Bliss 1980). Zoals te verwachten is, rapporteren GTS-patiënten meer sensorische verschijnselen dan OCD-patiënten, maar ook bij ticvrije OCD kunnen deze verschijnselen aanwezig zijn voorafgaand aan dwanghandelingen (Leckman e.a. 1997).

OCD-patiënten rapporteren meer gedachten en autonome angst in samenhang met hun dwangverschijnselen dan 'pure' GTS-patiënten (Cath e.a. 2001b; Miguel e.a. 1997). Bij OCD geven deze gedachten dan ook vaker aanleiding tot angstneutraliserend gedrag dan bij GTS. Gezien het angstgerelateerde karakter van de gedachten is de term 'obsessie' bij OCD meer op zijn plaats, terwijl de repeterende gedachten bij 'pure' GTS misschien beter omschreven kunnen worden met 'cognitieve tics' (Cath e.a. 1992). Het repetitieve gedrag bij GTS dient vaker (zoals bij aanraakgedrag) het bevredigen van de perceptie dat een beweging of handeling 'precies goed' is, of 'goed' aanvoelt, of – zoals bij symmetriegedrag – het opheffen van een gevoel van scheefheid. Ten slotte: zowel GTS- als OCD-patiënten ervaren de repetitieve gedachten als hinderlijker en tijdrovender dan de handelingen (Cath e.a. 2000). Deze bevinding stemt tot nadenken, mede gezien het feit dat het merendeel van de behandelingen bij OCD gericht is op het bestrijden van dwanghandelingen, niet van dwanggedachten.

#### De samenhang tussen GTS en OCD: familieonderzoek

Komen tics en OCD toevallig samen voor? Gaat het om twee verschillende aandoeningen? Leidt de ene aandoening tot de andere? Is de comorbide aandoening (GTS + OCD) een derde aparte aandoening? Of zijn GTS en OCD in feite verschillende manifestaties van precies dezelfde aandoening? Dit zijn het soort vragen die goed met behulp van familieonderzoek beantwoord kunnen worden (Wickramatne & Weissman 1993). Hierbij onderzoekt men de prevalentie van aandoening A bij de biologische (liefst eerstegraads) verwanten van de patiënt, en vergelijkt men deze met de prevalentie in de algemene bevolking. Wanneer men – zoals in dit geval – wil weten wat het verband is tussen aandoening A (syndroom van Gilles de la Tourette) en aandoening B (obsessieve-compulsieve stoornis), dan zou men eigenlijk – naast een controlegroep – familieleden van patiënten met aandoening A, met aandoening B en met de combinatie van A + B moeten onderzoeken.

Tot op heden is zo'n onderzoek niet uitgevoerd. Wel is familieonderzoek gedaan bij GTS en bij OCD afzonderlijk (Grados e.a. 2001; Nestadt e.a. 2000a; Pauls e.a. 1991, 1995; Santangelo e.a. 1996). Bij patiënten met tics of GTS lijkt de OCD onderdeel te zijn van het 'ticspectrum'; eerstegraadsverwanten van patiënten met GTS, zowel met als zonder OCD, hebben een verhoogde prevalentie van zowel tics als OCD (Pauls e.a. 1991). Bij de eerstegraadsverwanten van patiënten met OCD ligt de zaak gecompliceerder: daar lijken zich drie vormen van OCD af te tekenen, hoewel onderzoeksresultaten wat tegenstrijdig zijn (Grados e.a. 2001; Nestadt e.a. 2000b; Pauls e.a. 1995). Twee vormen zijn familiair en geassocieerd aan een jonge leeftijd van ontstaan van OCD bij de patiënt. Deze familiale vormen omvatten OCD+tics en ticvrije OCD. Bij de eerstegraadsverwanten van patiënten met OCD + tic komen verhoogde frequenties voor van zowel tics als OCD, terwijl bij de eerstegraadsverwanten van ticvrije OCD-patiënten vooral meer OCD voorkomt. Een derde vorm is niet familiair en

heeft een hogere ontstaansleeftijd (>18 jaar). Deze OCD-patiënten hebben geen verhoogde frequenties van tics of OCD bij hun eerstegraadsverwanten. Verder spelen geslachtsverschillen een rol in de overdracht van tics en OCD: de verwanten van vrouwelijke GTS-patiënten hebben veel vaker OCD, mannelijke verwanten tics of Tourette (Santangelo e.a. 1996). Bij OCD is eveneens sprake van een effect van de sekse: het risico van OCD bij de familieleden van vrouwelijke OCD-patiënten is verhoogd ten opzichte van dat bij familieleden van mannelijke patiënten (Nestadt e.a. 2000b).

