

Neurochemische aspecten van het syndroom van Gilles de la Tourette

door R. B. Minderaa, J. F. Leckman en D. J. Cohen

Inleiding

Het syndroom van Gilles de la Tourette (GTS) staat de laatste jaren toenemend in de belangstelling. Door recente uitvoerige beschrijvingen in de fenomenologie wordt het beeld beter gekend en vaker herkend (Shapiro e.a., 1978; Cohen e.a., 1979a, Cohen e.a., 1980a). Ook in dit tijdschrift zijn de kenmerken van het syndroom onlangs samengevat (Verhey e.a., 1980). Een van de redenen voor de toegenomen belangstelling is het groeiende besef dat aan het ziektebeeld nog niet opgehelderde organisch-cerebrale afwijkingen ten grondslag liggen. Dit heeft research gericht op neurochemische aspecten van dit syndroom een belangrijke impuls gegeven.

GTS is een zeldzaam, chronisch neuropsychiatrisch, ziektebeeld met onbekende aetiologie, dat ± 4 keer vaker bij jongens voorkomt dan bij meisjes. De typische symptomatologie begint tussen het 2e en 14e levensjaar (gemiddeld 7e jaar) en bestaat uit multiforme motore en verbale tics en gedragssymptomen, die gedurende het gehele leven kunnen blijven bestaan met een cyclisch beloop.

Tics zijn onwillekeurige, plotselinge en repetitief optredende snelle bewegingen van willekeurige spieren in hun normale synergetische samenwerking. Voorbeeld zijn oogknipperen, gezichtsgrimassen, hoofd- en schouderchokken, etcetera.

Dit kan gepaard gaan met het uitstoten van kreten en geluiden, zoals kuch-, keelschraap- en blafgeluiden, enzovoort. Verder kunnen meer samengestelde handelingen als tics optreden zoals repetitief dingen aanraken, klappen, schoppen, rangschikken van voorwerpen, etcetera.

Schrijvers zijn respectievelijk: wetenschappelijk hoofdmedewerker, Erasmus Universiteit Rotterdam, Afdeling Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Sophia Kinderziekenhuis AZR, Associate Professor of Psychiatry and Pediatrics, Child Study Center, Yale University, New Haven, USA en Professor of Psychiatry, Pediatrics and Psychology, Child Study Center, Yale University, New Haven, USA.

Ook de verbale tics zijn soms meer samengesteld tot het uitstoten van woorden en zinnen, soms met obscene inhoud.

Echolalie en echopraxie kunnen eveneens voorkomen. Naast tics kunnen ook blokkades in het handelen optreden. Kinderen zijn bijvoorbeeld niet in staat een bepaalde beweging af te maken, een handeling af te ronden, of kunnen juist niet op gang komen. Ook dwanghandelingen en obsessies worden gezien, die tot uitgebreide rituelen aanleiding geven.

Tenslotte zijn slaapstoornissen en enuresis in verhoogde frequentie vermeld. Recent is de vraag opgeworpen in hoeverre de sensoriek een rol speelt in de symptomatologie, aangezien sommige patiënten onangename gevoelssensaties beschrijven in hun spieren, die ze als het ware kortdurend tot verdwijnen proberen te brengen door explosieve ticbewegingen (Blis, 1980) en omdat sommigen een overgevoeligheid beschrijven voor huidcontact. In het algemeen lijken de tics de patiënten onvrijwillig te overkómen, hoewel tijdelijke (minuten tot uren) onderdrukking mogelijk is. In ernstige gevallen voelen de GTS-patiënten zich bij ticaanvallen als het ware gevangen in hun lichaam, slachtoffer van drang en dwang, waarvan ze herkennen dat ze voortspruiten uit hun eigen geest en lichaam, maar die ze tevens als onverklaarbaar, vreemd en vernederend ervaren (Cohen e.a., 1982).

De tics beginnen meestal in het gelaat en verplaatsen zich, of breiden zich uit van rostraal naar caudaal. Meer samengestelde tics treden vaak later op. Er bestaat een toe- en afname in frequentie en sterkte van de tics in verloop van de dag en van maanden en jaren. Vermoeidheid en psychische spanning kunnen de symptomen doen verergeren.

Als gedragsproblemen komen voor hyperactiviteit, prikkelbaarheid, impulsiviteit, verminderde frustratietolerantie, verminderd concentratievermogen en slechte schoolprestaties. Ook deze verschijnselen vertonen de periodiciteit die zo kenmerkend is voor GTS en kunnen worden beschouwd als behorend tot het syndroom.

