

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

foldsmålingerne kræver omhyggelig monitorering, og at der er en betydelig læringskurve [8]. Det aktuelle fund af en over-set ekstrauterin graviditet i forbindelse med nakkefoldsskanningen viser, at kvalitetskontrollen kan anvendes på den enkelte afdeling til at definere områder, hvor procedurer skal modificeres eller oplæringen ændres.

Et andet interessant perspektiv er muligheden for udvikling af nye screeningsmetoder – især hvis man også indsamler en biobank, således som arbejdsgruppen anbefalede i sin rapport [2]. Oprettelsen af en biobank muliggør afprøvning af nye serologiske markører, eksempelvis ADAM12 [9, 10] og hPL [11] mhp. videreudvikling af det eksisterende screeningsprogram for DS, men ikke mindst til udvikling af nye screeningsprogrammer for andre graviditetskomplikationer – eksempelvis væksthæmning og præeklampsi.

Konklusion

Samkøring af data fra ASTRAIA, DCCR og DNNS kan anvendes til dokumentation af omfanget og kvaliteten af den prænatale screening med doubletest og nakkefoldsskanning. Metoden forudsætter, at alle registreringer er nærkomplette. Vores undersøgelse tyder desuden på, at informationen om betydningen af den neonatale screening skal tilrettes, så den også kan forstås af gravide af anden etnisk oprindelse end dansk.

Korrespondance: *Kasper Pihl*, Klinisk Biokemisk Afdeling, Statens Serum Institut, DK-2300 København S. E-mail: kasper_pihl@dadlnet.dk

Antaget: 11. december 2007
Interessekonflikter: Ingen

Taksigelser: Studiet blev støttet økonomisk af Sundhedsministeriet (j.nr. 2005-0201-275). *Jan Hansen* takkes for assistance med fremdragelse af data fra Dansk Cytogenetisk Centralregister.

Litteratur

1. Retningslinjer for fosterdiagnostik – prænatal information, risikovurdering, rådgivning og diagnostik. Sundhedsstyrelsen, 2004. www.sst.dk/publ/Publ2004/Informeret_valg.pdf (nov 2007).
2. Fosterdiagnostik og risikovurdering – Rapport fra en arbejdsgruppe. Sundhedsstyrelsen, 2003. www.sst.dk/publ/Publ2003/fosterdiagnostik.pdf (nov 2007).
3. Jensen PKA. Prænatal diagnostik og screening for Downs syndrom. *Ugeskr Læger* 2007;166:1115.
4. Norgaard-Pedersen B, Hougaard DM. Storage policies and use of the Danish Newborn Screening Biobank. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:530-6.
5. Nicolaides KH. The 11-13+6 weeks scan. London: Fetal Medicine Foundation, 2004.
6. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K et al. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:221-6.
7. Wojdemann KR, Shalmi AC, Christiansen M et al. Improved first-trimester Down syndrome screening performance by lowering the false-positive rate: a prospective study of 9941 low-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:227-33.
8. Wojdemann KR, Christiansen M, Sundberg K et al. Quality assessment in prospective nuchal translucency screening for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:641-4.
9. Laigaard J, Sorensen T, Frohlich C et al. ADAM12: a novel first-trimester maternal serum marker for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2003;23:1086-91.
10. Christiansen M, Spencer K, Laigaard J et al. ADAM 12 as a second-trimester maternal serum marker in screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2007;27:611-5.
11. Christiansen M, Sorensen TL, Norgaard-Pedersen B. Human placental lactogen is a first-trimester maternal serum marker of Down syndrome. *Prenat Diagn* 2007;27:1-5.

Tourettes syndrom

Genetik, neuroanatomi og neurotransmittere

Reservelæge Nanette M.M. Mol Debes, overlæge Liselotte Skov & overlæge Helle Hjalgrim

Glostrup Hospital, Børneafdeling L, og Kennedy Centret

Resume

Ætiologien og patofysiologien ved Tourettes syndrom (TS) er kun delvis kendt. Trods uoverensstemmelser i litteraturen kan der dog drages en del konklusioner om genetik, neuroanatomi og neurotransmittere. TS' arvegang er ukendt; ætiologien er formentlig polygenetisk. Volumen af de basale ganglier er formentlig nedsat hos TS-patienter. En forstyrrelse i signalstoffet dopamin er årsagen til ticsene. En nedsat koncentration af dopamin og øget koncentration af noradrenalin ligger bag *attention deficit hyperactivity disorder*

(ADHD). Obsessive compulsive disorder (OCD) forårsages af en forstyrrelse i signalstoffet serotonin og muligvis i dopamin.