#### De samenhang tussen GTS en OCD: tweelingonderzoek

Met familieonderzoek kan een gezamenlijke etiologie van twee aandoeningen wel aannemelijk worden gemaakt, maar in hoeverre deze samenhang het gevolg is van gemeenschappelijke omgevingsfactoren binnen families of van dezelfde genen kan hiermee niet worden uitgezocht. Immers, gedeelde omgevingsfactoren kunnen zodanig op alle gezinsleden inspelen dat dezelfde aandoening bij alle gezinsleden ontstaat. Om echt uit te maken of een aandoening erfelijk is, zijn tweeling- of adoptieonderzoeken nodig. Adoptieonderzoeken zijn niet voorhanden voor GTS of OCD. Tweelingonderzoeken stellen de onderzoeker in staat om concordanties van ziekten binnen een eenige (monozygote; MZ) tweelingen te vergelijken met tweeeiige (dizygote; DZ) tweelingen. MZ-tweelingen delen al hun genetisch materiaal, DZ-tweelingen slechts de helft. Is de concordantie van een aandoening voor MZ-tweelingen hoger dan voor DZ-tweelingen, dan geldt dit als een argument voor de erfelijkheid van de stoornis.

Uit de weinige tweelingonderzoeken die voorhanden zijn, komt naar voren dat bij zowel GTS als OCD erfelijkheid een belangrijke rol speelt. Van de MZ-tweelingen met GTS heeft 94-100% van de eenige tweelingbroer of -zus ook tics, en 54% voldoet aan de criteria voor GTS (Price e.a. 1985; Walkup e.a. 1988). Slechts 23% van de DZ-tweelingen is concordant voor tics. Uit tweeling-

onderzoek bij OCD komt naar voren dat de concordantie voor OCD bij MZ-tweelingen tussen 58 en 87% ligt en bij DZ-tweelingen tussen 30 en 50% (Andrews e.a. 1990; Carey & Gottesman 1981; Clifford e.a. 1984).

In verband met de vraagstelling van dit overzicht zou het interessant zijn om de directe relatie tussen tics en OCD zowel binnen als tussen tweelingparen te onderzoeken. Tot op heden zijn er slechts enkele zeer kleine (oudere) klinische onderzoeken bij tweelingen met GTS gedaan die dit tot onderwerp hadden (Price e.a. 1985; Walkup e.a. 1988). In het grootste onderzoek werden 30 MZ- en 13 DZ-tweelingparen met GTS, vergeleken. De concordantie voor OCD-symptomen binnen tweelingen met GTS was 52% voor MZ- en 15% voor DZ-paren. Op grond hiervan werd door de auteurs een continuïteit verondersteld tussen tics en OCD binnen deze groep patiënten met GTS. Gezien de kleine patiëntenaantallen die in klinische onderzoeken verzameld worden, zijn grotere epidemiologische onderzoeken, waarbij bovendien vaak een meer kwantitatieve benadering gehanteerd wordt, waarschijnlijk informatiever. Twee epidemiologische tweelingonderzoeken zijn gedaan bij OCD, geen bij GTS. Hudziak e.a. (in druk) onderzochten de relatieve bijdrage van genetische factoren en omgevingsfactoren aan verschillen in OCD-symptoomscores tussen MZ- en DZ-tweelingen in een groep 7-jarigen (4246 tweelingparen). Zesenvijftig procent van de variatie voor OCD binnen de tweelingen werd door erfelijke factoren verklaard. Uit een ander onderzoek bij 527 volwassen vrouwelijke tweelingparen kwam een schatting van de mate van erfelijkheid naar voren van 30% (Jonnal e.a. 2000). Dit verschil tussen kinderen en volwassenen in erfelijkheid weerspiegelt mogelijk een verschil in erfelijkheid tussen het *early-* en *late-onset-*type van dwangstoornis. In beide onderzoeken is het onderscheid tussen ticgerelateerde en ticvrije vormen buiten beschouwing gelaten.

#### De samenhang tussen GTS en OCD: de genen

Segregatieanalyses Met behulp van segregatie-

TABEL 2 Associatieonderzoeken bij het syndroom van Gilles de la Tourette en bij de obsessieve compulsieve stoornis met betrekking tot serotoninegerelateerde genen