De verminderde schoolprestaties zijn niet alleen secundair aan de beschreven symptomatologie, maar worden ook bepaald door specifieke leerstoornissen die bij 30% van deze kinderen voorkomen. Bij 50% van de kinderen met GTS worden stoornissen gevonden in de regulatie van de motoriek die zich onder andere uit in onvermogen om een stabiele lichaamshouding te handhaven (zonder dat dit wordt veroorzaakt door interruptie door tics) en problemen bij het uitvoeren van snelle opeenvolgende vingerbewegingen (Cohen, 1982). Impulsiviteit, verminderd concentratievermogen en een slechte regulatie van de motore activiteit gaan in $\pm 50\%$ vooraf aan het eerste verschijnsel van tics (Cohen e.a., 1982). Ook deze verschijnselen tonen dan de periodieke toe- en afname en kunnen blijven bestaan als later opgetreden tics zijn verdwenen. In de USA wordt $\pm 25\%$ van de GTS-kinderen als 'Attention Deficit Disorder with Hyperactivity' (ADD-H) gediagnosticeerd voordat hun ticsymptomatologie zich ontwikkelde. Dit bete-

kent dat een flink percentage van kinderen met GTS zijn tics ontwikkelt, terwijl zij stimulantia als medicatie gebruiken, een groep stoffen waarvan bekend is dat zij GTS in ernstige mate kunnen verergeren of zelfs luxeren.

De therapie bestaat in de eerste plaats uit medicamenteuze behandeling. Van oudsher was haloperidol daarbij het middel van keus. Dit middel is werkzaam bij 60 à 80% van de GTS-patiënten. Een alternatief voor haloperidol blijkt pimozide te zijn. Beide medicamenten hebben een dopamine-blokkerend effect, maar pimozide heeft minder bijwerkingen. Vooral in Europa is pimozide daarom momenteel meer en meer het middel van eerste keus geworden.

Tenslotte wordt clonidine gebruikt, wanneer haloperidol of pimozide te veel bijwerkingen vertoont. Clonidine, dat het centrale noradrenerge functioneren dempt, heeft een gunstig effect bij \pm 60% van de GTS-patiënten.

Naast medicamenteuze behandeling is een steunende of psychotherapeutische begeleiding vaak aangewezen. Ook hulp gericht op het gezins- en schoolmilieu en eventueel op de specifieke leerstoornissen is dikwijls van belang.

Momenteel staat onderzoek naar het familiair en wellicht erfelijk voorkomen van GTS sterk in de belangstelling. Er zijn aanwijzingen dat multipele tics (die tijdelijk of chronisch kunnen voorkomen, maar overigens de kenmerken van GTS missen) een mildere vorm zijn van GTS en dat een predispositie voor beide aandoeningen in dezelfde families wordt overgedragen van ouder op kind. Het meest overtuigend komt dit naar voren uit het feit dat wanneer een kind met GTS een ouder heeft met multipele tics of GTS, er een verhoogde kans bestaat tot GTS bij een broer of zuster van dit kind. Daarnaast is aangetoond dat de broer van een meisje met GTS een hoger risico heeft tot het krijgen van zowel GTS als multipele tics dan een broer van een jongen met GTS. Dit wijst erop dat het geslachtsverschil ten aanzien van de overdraagbaarheid werkt als een drempeleffect (Kidd e.a., 1980; Pauls e.a., 1981).

Neurochemische aspecten van GTS

Het neurochemisch onderzoek dat het laatste decennium plaatsvond, heeft zich met name gericht op het functioneren van vier neurotransmittersystemen in de hersenen, namelijk het dopaminerge, het cholinerge, het noradrenerge en het serotonerge systeem.

Het dopaminerge systeem – Een van de belangrijkste argumenten om aan te nemen dat het dopaminerge systeem betrokken is bij de pathogenese van GTS, zijn de effecten op het ziektebeeld van geneesmiddelen die de centrale dopaminerge activiteit verminderen en die welke deze versterken.

Amphetamine, methylphenidaat, pemoline en L-Dopa, alle dopamine agonisten, verergeren de symptomen van GTS-patiënten in de meeste gevallen (Golden, 1974, 1977; Frase e.a., 1977; Pollack e.a., 1977; Freinberg e.a., 1979). Daarnaast is beschreven dat dopamine agonisten bij sommige patiënten een GTS hebben teweeggebracht, zoals methylphenidaat, L-Dopa en pemoline. Bij het staken van de medicatie verdween dit toxisch GTS weer (Klempel, 1974; Bremness e.a., 1979; Rapoport, 1982). Deze gegevens hebben geleid tot de hypothese dat bij GTS een verhoogde centrale dopaminerge activiteit een rol speelt. Neuroleptica, met name de butyrophenon haloperidol, en pimozide, een diphenylbutyl piperidine, blokkeren de dopaminerge receptor en verminderen de symptomatologie (Shapiro e.a., 1978). Dit geldt ook voor alpha-methyl-paratyrosine, dat de dopamine synthese remt, en tetrabenazine, dat de dopamine opslagplaatsen in de zenuwcellen aantast (Sweet e.a., 1974).

