

Internationale samenwerking geeft nieuwe impulsen aan onderzoek naar stoornis van Gilles de la Tourette

T.J.C. OPENNEER, M. ABDULKADIR, N.J. FORDE, A. DIETRICH*, P.J. HOEKSTRA*

- ACHTERGROND** Binnen de afdeling Kinder- en Jeugdpsychiatrie van het UMCG is onderzoek naar ticstoornissen een speerpunt.
- DOEL** Geven van een overzicht van de onderzoeksprojecten naar ticstoornissen binnen ons centrum.
- METHODE** Bespreken van de onderzoeksprojecten in relatie tot tekortkomingen van bestaand wetenschappelijk onderzoek.
- RESULTATEN** Het eerste project is TIC Genetics, een internationaal onderzoek naar zeldzame genetische varianten bij meerdere familieleden met tics en naar nieuwe genmutaties bij kinderen met tics zonder positieve familiegeschiedenis voor tics. Tevens worden gen-omgevingsinteracties onderzocht. Het tweede project is de European Multicentre Tics in Children Study (EMTICS), een longitudinale studie gericht op het samenspel tussen genetische aanleg, auto-immuniteit en omgevingsfactoren als mogelijke oorzaak voor het ontstaan en het verergeren van tics. TS-EUROTRAIN tot slot is een Europese samenwerking gericht op genetica, neuro-imaging en diermodellen.
- CONCLUSIE** Internationale samenwerkingsverbanden zijn noodzakelijk om inzicht te verkrijgen in de etiologie van ticstoornissen.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)12, 902-906

TREFWOORDEN beeldvormend onderzoek, genetica, stoornis van Gilles de la Tourette



Binnen Accare/UMC Groningen is onderzoek naar ticstoornissen een van de speerpunten. Op dit moment lopen binnen ons centrum een drietal grootschalige internationale studies waaraan ook veel andere Nederlandse instellingen meewerken. De bekendste ticstoornis is de stoornis van Gilles de la Tourette (GTS). In het bijzonder de frequent aanwezige comorbiditeit van GTS met een aantal psychiatrische aandoeningen en de mogelijke etiologische raakvlakken van GTS met andere ontwikkelingsstoornissen maken onderzoek naar GTS relevant voor het hele vakgebied van de kinder- en jeugdpsychiatrie.

Klinisch beeld

Kenmerkend voor GTS is het bestaan van zowel motorische

als vocale tics. Tics zijn onvrijwillige, abrupte, snelle, herhaalde, niet-ritmische bewegingen of geluiden. We spreken van GTS als er langer dan een jaar zowel verschillende motorische tics als ten minste een vocale tic aanwezig zijn. De tics starten gewoonlijk rond het zesde levensjaar en kunnen in hoge mate verschillen qua ernst en type, maar ook wat betreft het beloop over de tijd (Peterson & Leckman 1998).

De meeste kinderen met ticstoornissen hebben weinig of geen last van gedragsproblemen of emotionele problemen en functioneren in sociaal opzicht goed. Bij ongeveer de helft van de kinderen echter is er comorbiditeit, meestal obsessieve-compulsieve stoornis (OCS; 30-50%), en/of aandachtsdeficiëntie-/hyperactiviteitsstoornis (ADHD; 40-60%;

Roessner e.a. 2007), maar vaak ook angst, depressie of autismespectrumstoornissen (ASS). Deze bijkomende problemen vormen vaak een grotere belemmering dan de tics (Van de Griendt e.a. 2013).

Etiologie

De precieze oorzaak van GTS is nog grotendeels onbekend. Wij belichten in dit artikel kort de huidige stand van zaken van onderzoek betreffende de genetica, gen-omgevingsinteracties, mogelijke betrokkenheid van infecties en beeldvormend onderzoek.