Kandidaat-gen	Onderzoek*	Onderzoeksgroep	N	Onderzoeks-opzet	Resultaat	Polymorfisme
5-HT-transporter	Billet e.a. 1997	OCD; tics onbekend	72	CC	ns	Allelvariatie 5-HTTL-promoterregio
	Mc Dougle e.a. 1998	OCD ± tics	34	TDT	p = 0,03	Allelvariatie 5-HTTL-promoterregio
	Bengel e.a. 1999	OCD; tics onbekend	75	CC	p = 0,02	Allelvariatie 5-HTTL-promoterregio
	Ohara e.a. 1999	OCD; tics onbekend	50	CC	p = 0,03	VNTR intron 2
	Kinnear e.a. 2000	OCD; tics onbekend	129	CC	p = ns	Allelvariatie 5-HTTL-promoterregio
	Camarena e.a. 2001	OCD; tics onbekend	115	CC, HRR, TDT	p = ns	Allelvariatie 5-HTTL-promoterregio
	Cavallini e.a. 2000	GTS ± OCD	52	CC	p = ns	Insertie/deletie in 5-HTTL-promoterregio
	Cavallini e.a. 2002	OCD ± tics	180	CC	p < 0,05	> 1/L genotype bij OCD + tic met tellen+herhalen
	Di Bella e.a. 2002	OCD ± tics	181	CC	p = ns	Allelvariatie 5-HTTL-promoterregio
Tryptofaanhydroxylase	Ozaki e.a. 2003	OCD ± tics	30	SSCP	nvt	1425Valine missense mutatie 5-HTTL-promoterregio
	Frisch e.a. 2000	OCD; tics onbekend	75	CC	p = ns	Bfal
5-HT-2a-receptor	Comings e.a. 1996	GTS ± OCD	147	CC	p = 0,005	TDO2 gen intron 6G→T
	Nicolini e.a. 1996	OCD ± tics	67	CC	p = ns	MspI
	Frisch e.a. 2000	OCD; tics onbekend	75	CC	p = ns	MspI
	Walitza e.a. 2002	OCD; tics onbekend	55	CC	p < 0,05	A-allel 5-HT-2a-receptorpromoter
	Huang e.a. 2001	GTS ± OCD	157	CC+ TDT	p = 0,02 bij GTS+OCD	T102C
	Tot e.a. 2003	OCD; tics onbekend	58	CC	p < 0,05 bij ernstige OCD	T102c & -1438 G/A
	Hemmings e.a. 2003	OCD Afrikaners	71	CC	p = ns	RFLP 5-HT-2a affecting HpAII-restrictiesite
5-HT-2c-receptor	Cavallini e.a. 1998	OCD; tics onbekend	109	CC	p = ns	Cys23-Ser-mutatie
	Frisch e.a. 2000	OCD; tics onbekend	75	CC	p = ns	Cys23-Ser-mutatie
5-HT-1D-β-receptor	Mundo e.a. 2000	OCD ± tics	67	TDT	p = 0,06	Silent mutatie G861C
	Mundo e.a. 2002	OCD ± tics	121	TDT	p = 0,02	Silent mutatie G861C
	Di Bella e.a. 2002	OCD ± tics	48	TDT	p = ns	Silent mutatie G861C
	Hemmings e.a. 2003	OCD Afrikaners	71	CC	p = ns	RFLP 5-HT-1D-β affecting HpAII-restrictiesite

5-HT = hydroxytryptamine (serotonine); OCD = obsessieve compulsieve stoornis; CC = case-control; ns = niet significant; 5-HTTL = serotonine transporter linked; TDT = transmission disequilibrium test; VNTR = variable number of tandem repeats; HRR = haplotype relative risk; GTS = syndroom van Gilles de la Tourette; SSCP = single strand conformational polymorphism analysis; RFLP = restriction fragment length polymorphism

bij de auteurs

analyses (die overervingpatronen binnen families bestuderen) is gevonden dat het overervingpatroon bij zowel GTS als OCD lijkt op een 'simpel' mendeliaans model, namelijk autosomaal dominant (Nestadt e.a. 2000; Pauls e.a. 1991, 1995). Om

die reden was men aanvankelijk optimistisch over het vinden van genen bij beide aandoeningen. Een jarenlange jacht op de genen betrokken bij GTS, met behulp van een internationaal consortium, heeft echter nog geen definitief resul-

TABEL 3 Associatieonderzoeken bij het syndroom van Gilles de la Tourette en bij de obsessieve-compulsieve stoornis met betrekking tot dopaminereleerde genen