Er zijn onderlinge verschillen tussen de werkzaamheid van neuroleptica. De mate waarin een neurolepticum GTS-symptomen doet verminderen, komt overeen met de mate waarin het dopaminerg gemiddeld gedrag bij proefdieren blokkeert. Dit suggereert dat neuroleptica hun effectiviteit ontleen aan de mate waarin ze de centrale dopaminerge activiteit dempen. Ook de mate waarin neuroleptica in vitro het door elektrische stimulatie vrijkomen van dopamine blokkeren en de mate waarin ze de receptorbinding van 3H-haloperidol, een dopamine antagonist, in hersenmembranen van ratten voorkómen, komt overeen met de effectiviteit van neuroleptica ten aanzien van GTS-symptomen (Stahl e.a., 1982). Deze bevindingen steunen de hypothese dat de symptoomverminderende werking van neuroleptica wordt veroorzaakt door hun specifieke dopamineblokkerende werking.

De effectiviteit van neuroleptica ten aanzien van GTS komt niet overeen met hun vermogen om de binding te blokkeren van de agonist 3H-dopamine met de dopamine receptor. Dit suggereert dat voor de actie van neuroleptica vooral de antagonistwerking op de dopamine receptor van belang is. Dopamine receptoren worden onderscheiden in dopamine-1-receptoren en dopamine-2-receptoren. Dopamine-1-receptoren worden gereguleerd door guanine nucleotiden en zijn gekoppeld aan de werking van adenylaat cyclase. Dopamine-2-receptoren worden niet gereguleerd door guanine nucleotiden en zijn niet gekoppeld aan adenylaat cyclase (Snyder, 1980). Neuroleptische activiteit in GTS correleert niet met het vermogen van neuroleptica om dopamine gestimuleerde adenylaat cyclase te blokkeren. Dit suggereert dat symptoomvermindering door neuroleptica eerder lijkt te zijn gecorreleerd aan werking via dopamine-2-receptoren dan dopamine-1-receptoren. Als deze hypothese juist is zou GTS moeten verbeteren door specifieke dopamine-2-receptorblokkers (Stahl, 1982).

Een andere benadering komt naar voren in het onderzoek van Mol-

dofski en anderen (1982). Serum prolactine concentraties staan onder meer onder controle van de remmende invloed van het dopaminerge systeem. Zo verlagen dopamine agonisten serum prolactine waarden en dopamine antagonist verhogt serum prolactine waarden.

Bij 10 GTS-patiënten werden de serum prolactine waarden bepaald voor en na toediening van het dopamine receptorblokkerende neurolepticum pimozide. Het bleek dat een optimale therapeutische respons op pimozide was gerelateerd aan de maximale serum prolactine respons. Deze gegevens suggereren dat het therapeutisch effect van diverse medicamenten correleert met hun dempende werking uitgeoefend op het dopaminerge systeem. Dit geeft voedsel aan de hypothese dat bij GTS een relatieve verhoogde activiteit van centrale dopaminerge neurale systemen een rol speelt.

Belangrijk onderzoek naar het functioneren van het dopaminerge systeem is gedaan door meting in de liquor van homovanillinezuur (HVA), de belangrijkste metaboliet van dopamine in de hersenen na probenecidbelasting. Probenecid remt het membraantransport en blokkeert zo het wegvloeiën van zure metaboliëten, zoals HVA, naar de bloedbaan. De blokkade door probenecid veroorzaakt daardoor een stijging in de concentratie van deze afbraakprodukten in de liquor en biedt zo een weergave van het metabolisme over een langere tijdsperiode (Minderaa e.a., 1982). Cohen en anderen (1978, 1979a) onderzochten een groep van 10 kinderen, 9 jongens en 1 meisje (in de leeftijd van 8 tot 15 jaar), met GTS. Ze werden vergeleken met een controlegroep bestaande uit 51 kinderen met verschillende neuropsychiatrische ziektebeelden (autisme, ontwikkelingspsychosen, ontwikkelingsafasie, etc.). De GTS-kinderen hadden na probenecidbelasting significant lagere HVA-waarden in de liquor indien deze werden gedeeld door het probenecidgehalte in de liquor (HVA/probenecid ratio).

Butler en anderen (1979) onderzochten een groep van 9 kinderen met GTS en vergeleken deze met een controlegroep van 39 kinderen. Lumbaalpuncties werden gedaan voor en na probenecidtoediening.

De ratio HVA-concentratie ná/HVA-concentratie vóór probenecidtoediening was lager in de onderzochte groep dan in de controlegroep. Zowel de waarden voor probenecidbelasting als de waarden van HVA na de probenecidtoediening waren verlaagd. De uitkomsten zijn suggestief voor een verminderde hersenturnover van dopamine.

Als hypothese wordt, althans bij een groep GTS-patiënten, een overgevoeligheid van de dopaminereceptor verondersteld met een remmende terugkoppeling waardoor de dopamine afgifte secundair is verminderd (Cohen e.a., 1979a).