Tourettes syndrom (TS) er en medfødt, kronisk, neurobiologisk lidelse. TS blev første gang beskrevet i 1885 af den franske neurolog *Georges Gilles de la Tourette*, som efter opfordring fra sin mentor *Charcot* skrev en artikel om ni patienter med multiple motoriske tics, ufrivillige lyde og koproli.

Diagnosen stilles på baggrund af tilstedeværelsen af både ufrivillige bevægelser (motoriske tics) og ufrivillige lyde eller ord (vokale tics) igennem mindst et år og opstået, inden barnet fylder 18 år.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Meget ofte er der foruden ticsene en række ledsagetilstande, hvoraf de hyppigste er *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD) og *obsessive compulsive disorder* (OCD). Endvidere ses ofte søvnforstyrrelser, sprogforstyrrelser, umotiverede raserianfald og adfærdsfænomener (**Figur 1**).

Det har hidtil ikke været muligt at fastlægge ætiologien og patofysiologien til TS, men resultaterne af mange studier synes nu at pege på en multifaktoriel, genetisk og miljømæssig årsag.

Formålet med denne oversigtsartikel er at give en indføring i de genetiske og neuroanatomiske faktorer ved syndromet, som vi kender dem i dag. Artiklen vil desuden komme ind på, hvilke neurotransmittere der menes at være involveret i ætiologien bag tics, ADHD og OCD.

Metode

Der er foretaget en systematisk litteraturgennemgang efter søgning på PubMed (MEDLINE) med følgende søgeord, som findes i MeSH-databasen: *genes and Tourette Syndrome, Tourette Syndrome and anatomy, tic disorders and synaptic transmission, synaptic transmission and attention deficit hyperactivity disorder, neurochemistry and attention deficit hyperactivity disorder, synaptic transmission and obsessive compulsive disorder, neurochemistry and obsessive compulsive disorder, prevalence and obsessive compulsive disorder and prevalence and attention deficit hyperactivity disorder*. I related articles fandtes ligeledes flere artikler om emnet. Med hensyn til de individuelle studier i neuroanatomisk og genetik er artiklerne fra de seneste ti år udvalgt. En tilsvarende grænse er ikke blevet anvendt i forhold til oversigtsartiklerne, men her er fortrinsvis

de nyere artikler udvalgt. Endvidere er der anvendt en oversigtsartikel fra eMedicine samt dennes referencer [1].

Genetiske faktorer

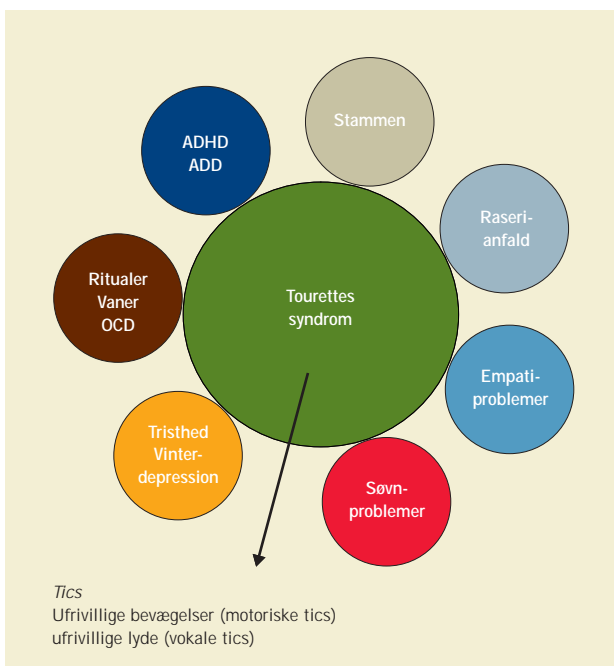
Der er ingen tvivl om, at TS har en delvis genetisk baggrund. I store familieundersøgelser har man påvist at førstegradsslætning (forældre og helsøskende) til personer med TS har 10-15% risiko for også at have syndromet, og 15-20% har risiko for at have en anden kronisk ticlidelse. I den samme gruppe er der 10-15% risiko for at have OCD [2]. Disse risici er langt over baggrundsbefolkningens prævalens for de samme tilstande, nemlig 0,6% for TS, 6,6% for kronisk ticlidelse [3] og 0-4% for OCD [4].

Mange har tidligere antaget, at TS nedarves autosomt dominant, men resultaterne af flere studier tyder nu på, at arvegangen er mere kompleks, og der foreslås forskellige loci, således at der må være tale om en polygenetisk ætiologi til TS.