GENETISCH ONDERZOEK

Uit tweelingonderzoeken en familiestudies is bekend dat GTS in hoge mate erfelijk is (State 2011). Desondanks weten we nog weinig over de precieze genen die bij GTS betrokken zijn. In de beginjaren richtte het genetisch onderzoek zich op grote familiestambomen omdat men veronderstelde dat er slechts een enkel autosomaal-dominant gen voor het syndroom verantwoordelijk zou zijn (State 2011). Later werd echter duidelijk dat er sprake is van een erfelijkheidspatroon waarbij zowel een grote diversiteit aan algemeen voorkomende genetische varianten (de *common variants*), alsook de zogenaamde zeldzame varianten (*rare variants*) een rol kunnen spelen.

Onlangs publiceerden Scharf e.a. (2013) de eerste grote genomwijde associatiestudie, een techniek die vooral gericht is om algemeen voorkomende genetische varianten te vinden. Deze heeft helaas geen treffer met genomwijde significantie opgeleverd, maar wel een aantal op bijna significant niveau (Scharf e.a. 2013). Een groter aantal onderzoeksdeelnemers is nodig om de kans op significante treffers te vergroten.

Met geavanceerde genetische analysemethoden is het nu mogelijk om zeldzame genvarianten binnen grote familiestambomen op te sporen. Onlangs heeft dit geleid tot een belangwekkende bevinding aangaande betrokkenheid van het HDC-gen, een gen coderend voor de productie van histamine (Ercan-Sencicek e.a. 2010). Dit wijst op een mogelijke rol van het afweersysteem bij het ontstaan van tics.

Eerder heeft ook het nodige onderzoek naar kandidaatgenen plaatsgevonden, bijvoorbeeld naar genen die betrokken zijn bij dopaminerge, serotonerge, glutamaterge en gamma-aminoboterzuur (GABA)-neurotransmittersystemen (Paschou e.a. 2013). Bevindingen waren echter vaak inconsistent en verklaren hooguit een klein deel van de GTS-symptomen.

Een recente ontwikkeling is onderzoek naar nieuwe mutaties (de-novomutaties). Dit zijn spontane veranderingen in het DNA die binnen ouder-kinddrietallen kunnen worden gevonden waarvan uitsluitend het kind tics heeft,

AUTEURS

THAÏRA OPENNEER, psycholoog en promovendus, afd. Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Universiteit van Groningen, UMC Groningen.

MOHAMED ABDULKADIR, bioloog en promovendus, afd. Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Universiteit van Groningen, UMC Groningen.

NATALIE FORDE, neurowetenschapper en promovendus, afd. Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Universiteit van Groningen, UMC Groningen.

ANDREA DIETRICH*, psycholoog en senior wetenschappelijk onderzoeker, afd. Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Universiteit van Groningen, UMC Groningen.

PIETER J. HOEKSTRA*, hoogleraar Kinder- en Jeugdpsychiatrie, afd. Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Universiteit van Groningen, UMC Groningen.

*Gedeeld laatste auteur.

CORRESPONDENTIEADRES

Prof. dr. Pieter J. Hoekstra, UMC Groningen, afd. Kinder- en Jeugdpsychiatrie XA10, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen.
E-mail: p.hoekstra@accare.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 23-7-2015.

maar waarbij verder geen tics in de familie voorkomen. Hoewel de laatste jaren duidelijk vooruitgang is geboekt op het gebied van de genetica, is meer grootschalig onderzoek de enige manier om definitieve conclusies over de bij GTS betrokken genen te kunnen trekken.

GEN-OMGEVINGSINTERACTIES

Bij GTS spelen ook verschillende omgevingsfactoren een rol, zoals een ongunstig verloop van de zwangerschap, geboortecomplicaties of op latere leeftijd bij het kind optredende psychosociale stress en infecties (Hoekstra e.a. 2013). De invloed van genen kan niet los worden gezien van omgevingsvariabelen. Onderzoek bij andere neuropsychiatrische stoornissen heeft gewezen op het belang van gen-omgevingsinteracties. Het feit dat bij lang niet alle patiënten de met GTS in verband staande pre- en perinatale risicofactoren of psychosociale stress tot meer tics leiden, maakt aannemelijk dat gen-omgevingsinteracties ook bij GTS een belangrijke rol spelen. Omgekeerd kan het zo zijn dat bepaalde risicogenen pas een rol spelen in aanwezigheid van bepaalde omgevingsfactoren. Het zoeken naar genen in samenhang met omgevingsvariabelen is daarom een belangrijk aandachtspunt bij GTS.