Kandidaat-gen	Onderzoek*	Onderzoeksgroep	N	Onderzoeks-opzet	Resultaat	Polymorfisme
Dopamine-2-receptor	Comings e.a. 1991	GTS	147	CC	p < 0,05	DRD2 (Taq I)
	Nothorn e.a. 1994	GTS	61	HRR	p = ns	DRD2 (Taq I)
	Novelli e.a. 1994	OCD; tics onbekend	97	CC	p = ns	3 exonen van DRD2-gen
	Nicolini e.a. 1998	OCD ± tics	67	CC	p = 0,01 in OCD+tics	> A2A2 homozygoot
	Billett e.a. 1998	OCD; tics onbekend	100	CC	p = ns	Taq 1A en serine/cysteïnevariatie
	Díaz-Anzaldúa 2003	OCD ± OCD	110	TDT	p = ns	Taq 1A1 SNP
	Denys e.a. 2004	OCD tics onbekend	150	CC	p = 0,02	> DRD2-A2A2-allel en genotype; alleen bij mannen (Taq I)
Dopamine-3-receptor	Catalano e.a. 1994	OCD; tics onbekend	97	CC	p = ns	Msc I SNP
	Nicolini e.a. 1996	OCD ± tics	67	CC	p = trend voor OCD+tics	Msc I SNP
	Billett e.a. 1998	OCD; tics onbekend	100	CC	p = ns	Msc I SNP
	Díaz-Anzaldúa e.a. 2003	GTS ± OCD	110	TDT	p = ns	Msc I SNP
Dopamine-4-receptor	DiBella e.a. 1996	OCD; tics onbekend	157	CC	p = ns	0-mutatie in exon 1 DRD4-receptorgen
	Grice e.a. 1996	GTS ± OCD	64	TDT (trio's)	p = 0,01	DRD4-gen 7R-allel van exon 3
	Nicolini e.a. 1998	OCD ± tics	66	CC	p = 0,02 voor OCD+tics	DRD4-gen 7R-allel van exon 3
	Billett e.a. 1998	OCD; tics onbekend	100	CC	p < 0,05	DRD4-gen 7R-allel van exon 3
	Frisch e.a. 2000	OCD; tics onbekend	75	CC	p = ns	DRD4-gen 7R-allel van exon 3
	Díaz-Anzaldúa e.a. 2003	GTS ± OCD	110	TDT	p = 0,03	DRD4-gen 7R-allel van exon 3
	Millet e.a. 2003	OCD ± tics	55	ETDT/CC	p = 0,005	DRD4-gen 7R-allel van exon 3
	Hemmings e.a. 2003	OCD Afrikaners	71	CC	p = ns	DRD4-gen 7R-allel van exon 3
	Billett e.a. 1998	OCD; tics onbekend	100	CC	p = ns	40 bp VNTR DAT-gen-exonen
	Dopaminetransporter (DAT) (SLC6A3)	Frisch e.a. 2000	OCD; tics onbekend	75	CC	p = ns
Vandenbergh e.a. 2000		GTS; OCD onbekend	109	CC	p = ns	DAT-sequentie exonen 2,6,8,9,15
Díaz-Anzaldúa e.a. 2003		GTS ± OCD	110	TDT	p = ns	SLC6A3-allelen
Hemmings e.a. 2003		OCD Afrikaners	71	CC	p = 0,051	40 bp VNTR 3'untranslated DAT

TABEL 3 VERVOLG Associatieonderzoeken bij het syndroom van Gilles de la Tourette en bij de obsessieve-compulsieve stoornis met betrekking tot dopaminegerelateerde genen

Kandidaat-gen	Onderzoek*	Onderzoeksgroep	N	Onderzoeks-opzet	Resultaat	Polymorfisme
COMT	Karayorgou e.a. 1999	OCD; tics onbekend	110	TDT, HRR	p = 0,0002/ 0,0079 mannen p = ns vrouwen	Lage COMT-enzymactiviteit; G158A
	Schindler e.a. 2000	OCD; tics onbekend	72	TDT, HRR	p = trend geen sekse-verschillen	Lage COMT-enzymactiviteit
	Cavallini e.a. 2000	GTS ± OCD	52	CC	p = ns	Val-158 met substitutie
	Niehaus e.a. 2001	OCD isolaat; tics onbekend	54	CC	p = 0,0017	NLAIII H/L-activiteit COMT-gen
	Kinnear e.a. 2001	OCD isolaat; tics onbekend	48	CC	p = ns	C→T transitie naast ERE-6-promoter
	Alsobrook e.a. 2002	OCD ± tics	56	TDT, HRR	p = ns mannen p = 0,049 vrouwen	NlaIII-restrictie-site
	Erdal e.a. 2003	OCD; tics onbekend	59	CC	p = ns	Distributiepatroon COMT-gen (HH, H/L, LL)
	Denys e.a. 2004	OCD, tics onbekend	150	CC	p = 0,035	> L-allel COMT; alleen bij mannen
MAO-A	Karayorgou e.a. 1999	OCD; tics onbekend	110	TDT, HRR	p = 0,013- 0,019 mannen p = ns vrouwen	Fnu4H1 exon 8/EcoRV
	Camarena e.a. 2001	OCD	122	CC	p = ns mannen p = 0,0007 vrouwen	MAO-A/EcoRV
	Diaz-Anzaldúa e.a. 2003	GTS ± OCD	110	TDT	p = 0,004	Hoge-activiteits haplotype/ allelen
	Hemmings e.a. 2003	OCD Afrikaners	71	CC	p = ns	RFLP beïnvloedt HPAII-restrictiesite

GTS= syndroom van Gilles de la Tourette; CC = case-control; HRR= haplotype relative risk; ns = niet significant; OCD= obsessieve-compulsieve stoornis; TDT= transmission disequilibrium test; ETDT = extended transmission disequilibrium test; COMT= catechol-O-methyltransferase; MAO = mono-amine-oxidase

\* On

de auteurs.

taat opgeleverd (Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics 1999). Dit doet vermoeden dat de overerving van GTS en van OCD toch complexer is dan oorspronkelijk leek (Grados e.a. 2003).