Het cholinerge systeem – Er zijn aanwijzingen dat cholinerge mechanismen een rol spelen in GTS. Deze aanwijzingen berusten op het effect van stoffen die dit systeem beïnvloeden. De onderzoeksresultaten zijn echter verre van eenduidig. Het centraal werkende cholineste-

rase remmende physostigmine is in hoge dosering intraveneus toegediend in combinatie met een perifere werkend anticholinergicum bij 6 GTS-patiënten gedurende 30 minuten (Stahl e.a., 1980b, 1981). Dit leidde tot een significante en klinisch duidelijke vermindering van de motore en vocale tics, gedurende twee uur. Bij een van deze patiënten werd 30 minuten na de injectie het centraal actieve anticholinergicum atropine toegediend, waarop de tics snel weer terugkeerden. Toediening van een perifere actieve cholinesterase remmer bij 1 GTS-patiënt leidde niet tot veranderingen in de symptomatologie (Stahl e.a., 1982). Dit leidde tot de conclusie dat afname van de symptomatologie waarschijnlijk veroorzaakt werd door centrale toename van acetylcholine (ACh) spiegels.

Daartegenover staat dat verergering van symptomen is beschreven na intramusculaire toediening van physostigmine (Stahl e.a., 1982). Toediening van de acetylcholine voorlopers choline (Barbeau, 1978; Stahl e.a., 1981) en lecithine (Barbeau, 1978; Polinski e.a., 1980; Stahl e.a., 1982) hebben (op kleine schaal) wisselende effecten laten zien.

Ook anticholinerge middelen zijn beproefd met wisselende gevolgen (Sweet e.a., 1976; Stahl e.a., 1982).

Tenslotte zijn verhoogde cholinespiegels in erythrocyten bij GTS-patiënten vermeld (Hanin e.a., 1979).

Stahl (1982) meent dat conclusies over een eventuele rol van acetylcholine bij GTS van voorlopige aard dienen te zijn. Hij ziet een tendens in de resultaten van de onderzoeken die suggestief is voor de hypothese dat cholinerge stoffen GTS verbeteren en anticholinerge stoffen GTS verergeren. Op basis hiervan en analoog aan bevindingen bij andere ziektebeelden met stoornissen in de motoriek zoals M. Parkinson, M. Huntington en tardieve dyskinesie, veronderstelt hij een verstoring van de normale balans tussen het centrale dopaminerge en het cholinerge systeem, waarbij een relatief hyperfunctioneren van het eerste gepaard gaat met een hypofunctioneren van het tweede systeem.

Het noradrenerge systeem – Hoewel er bij twee GTS-patiënten met ernstige symptomen relatief hoge spiegels in de liquor zijn beschreven van 3-methoxy-4-hydroxy-fenyl-glycol (MHPG), het belangrijkste afbraakproduct van noradrenaline in de hersenen, zijn er geen verschillen gevonden tussen GTS-patiënten als groep en controlegroepen betreffende noradrenalinespiegels in plasma (Lake, 1977; Eldridge e.a., 1977) of MHPG-waarden in plasma of liquor (Leckman e.a., 1984; Young e.a., 1981).

Een aanwijzing dat het noradrenerge systeem betrokken is bij de afwijkingen van GTS kwam van het therapeutische effect van clonidine bij een 14-jarige jongen met GTS. Deze patiënt had ernstige symptomen die niet voldoende reageerden op behandeling met haloperidol, en daarbij een relatief hoge spiegel in de liquor van MHPG (Cohen e.a., 1978). Na een eenmalige proefdosering met clonidine trad een tijdelijk

ke verbetering in en chronische toediening van clonidine in lage dosering had een dramatisch gunstig effect.

Clonidine is een centraal werkend, veel gebruikt, antihypertensivum. Behalve als bloeddrukverlagend middel wordt het ook toegepast bij de bestrijding van opiaatonthoudingsverschijnselen bij volwassenen (Gold e.a., 1978) en, nog experimenteel, bij baby's (Hoder e.a., 1981).

In lage dosering stimuleert clonidine alpha-2-adrenerge receptoren. Stimulatie van deze receptoren vermindert de hoeveelheid noradrenaline die vrijkomt in de synapsspleet. Clonidine remt zo de noradrenerge activiteit in de locus coeruleus, de belangrijke noradrenerge kern in het dorsale tegmentum van de pons, en vermindert de noradrenaline-turnover in de hersenen.

Bij \pm 60% van de GTS-patiënten leidt toediening van clonidine tot een afname van de symptomen (Cohen e.a., 1979b; Cohen e.a., 1980b; Leckman e.a., 1982). Bij een minderheid van de patiënten wordt geen verbetering gezien en een enkele maal een verslechtering. De effecten op motore en vocale symptomen lopen niet parallel. Het komt voor dat de motore tics verminderen, maar de vocale onverminderd blijven bestaan. Wanneer clonidine helpt, houdt de verbetering stand, maar het typische patroon van komen en gaan van de symptomen blijft, zij het minder ernstig, bestaan.