Umiddelbart er studierne svære at sammenligne på grund af deres forskellige design. Hos de fleste patienter aftager fænotypens sværhedsgrad med alderen. Dermed bliver diagnosen mere uklar med alderen, og det bliver vanskeligere at få rene grupper til genetiske undersøgelser. Der er imidlertid visse fællestræk i studierne, hvilket gør, at sandsynligheden for, at nogle områder og loci er involverede, er større end for andre. Det drejer sig blandt andet om kromosomerne 2, 6, 7, 8, 11, 13 og 18. I litteraturen er der beskrevet i alt 15 forskellige kromosomer med mulige loci for TS.

Det mest interessante område i øjeblikket er på kromosom 13.

- Hos en dreng med TS og ADHD blev der fundet en de novo-inversion på kromosom 13, inv(13)(q31.1;q33.1). Der var ingen familiær disposition for TS, OCD eller ADHD. Tæt på *breakpoints* ligger genet *Slik and Trk-like family member-1* (SLITRK1). Fordi genet spiller en rolle i vækst af neuroner, og dets ekspression i hjernen er høj, antages det, at den fundne inversion ændrer funktionen af SLITRK 1 og dermed øger risikoen for TS.
- Ud af 174 ubeslægtede personer med TS fandt man en *frameshift*-mutation i SLITRK 1-genet hos en patient med TS og ADHD. Den samme mutation blev fundet hos denne patients mor, som havde trikotillomani (tvangsmæssig hårudtrækning), men ikke hos tre andre ikkeafficerede familiemedlemmer. Heller ikke i 3.600 raske kontrollkromosomer blev mutationen fundet.
- En identisk, ikkekodende sekvensvariation i SLITRK 1-genet er blevet fundet hos to ubeslægtede patienter med TS og obsessive compulsive behaviour (OCB). Til sammenligning blev den ikke fundet i 4.296 kontrollkromosomer [5].



Figur 1. Mange patienter med Tourettes syndrom har ledsagetilstande. ADHD = *attention deficit hyperactivity disorder*; ADD = *attention deficit disorder*; OCD = *obsessive compulsive disorder*.

Flere grupper har søgt at dokumentere, at visse psykiatriske lidelser og adfærdforstyrrelser er genetisk relateret til TS. Resultaterne er divergerende. Zhang *et al* [6] fandt en mulig sammenhæng mellem ætiologien til OCD og TS, hvorimod Pauls *et al* [7] ikke kunne understøtte, at visse psykiatriske lidelser og

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Genetiske faktorer. Oversigt over fundene i litteraturen fra de seneste ti år.

Referencer	Metode	Resultat
<i>Boghossian-Sell et al</i> [8]	Familie med familiemedlemmer, som har motoriske og vokale tics og OCD	Balanceret 7;18-translokation på 7q31
<i>Simoncic et al</i> [9]	Genomsøgning hos 100 personer med TS og 96 raske forsøgspersoner af en afrikansk population	Regioner på kromosomerne 2, 6p, 8q, 11q, 14q, 20q og 21q
Anonym [10]	Systematisk genomsøgning hos 110 par afficerede søskende (fra 76 familier).	Områderne 4q og 8p og regioner på kromosomerne 1, 10, 13 og 19
<i>Barr et al</i> [11]	7 familier med flere generationer	Ingen signifikant kobling. Kromosomer 5 og 19 havde muligvis involverede regioner
<i>Matsumoto et al</i> [12]	En enkelt familie	En balanceret translokation t(1,8)(q21.1;q22.1)
<i>Mérette et al</i> [13]	En fransk-canadisk familie med 127 familiemedlemmer, hvoraf 20 havde TS, og 20 havde anden ticslidelse	Signifikant kobling på 11q23
<i>Kroisel et al</i> [14]	13-årig dreng med TS, moderat mental retardering og mindre fysiske anomalier	De novo-duplikation af kromosom 7q: dup(7)(q22.1-131.1)
<i>Simoncic et al</i> [15]	91 afrikanske familier med et eller flere afficerede børn	En mulig kobling mellem kromosomerne 2p11, 8q22 og 11q23-24
<i>Crawford et al</i> [16]	TS-patienter fra 2 uafhængige familier (n = 9 og n = 7)	Balanceret translokation mellem kromosomerne 6 og 8 (8q13)
<i>Verkerk et al</i> [17]	En enkelt familie (far og 2 børn med TS)	Et kromosom 2p21-p23 insertion på kromosom 7q35-q36
<i>Curtis et al</i> [18]	En familie med 116 familiemedlemmer, hvoraf 35 havde TS og 14 havde kronisk ticslidelse	En mulig kobling mellem regioner på kromosomerne 5, 10 og 13
<i>Diaz-Anzaldúa et al</i> [19]	86 TS-patienter og deres forældre	Regioner på 7q31
<i>Paschou et al</i> [20]	En familie med 462 familiemedlemmer, hvoraf 105 havde TS, og 330 forsøgspersoner fra 96 små familier, hvoraf 41 familier havde 1 afficeret barn, og 55 familier havde 2 afficerede børn	Region på 17q25
<i>Abelson et al</i> [5]	En patient med TS og ADHD, 174 ubeslægtede familiemedlemmer og 3.600 kontrolkromosomer	<i>Slit and Trk-like 1</i> (SLITRK1)-gen på kromosom 13q31.1 er muligvis associeret med TS