Op dit moment lijkt het meest waarschijnlijk dat er tenminste één *gene of major effect* in het spel is, in combinatie met een multigenetische achtergrond. Wanneer op basis van factorscores van OCD-symptomen bij GTS deze vier OCD-factoren apart geanalyseerd worden, lijken vooral de factoren agressieve obsessies/controleren en de symmetriefactor binnen families doorgegeven te worden (Alsobrook e.a. 1999). Bij deze twee factoren is mo-

gelijk een autosomaal dominant overervingmodel van toepassing, terwijl voor de factor verzamelen en de factor wassen mogelijk meer een autosomaal recessief patroon van toepassing is (Leckman e.a. 2003; Zhang e.a. 2002).

*Linkage analyses* Linkage analyses bieden de mogelijkheid om met behulp van markers de overdracht van genen binnen families te onderzoeken. Hierbij wordt het hele genoom onderzocht. De met behulp van linkage aangeduide gebieden zijn over het algemeen groot, en deze gebieden moeten nader onderzocht worden met behulp van bijvoorbeeld associatieonderzoek. Bij



GTS zijn *regions of interest* gevonden op chromosoom 2p1, 4q, 5q35, 8p, 8q22, 11q23-24 en 17q25 (Merette e.a. 2000; Simonin e.a. 2001; Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics 1999; Zhang e.a. 2002). Bij OCD werd als belangrijkste regio een gebied gevonden op chromosoom 9p24 (Hanna e.a. 2002; Veenstra-van der Weele e.a. 2001). Nadere inspectie van het gebied leverde op dat zich daar een glutamaattransporter bevindt. De exacte betekenis van deze bevindingen is op dit moment nog onduidelijk, en resultaten moeten nog gerepliceerd worden maar vooralsnog komen de bij linkage analyse gevonden regio's bij GTS en OCD niet overeen.

**Associatieonderzoek** Met behulp van associatieonderzoek (tabel 2 en 3) worden op populatieniveau kandidaat-genen getest. Bij GTS en OCD is vooral onderzoek gedaan naar genen die coderen voor dopaminegenen, 5-hydroxytryptamine-(5-HT)receptor genen en transporter genen. Over het algemeen hebben deze genen slechts een klein effect op het fenotype. Aangezien een additief polygenetisch model het meest passend lijkt bij GTS en OCD en ook de beste verklaring vormt voor de variatie in symptomen bij beide aandoeningen, is het toch interessant om naar de bijdrage van deze genen met klein effect te kijken.

Associatieonderzoeken leveren tot nog toe veel tegenstrijdige bevindingen op. Te kleine patiëntenaantallen in combinatie met heterogeniteit van de aandoening spelen hierbij een rol. Er zijn aanwijzingen dat vooral bij GTS en bij OCD + tics, D2- en D4-receptor genen betrokken zijn (Billett e.a. 1998; Comings e.a. 1991; Grice e.a. 1996; Nicolini e.a. 1998). Genen die betrokken zijn bij 5-HT zijn veel minder vaak onderzocht. Bij OCD zijn afwijkingen gevonden aan de 5-HT-transporter, aan het 5-HT<sub>2A</sub>-receptor gen en aan COMT (catechol-O-methyltransferase; betrokken bij de afbraak van dopamine en noradrenaline) (Alsobrook e.a. 2002; Hemmings e.a. 2003). Bij deze laatste polymorfismen lijkt een seksespecifieke component een rol te spelen. Andere bij dopamine betrokken genen zijn bij OCD veel minder onderzocht. Bij

zowel GTS als OCD zijn afwijkingen aan het 5-HT<sub>2A</sub>, aan MAO-A (mono-amino-oxidase; betrokken bij de afbraak van 5-HT, dopamine en noradrenaline), en aan een dopamine-D<sub>4</sub>-receptor gen gevonden (Camarena e.a. 2001; Denys e.a. in druk; Karayiorgou e.a. 1999; Nicolini e.a. 1998). Deze afwijkende MAO-A-gerelateerde afwijkingen zijn sekse bepaald, maar wat betreft de richting spreken de verschillende onderzoeken elkaar volledig tegen. Deze overlap in bevindingen reflecteert mogelijk de ticgerelateerde vorm van OCD. Dit komt overeen met behandelonderzoeken waaruit blijkt dat serotonineheropnameremmers voornamelijk effectief zijn bij patiënten met ticvrije OCD in tegenstelling tot bij patiënten met OCD + tics (McDougle & Epperson 2000).