Bij een aantal jongens met GTS is clonidine in een eenmalige dosering toegediend met meting van vrij MHPG in plasma (Young e.a., 1980). Bij 2 patiënten die gedurende een maand geen medicatie hadden gehad, werd een daling in het MHPG-gehalte geconstateerd, 3 à 4 uur na toediening van clonidine. Deze patiënten hadden een goede therapeutische respons op chronische toediening van clonidine. Bij een patiënt die geen therapeutisch profijt van clonidine had, werd ook geen vermindering in de plasmavrije MHPG-waarden gezien na een eenmalige dosering.

Bij een groep van 6 patiënten is een clonidinebelastingsproef gedaan vóór en na 12 weken behandeling met clonidine (Leckman e.a., 1983). Bij de eerste belastingsproef werd geen daling in plasmavrije MHPG-spiegels gezien. Bij de tweede belastingsproef na de behandelingsperiode, die bij al deze patiënten symptoomvermindering ten gevolge had, werd een significante daling waargenomen van de MHPG-spiegels in plasma 2 uur na de toediening van clonidine.

Het verschil in reactie van plasma MHPG op clonidinebelasting voor en na chronisch clonidinegebruik kon waarschijnlijk verklaard worden door nog in bloed aanwezig clonidine bij de tweede belastingsproef. Deze bevinding was derhalve geen ondersteuning voor de hypothese dat er door het chronisch clonidinegebruik een verandering was opgetreden in receptorvoeligheid.

Een parameter die bij een clonidinebelastingsproef eveneens verandert is het groeihormoon gemeten in plasma. Plasmagroeihormoon

steeg na de belastingsdosis, zowel vóór als na de 12 weken clonidinebehandelingsperiode, in gelijke mate. Ook de bloeddrukdaling en het sederend effect verschillen niet onder de clonidinebelasting vóór en na de behandelingsperiode.

Het feit dat de verschillende reacties niet parallel en in gelijke mate verlopen suggereert discrete effecten van clonidine op verschillende noradrenerge neurale systemen in hypothalamus en hersenstam, waarbij de daling in MHPG-waarden meer de algehele noradrenerge reactie weerspiegelt (Leckman e.a., 1983).

Aangezien clonidine ook op andere transmittersystemen invloed uitoefent, spelen wellicht andere regulerende invloeden, zoals dopaminerge of serotonerge effecten, een intermedieërende rol. Zo waren bij deze patiënten de uitgangswaarden van zowel plasma MHPG (15%) als HVA, het afbraakprodukt van dopamine (77%), na de behandelperiode verhoogd. Dit suggereert een interactie tussen het noradrenerge en dopaminerge systeem bij deze patiënten. Deze interactie medieert wellicht een toename in de cerebrale dopamine turnover, die bij GTS-patiënten laag is bevonden (Leckman e.a., 1983).

Concluderend kan worden gezegd dat het therapeutische effect van clonidine bij een kleine meerderheid van de patiënten met GTS, en de farmacologische dempende werking op het centrale noradrenerge systeem zoals gesuggereerd door de pilotstudie met clonidine aanwijzingen zijn dat het noradrenerge systeem betrokken is in de pathofysiologie van GTS. Het feit dat niet alle GTS-patiënten door clonidine verbeteren, dat zelfs bij een goede therapeutische respons symptomen aanwezig blijven, en dat het patroon van komen en gaan van de symptomen ongewijzigd aanwezig blijft, zijn argumenten voor de hypothese dat mogelijke afwijkingen in het noradrenerge systeem waarschijnlijk niet de primaire oorzaak zijn bij GTS. Het is denkbaar dat centrale noradrenerge mechanismen eerst later in de pathofysiologie betrokken raken. Wellicht worden veranderingen in noradrenerge systemen gemobiliseerd als compensatoire mechanismen, die falen en leiden tot een verergering van het beeld. Dit zou tevens de mogelijkheid in zich herbergen dat voor sommige GTS-patiënten deze noradrenerge mechanismen optimaal zijn en dat gebruik van clonidine de toestand kan verergeren (Leckman e.a., 1984).

Het serotonerge systeem – In een onderzoek bij 10 GTS-kinderen door Cohen e.a. (1978, 1979a) was de liquorspiegel van 5-hydroxy-indolazijnzuur (5-HIAA), het afbraakprodukt van serotonine, na probenecidbelasting bij een subgroep verlaagd.

Daarnaast zijn in klinische proeven zowel medicamenten die het serotonerge systeem versterken, als die welke dit dempen beproefd, beide met wisselende resultaten. Dit geldt voor therapeutische toediening van 5-hydroxytryptofaan (5-HTP), een serotoninevoorloper (v. Woert e.a., 1977) en voor methysergide, een stof die serotonine blokkeert (Shapiro e.a., 1978).

Er zijn twee hypothesen geopperd voor de wijze waarop het serotonerge systeem betrokken is in het GTS.