INFECTIES EN AUTO-IMMUNITEIT

Sommige onderzoeken hebben gesuggereerd dat infecties met groep A-streptokokken (GAS) bij een deel van de patiënten tics zouden kunnen induceren of verergeren, mogelijk door een auto-immuunproces. Op basis daarvan is in de jaren 90 een klinisch fenotype voorgesteld onder de naam *paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections* (PANDAS). Dit betreft een groep patiënten die in aansluiting op een GAS-infectie plots tic- en dwangklachten kregen (Swedo e.a. 2010).

De meningen zijn verdeeld of PANDAS een valide klinische entiteit is. Hoewel uit onderzoek is gebleken dat er bij sommige patiënten een verband zou kunnen bestaan tussen infecties en het ontstaan/verergeren van tics, is sluitend wetenschappelijk bewijs voor een causaal verband nog niet geleverd (Murphy e.a. 2010; Shulman 2009).

COGNITIE EN BEELDVORMEND ONDERZOEK

Betrokken hersengebieden bij tics zijn cortico-striatale-thalamo-corticale circuits, die verlopen tussen de frontale cortex en subcorticale gebieden. Functioneel beeldvormend onderzoek heeft afwijkingen laten zien in de prefrontale schors, het putamen en de nucleus caudatus (Roessner e.a. 2011). Actieve onderdrukking van tics heeft bij fMRI-onderzoek eveneens verhoogde activiteit in de frontale schors en de nucleus caudatus laten zien (Kawohl e.a. 2009). Sommige studies hebben lichte cognitieve afwijkingen gevonden bij patiënten met GTS, terwijl andere studies suggereren dat deze toe te schrijven zijn aan comorbide ADHD (Shelley e.a. 2003; Watkins e.a. 2005). Ook bestaat er overlap tussen de neurale circuits betrokken bij GTS en ADHD (Plessen e.a. 2007). Toekomstig onderzoek naar cognitie en hersenstructuren bij GTS moet daarom rekening houden met comorbide ADHD.

Meer grootschalige studies nodig

Hoewel er gestaag vooruitgang is geboekt in het GTS-onderzoek, loopt dit op een drietal punten nog duidelijk achter in vergelijking met onderzoek naar stoornissen zoals ADHD en ASS.

Ten eerste is multicenteronderzoek bij grote groepen patiënten relatief laat op gang gekomen. Niet alleen genetische studies vragen om grote patiëntencohorten, maar ook longitudinale studies naar factoren voor het ontstaan of het wisselende beloop van tics, zeker als deze factoren niet zeer frequent voorkomen.

Ten tweede zijn er bij kinderen met GTS nog weinig beeldvormende studies gedaan. Het bestaande MRI-onderzoek heeft zich voornamelijk op volwassenen met tics gericht. Een probleem hierbij is dat populaties van volwassenen met tics waarschijnlijk een andere etiologische achtergrond hebben dan populaties van kinderen, bij wie immers

in de grote meerderheid de tics niet tot in de volwassenheid zullen blijven bestaan. Daarom zijn juist ook bij beeldvormend onderzoek longitudinale studies van belang die kinderen tot in de volwassenheid volgen (Gerard & Peterson 2003).

Ten derde heeft men bij eerder onderzoek over het algemeen te weinig systematisch rekening gehouden met het aanwezig zijn van comorbiditeit bij GTS. Hierdoor blijft het onduidelijk in hoeverre bepaalde hersenprocessen of informatieverwerkingsproblemen specifiek gerelateerd zijn aan GTS zelf of beter verklaard kunnen worden door bijkomende problemen zoals ADHD of OCS.

Onderzoek naar GTS in Groningen

Vanuit Groningen coördineren wij op dit moment drie internationale studies naar GTS. Deze studies richten zich nadrukkelijk op de beschreven tekortkomingen van eerdere studies.