## CONCLUSIE

Op grond van de hierboven besproken onderzoeken zijn er aanwijzingen dat het syndroom van Gilles de la Tourette (GTS) en de ticgerelateerde obsessieve-compulsieve stoornis (OCD) fenomenologisch en genetisch verschillen van de ticvrije OCD. Deze heeft consequenties voor zowel de psychotherapeutische als de medicamenteuze behandeling. De meer stimulusgerelateerde herhalingsverschijnselen zoals gezien worden bij GTS en de ticgerelateerde OCD kunnen het beste met zelfcontroleprocedures en op 'premonitory' sensaties gerichte *exposure* therapie aangepakt worden. De typische angstgerelateerde dwangverschijnselen zoals gevonden bij ticvrije OCD daarentegen, reageren redelijk op *exposure* therapie en op cognitieve gedragstherapie. Wat betreft medicamenteuze behandeling reageert ticvrije OCD beter op serotonineheropnameremmers (SSRI's) dan ticgerelateerde OCD. Bij deze laatste groep doet men er verstandig aan een dopamineantagonist aan de behandeling met een SSRI toe te voegen: dit zou het effect van de SSRI's versterken (McDougle e.a. 2000).

Bij beide aandoeningen speelt een nog niet opgehelderd complex overervingpatroon een rol, dat lijkt op een invloed van 'genes of major effect'

tegen een multigenetische achtergrond. Verder zijn er bescheiden aanwijzingen dat bij GTS dopaminerge mechanismen een belangrijker rol spelen dan serotonerge, en dat dat voor de ticvrije OCD omgekeerd het geval is. Welke verschillen in genlocatie en genfunctie tussen GTS en ticvrije OCD verantwoordelijk zijn voor de subtiele verschillen in fenomenologie is nog niet opgehelderd. In een poging succesvoller te zijn in het vinden van genen is het onderkennen van de heterogeniteit van beide aandoeningen een belangrijke stap.

Doordat het zoeken naar genen een lange en moeizame weg inhoudt, waarbij veel patiënten en hun familieleden nodig zijn, is samenwerking tussen onderzoekscentra cruciaal. Op dit moment is er dan ook, in navolging van het sinds vijftien jaren bestaande Tourette Syndrome Association Consortium for Genetics, een OCD-consortium in oprichting. Hopelijk zal dat zijn vruchten afwerpen.

## LITERATUUR

- Alsobrook, J.P., II, Leckman, J.F., Goodman, W.K., e.a. (1999). Segregation analysis of obsessive-compulsive disorder using symptom based factor scores. *American Journal of Medical Genetics*, 88, 669-675.
- Alsobrook, J.P., II, & Pauls, D.L. (2002). A factor analysis of tic symptoms in Gilles de la Tourette's syndrome. *American Journal of Psychiatry*, 159, 291-296.
- Alsobrook, J.P., II, Zohar, A.H., Leboyer, M., e.a. (2002). Association between the COMT locus and obsessive-compulsive disorder in females but not males. *American Journal of Medical Genetics*, 114, 116-120.
- Andrews, G., Stewart, G., Allen, R., e.a. (1990). The genetics of six neurotic disorders: a twin study. *Journal of Affective disorders*, 19, 23-29.
- Baer, L. (1994). Factor analysis of symptom subtypes of obsessive compulsive disorder and their relation to personality and tic disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 55(Suppl.), 18-23.
- Billett, E.A., Richter, M.A., Sam, F., e.a. (1998). Investigation of dopamine system genes in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Genetics*, 8, 163-169.
- Bliss, J. (1980). Sensory experiences of Gilles de la Tourette syndrome. *Archives of General Psychiatry*, 37, 1343-1347.
- Camarena, B., Rinetti, G., Cruz, C., e.a. (2001) Additional evidence that genetic variation of MAO-A gene supports a gender subtype in obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Human Genetics*, 105, 279-282.
- Carey, G., & Gottesman, I.I. (1981). Twin and family studies of anxiety, phobic and obsessive disorders. In D.F. Klein & J.G. Rabkin (Red.), *Anxiety: New research and changing concepts* (pp. 117-136). New York: Raven Press.
- Cath, D.C., Spinhoven, P., Hoogduin, C.A.L., e.a. (2001a). Repetitive behaviors in Gilles de la Tourette's syndrome and OCD with and without tics: what are the differences? *Psychiatry Research*, 101, 171-185.
- Cath, D.C., Spinhoven, P., van de Wetering, B.J.M., e.a. (2000). The relationship between types and severity of repetitive behaviors in Gilles de la Tourette's disorder and obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61, 505-513.
- Cath, D.C., Spinhoven, P., van Woerkom, T.C.A.M., e.a. (2001b). Gilles de la Tourette's Syndrome with and without obsessive-compulsive disorder compared with obsessive-compulsive disorder without tics: which symptoms discriminate? *Journal of Nervous and Mental Disorders*, 189, 219-228.
- Cath, D.C., van de Wetering, B.J.M., van Woerkom, T.C.A.M., e.a. (1992). Mental play in Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *British Journal of Psychiatry*, 161, 542-545.
- Clifford, C.A., Murray, R.M., & Fulker, D.W. (1984). Genetic and environmental influences on obsessional traits and symptoms. *Psychological Medicine*, 14, 791-800.
- Comings, D.E., Comings, B.G., Muhleman, D., e.a. (1991). The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA*, 266, 1793-1800.
- Denys D., de Geus, E., van Megen, H.J.G.M., e.a. (in druk). Identifying phenotypes in obsessive-compulsive disorder: a factor analysis on the YBOcd checklist items. *Psychiatry Research*.
- DSM-IV task force. (1994). Tic disorders. In *American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition* (pp. 100-105). Washington DC: American Psychiatric Press.
- Gilles de la Tourette, G.A.E.B. (1885). Etude sur une affection nerveuse caractérisée par la incoordination motrice accompagnée d'écholalie et de coprolalie. *Archives de Neurologie*, 9, 19-42; 158-200.
- Grados, M.A., Riddle, M.A., Samuels, J., e.a. (2001). The familial phenotype of obsessive-compulsive disorder in relation to tic disorders: the Hopkins OCD family study. *Biological Psychiatry*, 50, 559-565.
- Grados, M.A., Walkup, J., & Walford, S. (2003). The genetics of obsessive-compulsive disorders: new findings and challenges. *Brain*