De eerste hypothese is dat de lage 5-HIAA-waarden in de liquor een weergave zijn van verminderde remmende activiteit in de hersenen, die de serotonerge systemen uitoefenen ten aanzien van de regulatie van motore functies. De verminderde 5-HIAA-waarden moeten dan worden gezien als een feedback-reactie op overgevoelige serotonine receptoren, als uiting van inadequate mobilisatie van modulerende en remmende mechanismen uitgeoefend door dit systeem (Cohen e.a., 1979a). Deze mobilisatie vindt wellicht plaats als reactie op de te grote activiteit van het dopaminerge systeem, zoals deze verondersteld wordt een rol te spelen bij GTS. Deze gedachtengang wordt ondersteund door gevonden aanwijzingen voor een rol voor serotonerge neuronen in de raphe, in de mediërende functie die het noradrenerge systeem speelt in het dopaminerge functioneren in het striatum niger (Bunney e.a., 1981).

De tweede hypothese betreft aanwijzingen voor een faciliterende werking door serotonine op activerende prikkeling van motorneuronen. Activering van deze serotonerge systemen zelf heeft weinig effect op de motorneuronen, maar het versterkt de effecten op de motorneuronen van transmitters, ook die welke normaliter beneden de drempelwaarde blijven en nu resulteren in motore responsies.

Tevens versterkt het prikkeling van motorneuronen teweeggebracht door stimulatie van de motore cortex en de nucleus ruber. Dus in motore nuclei oefent serotonine een andere modulerende invloed uit dan in de raphe, waar het een remmende uitwerking heeft (McCall, 1979). In GTS bestaat wellicht een overactiviteit van dit eerst genoemde serotonerge mechanisme, leidend tot tot uiting komen van motorische ontladingen die normaliter onder de oppervlakte blijven. Deze hypothese biedt een mogelijke verklaring voor herhaalde bevindingen bij het neurologisch onderzoek bij GTS-patiënten, dat ze moeite hebben te blijven staan op één been met geopende ogen, zonder dat dit te verklaren is door tic-doorbraken. Ook de waarneming dat tics verergeren door psychologische stress en emotionele opwindning past in een model waarbij er een complementaire relatie is tussen noradrenerge en serotonerge werking op motore neuronen (Cohen e.a., 1979a; Mc Call, 1979).

Conclusie

Het syndroom van Gilles de la Tourette kan worden gezien als een neuropsychiatrisch ziektebeeld, waarbij de regulatie van impulsen, gedachten, motore activiteiten, spraak en meer complexe handelingen is aangetast. Evenals bij andere neuropsychiatrische ziektebeelden is er geen neurochemische afwijking gevonden die kenmerkend is voor het ziektebeeld. Ook bij GTS moet waarschijnlijk worden gedacht aan

afwijkingen in het functioneren van neurotransmittersystemen en hun onderlinge relatie. Een belangrijke onopgeloste vraag daarbij is of er sprake is van een echte heterogeniteit waarbij neurochemisch verschillende subgroepen te onderscheiden zijn, of van verschillende wijzen van secundair regeren van neurotransmittersystemen op een primaire nog onbekende oorzaak. Of van een combinatie van deze beide mogelijkheden. Er zijn aanwijzingen dat het dopaminerge, het cholinerge, het noradrenerge en het serotonerge systeem alle bij de pathofysiologie van het ziektebeeld betrokken zijn. Wellicht spelen echter ook andere neurotransmittersystemen een rol. Voor de toekomst zal het van belang zijn dat baseline-metingen verricht worden, gericht op deze neurotransmittersystemen en dat deze gerelateerd worden aan gedragscores om zodoende eventuele subgroepen te onderscheiden. Verder dat de verschillende systemen acuut en chronisch belast worden met specifieke medicamenten en dat de reactie van metaboliëten en hormonen hierop gemeten wordt.

Wellicht geeft dit meer gegevens over de gevoeligheid van receptoren en afwijkingen daarin en de functionele relatie tussen de verschillende neurochemische systemen in de hersenen. Haloperidol en clonidine komen voor deze strategie als eerste in aanmerking, maar ook andere middelen lenen zich hiertoe. Ook de ontwikkeling van diermodellen is van belang om die fenomenen te onderzoeken die voor klinische research niet toegankelijk zijn.

Andere belangrijke vragen zijn die aangaande de relatie van GTS met mogelijke verwante stoornissen zoals ADD-H, dwangverschijnselen, en chronische multipele tics. Uitvoerig familieonderzoek is hiervoor van belang.

Hoewel het afgelopen decennium grote vorderingen zijn gemaakt in het onderzoek bij GTS blijft dit ziektebeeld een grote uitdaging voor verdere research.