Het eerste project is TIC Genetics (www.tic-genetics.org), een internationale samenwerking van meer dan 20 klinische centra in de VS, Europa en Zuid-Korea (Dietrich e.a. 2015). In deze studie zoekt men naar zeldzame genetische varianten binnen families met meerdere aangedane personen met tics (zogenaamde multiplex families). Een ander belangrijk doel is het vinden van nieuwe genmutaties bij kinderen met tics zonder dat tics bestaan bij familieleden. Tevens worden interacties tussen genen en omgevingsfactoren (geboortevariabelen) onderzocht.

De verzamelde klinische data en biomaterialen worden opgeslagen in een DNA-databank bij het National Institute for Mental Health (US). TIC Genetics ondersteunt internationale samenwerking door het toegankelijk maken van de data voor andere onderzoeksgroepen op het gebied van GTS. In totaal hebben nu wereldwijd ongeveer 2300 personen aan TIC Genetics deelgenomen.

Het tweede project is de European Multicentre Tics in Children Study (EMTICS, www.emtics.eu). Dit is een grootschalige longitudinale studie gericht op het samenspel tussen genetische aanleg, auto-immuniteit en andere omgevingsfactoren (geboortevariabelen en psychosociale stress) als mogelijke oorzaak voor het ontstaan en het beloop van tics en bijkomende problemen zoals dwang en ADHD.

In de deelstudie naar het ontstaan van tics worden 350 broertjes of zusjes zonder gezondheidsklachten (in de leeftijd van 3-10 jaar) van kinderen met een ticstoornis tot 3 jaar lang gevolgd om te kijken of, en waardoor, er tics ontstaan in deze groep met een verhoogd risico. In de deelstudie naar het beloop en het verergeren van tics worden 700 kinderen en jongeren (3-16 jaar) met een chronische ticstoornis 18 maanden gevolgd. Met EMTICS beoogt men onder meer duidelijkheid te verschaffen over

de rol van GAS-infecties, stress en het immuunsysteem bij het ontstaan en verergeren van tics en bijkomende problemen, door afname van keeluitstrijkjes om GAS-dragerschap te detecteren, haarplukjes voor het bepalen van cortisol en bloedafnames voor genetische en immunologische bepalingen.

TS-EUROTRAIN (www.ts-eurotrain.eu) tot slot is een Europese samenwerking van 12 verschillende onderzoeksprojecten uit 6 Europese landen die zich richten op genetica, neuro-imaging en diermodellen. In Groningen staat binnen TS-EUROTRAIN neuro-imaging centraal. Deze is gericht op de neurale correlaten en neuropsychologische kenmerken die specifiek zijn voor GTS, waarbij we rekening houden met ADHD-comorbiditeit. We kijken hierbij voornamelijk naar het frontostriatale circuit met gebruik van MRI-technieken zoals structurele MRI en diffusie-MRI, functionele MRI en *resting state*-MRI (in rusttoestand). Tevens onderzoeken we de concentraties van glutamaat in de frontostriatale

hersengebieden middels magnetische-resonantiespectroscopie. In totaal zullen hieraan binnen Nederland 60 kinderen (8-12 jaar) met GTS, 60 kinderen met ADHD en 60 kinderen uit de algemene bevolking meedoen. Het onderzoek zal drie jaar later opnieuw worden uitgevoerd in relatie tot het beloop van GTS.

Conclusie

Onze kennis over de oorzaken van GTS is nog beperkt. Samenwerking op grote schaal in internationale context is de enige manier om belangrijke vraagstukken naar de oorzaak en het beloop van tics te beantwoorden. Wij hopen dat de beschreven studies een bijdrage zullen leveren aan het ophelderen van de genetische achtergrond van GTS en het samenspel met omgevingsfactoren, de rol van auto-immuniteit en betrokken hersengebieden. Dit zal uiteindelijk kunnen leiden tot de ontwikkeling van nieuwe behandelmethodes.