- & Development*, 25 (Suppl. 1), S55-561.
- Grice, D.E., Leckman, J.F., Pauls, D.L., e.a. (1996). Linkage disequilibrium between an allele at the dopamine D4 receptor locus and Tourette syndrome, by the transmission-disequilibrium test. *American Journal of Human Genetics*, 59, 644-652.
- Hanna, G.L., Veenstra-van der Weele, J., Cox, N.J., e.a. (2002). Genome-wide linkage analysis of families with obsessive-compulsive disorder ascertained through pediatric probands. *American Journal of Medical Genetics*, 114, 541-552.
- Hemmings, S.M., Kinnear, C.J., Niehaus, D.J., e.a. (2003). Investigating the role of dopaminergic and serotonergic candidate genes in obsessive-compulsive disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 13, 93-98.
- Holzer, J.C., Goodman, W.K., McDougle, C.J., e.a. (1994). Obsessive-compulsive disorder with and without a chronic tic disorder. A comparison of symptoms in 70 patients. *British Journal of Psychiatry*, 164, 469-473.
- Hudziak, J.J., van Beijsterveldt, C.E., & Boomsma, D.I. (in druk). Genetic and environmental contributions to childhood obsessive behavior: a cross-cultural twin study. *Archives of General Psychiatry*.
- Jonnal, A.H., Gardner, C.O., Prescott, C.A., e.a. (2000). Obsessive and compulsive symptoms in a general population sample of female twins. *American Journal of Medical Genetics*, 96, 791-796.
- Karayiorgou, M., Sobin, C., Blundell, M.L., e.a. (1999). Family-based association studies support a sexually dimorphic effect of COMT and MAO-A on genetic susceptibility to obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 45, 1178-1189.
- Leckman, J.F. (2002). Tourette's syndrome. *Lancet*, 360, 1577-1586.
- Leckman, J.F., Grice, D.E., Boardman, J., e.a. (1997). Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 154, 911-917.
- Leckman, J.F., Pauls, D.L., Zhang, H., e.a. (2003). Obsessive-compulsive symptom dimensions in affected sibling pairs diagnosed with Gilles de la Tourette syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 116B, 60-68.
- Mataix-Cols, D., Rauch, S.L., Baer, L., e.a. (2002). Symptom stability in adult obsessive-compulsive disorder: data from a naturalistic two-year follow-up study. *American Journal of Psychiatry*, 159, 263-268.
- Mataix-Cols, D., Rauch, S.L., Manzo, P.A., e.a. (1999). Use of factor-analyzed symptom dimensions to predict outcome with serotonin reuptake inhibitors and placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1409-1416.
- McDougle, C.J., & Epperson, C.N. (2000). A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 37, 794-801.
- Merette, C., Brassard, A., Potvin, A., e.a. (2000). Significant linkage for Tourette syndrome in a large French Canadian family. *American Journal of Human Genetics*, 67, 1008-1113.
- Miguel, E.C., Baer, L., Coffey, B.J., e.a. (1997). Phenomenological differences appearing with repetitive behaviors in obsessive-compulsive disorder and Gilles de la Tourette's syndrome. *British Journal of Psychiatry*, 170, 140-145.
- Nestadt, G., Lan, T., Samuels, J., e.a. (2000a). Complex segregation analysis provides compelling evidence for a major gene underlying obsessive-compulsive disorder and for heterogeneity by sex. *American Journal of Human Genetics*, 67, 1611-1616.
- Nestadt, G., Samuels, J., Riddle, M.A., e.a. (2000b). A family study of obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 57, 358-363.
- Nicolini, H., Cruz, C., Paez, F., e.a. (1998). Dopamine D2 and D4 receptor genes distinguish the clinical presence of tics in obsessive-compulsive disorder. (Article in Spanish). *Gaceta medica de Mexico*, 134, 521-527.
- Pauls, D.L. (2001). Update on the genetics of Tourette Syndrome. In The Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics, *Tourette Syndrome* (pp. 281-293). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins.
- Pauls, D.L., Alsobrook, J.P., Goodman, W., e.a. (1995). A family study of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 152, 76-84.
- Pauls, D.L., Raymond, C.L., Stevenson, J.M., e.a. (1991). A family study of Gilles de la Tourette syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 48, 154-163.
- Petter, T., Richter, M.A., & Sandor, P. (1998). Clinical features distinguishing patients with Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder from patients with obsessive-compulsive disorder without tics. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 456-459.
- Price, R.A., Kidd, K.K., Cohen, D.J., e.a. (1985). A twin study of Tourette syndrome. *Archives of General Psychiatry*, 42, 815-820.
- Santangelo, S.L., Pauls, D.L., Lavori, P.W., e.a. (1996). Assessing risk for the Tourette spectrum of disorders among first-degree relatives of probands with Tourette syndrome. *American Journal of Medical genetics*, 67, 107-116.
- Simonik, I., Nyholt, D.R., Gericke, G.S., e.a. (2001). Further evidence for linkage of Gilles de la Tourette syndrome (GTS) susceptibility loci on chromosomes 2p11, 8q22 and 11q 23-24 in South African Afrikaners. *American Journal of Medical genetics*, 105, 163-167.
- Summerfeldt, L.J., Richter, M.A., Antony, M.M., e.a. (1999). Symptom