Literatuur

- Barbeau, A. (1978), Emerging treatments: replacement therapy with choline or lecithin in neurological diseases. *Journal Can. Sci. Neurol.* 5, 157-160.
- Blis, J. (1980), Sensory experiences of Gilles de la Tourette syndrome. *Archives of General Psychiatry* 37, 1343-1347.
- Bremness, A. G., J. Sverd (1979), Methylphenidate-induced Tourette syndrome: case report. *American Journal of Psychiatry* 136, 1334-1335.
- Butler, I. J., S. H. Koslow, W. E. Seifert, R. M. Caprioli, H. S. Singer (1979), Biogenic Amine Metabolism in Tourette Syndrome. *Annals of Neurology* 6, 37-39.
- Bunney, B. S., S. A. de Riemer (1981), Effects of clonidine on nigral dopamine cell activity: Possible mediation by noradrenergic regulation of serotonergic raphe system. *First International Gilles de la Tourette Syndrome Symposium, Abstracts*, blz. 9.
- Caparulo, B. K., D. J. Cohen, S. L. Rothman, J. G. Young, J. D. Kats, S. E.

- Shaywitz, B. A. Shaywitz (1981), Computed tomographic brain scanning in children with developmental neuropsychiatric disorders. *Journal of American Academy of Child Psychiatry*, 20, 338-357.
- Cohen, D. J., B. A. Shaywitz, B. K. Caparulo, J. G. Young, M. B. Bowers (1978), Chronic, multiple tics of Gilles de la Tourette's disease. *Archives of General Psychiatry* 35, 245-250.
- Cohen, D. J., B. A. Shaywitz, J. G. Young, C. M. Carbonari, J. A. Nathanson, D. Lieberman, M. B. Bowers, J. W. Maas (1979a), Central biogenic amine metabolism in children with the syndrome of chronic multiple tics of Gilles de la Tourette: Norepinephrine, serotonin and dopamine. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry* 18, 320-341.
- Cohen, D. J., J. G. Young, J. A. Nathanson, B. A. Shaywitz (1979b), Clonidine in Tourette's syndrome. *Lancet* ii, 551-553.
- Cohen, D. J. (1980a), The pathology of the self in primary childhood autism and Gilles de la Tourette syndrome. *Psychiat. Clin. No. America* 3, 383-402.
- Cohen, D. J., J. Detlor, J. G. Young, B. A. Shaywitz (1980b), Clonidine ameliorates Gilles de la Tourette syndrome. *Archives of General Psychiatry* 37, 1350-1357.
- Cohen, D. J., J. Detlor, B. A. Shaywitz, J. F. Leckman (1982), Interaction of biological and psychological factors in the natural history of Tourette's syndrome: a paradigm for childhood neuropsychiatric disorders. In: *Gilles de la Tourette Syndrome. Advances in Neurology*. Vol. 35, 31-40. A. Friedhof, T. N. Chase (eds.), Raven Press, New York.
- Eldridge, R., R. Sweet, C. R. Lake, M. Ziegler, A. K. Shapiro (1977), Gilles de la Tourette's syndrome: clinical, psychologic and biochemical aspects in 21 selected families. *Neurology* 27, 115-124.
- Feinberg, M., B. J. Carroll (1979), Effects of dopamine agonists and antagonists in Tourette's disease. *Archives of General Psychiatry* 36, 979-985.
- Fras, I., J. Karlavage (1977), The use of methylphenidate and imipramine in Gilles de la Tourette's disease in children. *American Journal of Psychiatry* 134, 195-197.
- Gold, M. S., D. E. Redmond, H. D. Kleber (1978), Clonidine blocks acute opiate-withdrawal symptoms. *Lancet* ii, 599-602.
- Golden, G. S. (1974), Gilles de la Tourette's syndrome following methylphenidate administration. *Developmental Med. Child Neurol.* 16, 76-78.
- Golden, G. S. (1977), The effect of central nervous system stimulants on Tourette syndrome. *Am. Neurol.* 2, 69-70.
- Hanin, I., J. R. Merikangas, K. R. Merikangas (1979), Red-cell choline and Gilles de la Tourette syndrome. *New England Journal of Medicine* 301, 661-662.
- Hoder, E. L., J. F. Leckman, R. Ehrenkranz, H. Kleber, D. J. Cohen, J. A. Poulsen (1981), Clonidine in neonatal narcotic abstinence syndrome. *New England Medical Journal of Medicine* 305, p. 1284.
- Kidd, K. K., B. A. Prusoff, D. J. Cohen (1980), Familial pattern of Gilles de la Tourette Syndrome. *Archives of General Psychiatry* 37, 1336-1339.
- Klempel, K. (1974), Gilles de la Tourette's symptoms induced by L-dopa. *S. African Medical Journal* 48, 1379-1380.
- Lake, C. R., M. G. Ziegler, R. Eldridge, D. L. Murphy (1977), Catecholamine metabolism in Gilles de la Tourette's syndrome. *American Journal of Psychiatry* 134, 257-260.
- Leckman, J. F., D. J. Cohen, J. Detlor, J. G. Young, D. Harcherik, B. A. Shaywitz (1982), Clonidine in the treatment of Gilles de la Tourette syndrome: a