LITERATUUR

- Dietrich A, Fernandez TV, King RA, State MW, Tischfield JA, Hoekstra PJ, e.a. The Tourette International Collaborative Genetics (TIC Genetics) study, finding the genes causing Tourette syndrome: objectives and methods. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2015; 24: 141-51.
- Ercan-Sencicek AG, Stillman AA, Ghosh AK, Bilguvar K, O'Roak BJ, Mason CE, e.a. L-histidine decarboxylase and Tourette's syndrome. *N Engl J Med* 2010; 362: 1901-8.
- Gerard E, Peterson BS. Developmental processes and brain imaging studies in Tourette syndrome. *J Psychosom Res* 2003; 55: 13-22.
- Griendt JMTM van de, Verdellen CWJ, van Dijk MK, Verbraak MJPM. Behavioural treatment of tics: Habit reversal and exposure with response prevention. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 1172-7.
- Hoekstra PJ, Dietrich A, Edwards MJ, Elamin I, Martino D. Environmental factors in Tourette syndrome. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 1040-9.
- Kawohl W, Bruhl A, Krowatschek G, Ketteler D, Herwig U. Functional magnetic resonance imaging of tics and tic suppression in Gilles de la Tourette syndrome. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10: 567-70.
- Murphy TK, Kurlan R, Leckman J. The immunobiology of Tourette's disorder, pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Streptococcus, and related disorders: A way forward. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010; 20: 317-31.
- Paschou P, Fernandez TV, Sharp F, Heiman GA, Hoekstra PJ. Genetic susceptibility and neurotransmitters in Tourette syndrome. *Int Rev Neurobiol* 2013; 112: 155-77.
- Peterson BS, Leckman JF. The temporal dynamics of tics in Gilles de la Tourette syndrome. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 1337-48.
- Plessen KJ, Royal JM, Peterson BS. Neuroimaging of tic disorders with co-existing attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007; 16: 60-70.
- Roessner V, Becker A, Banaschewski T, Freeman RD, Rothenberger A. Developmental psychopathology of children and adolescents with Tourette syndrome-impact of ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007; 16: 24-35.
- Roessner V, Plessen KJ, Rothenberger A, Ludolph AG, Rizzo R, Skov L, e.a. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011; 20: 173-96.
- Scharf JM, Yu D, Mathews CA, Neale BM, Stewart SE, Fagerness JA, e.a. Genome-wide association study of Tourette's syndrome. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 721-8.
- Shelley C, Polly P, Mary MR. Executive function, memory, and learning in Tourette's syndrome. *Neuropsychology* 2003; 17: 247-54.
- Shulman ST. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococci (PANDAS). *Curr Opin Pediatr* 2009; 21: 127-30.
- State MW. The genetics of Tourette disorder. *Curr Opin Genet Dev* 2011; 21: 302-9.
- Swedo SE, Schrag A, Gilbert R. Streptococcal infection, Tourette syndrome, and OCD: is there a connection? PANDAS: horse or zebra? *Neurology* 2010; 74: 1397-8.
- Watkins LH, Sahakian BJ, Robertson MM, Veale DM, Rogers RD, Pickard KM, e.a. Executive function in Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med* 2005; 35: 571-82.

SUMMARY

New impulses for tic research through international collaboration

T.J.C. OPENNEER, M. ABDULKADIR, N.J. FORDE, A. DIETRICH*, P.J. HOEKSTRA*

BACKGROUND A section of the umcg Child and Adolescent Psychiatry Department is currently focusing much of its research on tic disorders.

AIM To provide an overview of the research projects on tic disorders being currently undertaken at our center.

METHOD We discuss our research projects giving particular attention to factors that are restricting current research.

RESULTS The first project is tic Genetics, a project involving international collaboration. The researchers are looking for rare genetic variants in several family members who have tics and for new gene mutations in children who have tics but no family history of tics. tic Genetics also investigates the interactions between genes and the environment. A second large-scale longitudinal project, the European Multicentre Tics in Children Study (EMTICS), is focusing on the interplay between genetics, auto-immunity, and environmental factors as a possible cause for the onset and exacerbation of tics. Finally, TS-EUROTRAIN is a European collaboration that concentrates on genetics, neuro-imaging and animal models.

CONCLUSION International collaborations are essential if we are to acquire a deeper understanding of the etiology of tic disorders.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)12, 902-906

KEY WORDS genetics, neuro-imaging, Tourette's syndrome