structure in obsessive-compulsive disorder: a confirmatory factor-analytic study. *Behavior Research and Therapy*, 37, 297-311.

The Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics. (1999). A complete genome screen in sib pairs affected by Gilles de la Tourette syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 65, 1428-1436.

Veenstra-Van der Weele, J., Kim, S.J., Gonen, D., e.a. (2001). Genomic organization of the *SLC1A/EAAC1* gene and mutation screening in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry*, 6, 16-167.

Walkup, J.T., Leckman, J.F., & Price, R.A. (1988). The relationship between obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome: a twin study. *Psychopharmacological Bulletin*, 24, 375-379.

Wickramaratne, P.J., & Weissman, M.M. (1993). Using family studies to understand comorbidity. *European Archives of Clinical Neuroscience*, 243, 150-157.

Zhang, H., Leckman, J.F., Pauls, D.L., e.a. (2002). Genomewide scan of hoarding in sib pairs in which both sibs have Gilles de la Tourette Syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 70, 896-910.

#### AUTEURS

D.C. CATH is psychiater, werkzaam in GGZ Buitenamstel locatie Lassusstraat (angstpolikliniek) te Amsterdam en heeft een onderzoeksaanstelling bij het VUMC te Amsterdam.

T.C.A.M. VAN WOERKOM is neuroloog, gespecialiseerd in bewegingsstoornissen, en werkzaam in het Leyenburg Ziekenhuis te Den Haag.

R. BRUGGEMAN is psychiater, mede gespecialiseerd in het syndroom van Gilles de la Tourette en werkzaam bij het Cluster Psychosen van het Academisch Ziekenhuis Groningen.

Correspondentieadres: mevr.dr. D.C. Cath, GGZ Buitenamstel, academische angstpoli, Lassusstraat 2,1075 GV Amsterdam.

Telefoon: (020) 573660. Fax: (020) 5736524.

E-mail: daniellc@ggzba.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 03-12-2003.

#### SUMMARY

The relationship between tics, obsession and compulsion: a comparison of Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder based on a review of the literature – D.C. Cath, T.C.A.M. van Woerkom, R. Bruggeman –

**BACKGROUND** Family studies on Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder reveal that the symptoms of the two disorders overlap. The nature of the association is complex, and the question of whether the two disorders are different expressions of the same disease or are in fact two distinct disorders has not yet been fully resolved.

**METHOD** This review addresses the nature of the relationship between Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. For this purpose Medline was searched for relevant literature published between 1985 and the present. Both phenomenological and genetic aspects of the disorders are compared.

**RESULTS** Data on the genomics of Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder are still incomplete and much research remains to be done. However, the available data seem to support the hypothesis that the subtle differences between Tourette syndrome and tic-related obsessive-compulsive disorder on the one hand and tic-free obsessive-compulsive disorder on the other hand have a genetic basis.

**CONCLUSION** In the diagnosis and treatment of such disorders it is important to distinguish between tic-free and tic-related forms and to regard them as clinically relevant subtypes.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 46(2004)5, 305-316]

**KEY WORDS** genetic phenomena, genomics, obsessive-compulsive disorder, Tourette syndrome