- review of data. In: *Gilles de la Tourette Syndrome. Advances in Neurology*. Vol. 35, 391-402. Friedhoff, A., T. N. Chase (eds.), Raven Press, New York.
- Leckman, J. F., J. Detlor, D. F. Harcherik, J. G. Young, G. M. Anderson, B. A. Shaywitz, D. J. Cohen (1983), Acute and chronic clonidine treatment in Tourette's Syndrome: clinical response and effect on plasma and urinary catecholamine metabolites, growth hormone and blood pressure. *Am. J. Acad. Child Psychiatry* 22, 433-440.
- Leckman, J. F., J. Detlor, D. J. Cohen (1984), Gilles de la Tourette's syndrome: emerging areas of clinical research. Ingezonden voor publikatie.
- McCall, R. B., G. K. Aghajanian (1979), Serotonergic facilitation of facial motor neuron excitation. *Brain research* 169, 11-27.
- Minderaa, R. B., J. G. Young, D. J. Cohen (1983), Neurochemische aspecten van kinderlijk autisme. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 25, (6), 406-421.
- Moldofsky, H., G. Brown (1982), Tics and serum prolactine response to pimozide in Tourette syndrome. In: *Gilles de la Tourette Syndrome. Advances in Neurology*. Vol. 35, 387-390. A. Friedhoff, T. N. Chase (eds.), Raven Press, New York.
- Pauls, D. L., D. J. Cohen, R. Heimbuch, J. Detlor, K. K. Kidd (1981), Familial pattern and transmission of Gilles de la Tourette Syndrome and multiple tics. *Archives of General Psychiatry* 38, 1091-1093.
- Polinsky, R. J., M. H. Ebert, E. D. Caine (1980), Cholinergic treatment in the Tourette syndrome. *New England Medical Journal* 302, p. 1310.
- Pollack, M. A., N. L. Cohen, A. J. Friedhoff (1977), Gilles de la Tourette syndrome: familia occurrence and precipitation by methylphenidate therapy. *Archives of Neurology* 34, 630-632.
- Rapoport, J. (1982), Hyperkinetic syndrome and Tourette syndrome. In: *Gilles de la Tourette Syndrome. Advances in Neurology*. Vol. 35, 423-426. A. Friedhoff, A. T. N. Chase, (eds.) Raven Press, New York.
- Shapiro, A. K., E. Shapiro, R. D. Bruun, R. D. Sweet (1978), *Gilles de la Tourette Syndrome*. Raven Press, New York.
- Snyder, S. H., R. R. Goodman (1980), Multiple neurotransmitter receptor. *Journal of Neurochemistry* 35, 5-15.
- Stahl, S. M. (1980a), Tardive Tourette syndrome in an autistic patient after long-term neuroleptic administration. *American Journal of Psychiatry* 137, 1267-1269.
- Stahl, S. M., P. A. Berger (1980b), Cholinergic treatment in the Tourette syndrome. *New England Journal of Medicine* 302, p. 1311.
- Stahl, S. M., P. A. Berger (1981), Physostigmine in Tourette Syndrome: evidence for cholinergic underactivity, *American Journal of Psychiatry* 138, 240-242.
- Stahl, S. M., P. A. Berger, (1982), Cholinergic and dopaminergic mechanisms in Tourette syndrome. In: *Gilles de la Tourette Syndrome. Advances in Neurology*. Vol. 35, 141-150. A. Friedhoff, T. N. Chase. (eds.), Raven Press, New York.
- Sweet, R. D., R. D. Bruun, E. Shapiro (1974), Presynaptic catecholamine antagonists as treatment for Tourette syndrome: effects of alpha methyl paratyrosine and tetrabenazine. *Archives of General Psychiatry* 31, 857-861.
- Sweet, R. D., R. D. Bruun, A. K. Shapiro (1976), The pharmacology of Gilles de la Tourette's syndrome. In: H. L. Klawans (Ed.) *Clinical Neuropharmacology* Vol. 1 (ed.), Raven Press, New York, 81-106.
- Verhey, F., W. Wouters (1980), Het syndroom van Gilles de la Tourette. *Tijd-*

schrift voor Psychiatrie 22, 29-40.

- Waldo, M. C., D. J. Cohen, B. K. Caparulo, J. G. Young, J. W. Pritchard, B. A. Shaywitz (1978), EEG profiles of neuropsychiatrically disturbed children. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry* 17, 656-670.
- Woert, M. H. van, L. C. Lip, M. F. Balis (1977), Long-term therapy of myoclonus and other neurologic disorders with L-5-hydroxytryptophan and carbidopa. *New England Journal of Medicine* 296, 70-75.
- Young, J. G., D. J. Cohen, S. E. Hattox, M. E. Kavanagh, G. M. Anderson, B. H. Shaywitz, J. W. Maas (1981), Plasma free MHPG and neuroendocrine responses to challenge doses of clonidine in Tourette's syndrome: preliminary report. *Life Sciences* 29, 1467-1475.

Het schrijven van dit artikel is mogelijk gemaakt door financiële steun van het Sophia Fonds Wetenschappelijk Onderzoek.

Met dank aan prof. dr. J. A. R. Sanders-Woudstra voor kritisch commentaar.