TS = Tourettes syndrom; ADHD = *attention deficit hyperactivity disorder*; OCD = *obsessive compulsive disorder*.

adfærdsforstyrrelser (bl.a. *attention deficit disorder* (ADD)) er en form for TS.

Tabel 1 giver en oversigt over fundene i litteraturen fra de seneste ti år. Der er et stort behov for at kunne reproducere disse forandringer i fremtidige studier. Hvis dette lykkes, vil det være muligt at udtrykke præcise gener for TS.

Neuroanatomiske faktorer

Mange har forsøgt at bruge magnetisk resonans-skanning som udgangspunkt for at måle volumener af forskellige regioner i hjernen hos personer med TS. Resultaterne tyder på en mulig ændring i den normale asymmetri af basalganglierne og nedsat volumen af disse, en øget mængde af hvid substans i frontal-lapperne og en øget størrelse af hele frontallappen (**Tabel 2**).

Formålet med de billeddannende undersøgelser har også været at korrelere bestemte neuroanatomiske afvigelser med bestemte symptomer. I nogle studier er der fundet en sammenhæng mellem volumen af hjerneregioner og tilstedeværelse af ledsagesymptomerne ADHD eller OCD, og det kunne se ud, som om ADHD er associeret med en øget asymmetri i nucleus lentiformis og med en nedsat volumen af frontallapperne. Et mindre volumen af nucleus lentiformis er fundet hos TS-patienter, som også havde OCD som ledsagesymptom.

I adskillige studier har man undersøgt, om der er en korrelation mellem sværhedsgraden af symptomer og volumetri, men resultater af undersøgelserne er ikke entydige.

Tabel 2 giver en oversigt over fundene i litteraturen fra de seneste ti år.

Neurotransmittere

Tics

Det er undersøgt, om neurotransmitterne serotonin, noradrenalin og acetylcholin kunne være involveret i patofysiologien for tics. Resultaterne er divergerende, men den overordnede konklusion er, at det formentlig er dopamin, der spiller den vigtigste rolle. Se [1] for en oversigt over de forskellige studier. For nyligt er der publiceret et dansk studie [28], hvori man påviser øget serotoninreceptorbinding hos 20 patienter med TS uden komorbid OCD eller andre psykiatriske diagnoser. Det kræver flere studier, bl.a. kliniske forsøg med selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRIs), at kunne bekræfte, at serotonin er involveret i patofysiologien bag tics.

Dopamin

Antipsykotika, der virker ved at være dopamin-D₂-receptor-antagonister, reducerer sværhedsgraden af tics. Dette indike-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 2. Neuroanatomiske faktorer. Oversigt over fundene i litteraturen fra de seneste ti år.

Referencer	Metode	Resultat
Castellanos et al [21]	14 patienter med TS og ADHD, 26 drenge med ADHD og 31 raske drenge	Ingen ændring i asymmetri af globus pallidus hos TS-patienter sammenlignet med patienter med TS og ADHD
Moriarty et al [22]	16 personer med TS og 8 kontrolpersoner	Ændret asymmetri af basale ganglier, men ingen forskel i størrelse af basale ganglier hos TS-patienter sammenlignet med kontrolpersoner
Zimmerman et al [23]	11 piger med ren TS, 8 piger med TS og ADHD, 21 kontrolpersoner	Ingen forskel hverken i volumen eller i asymmetri af basale ganglier mellem patienter med TS og kontrolpersoner. Ventriklerne er mindre hos piger med ren TS end hos pigerne i gruppen med TS og ADHD og hos personerne i kontrolgruppen. Sværhedsgraden af ticsene er korreleret med volumen og asymmetrien i globus pallidus
Peterson et al [24]	155 børn og voksne med TS og 131 raske forsøgspersoner	Øget volumen af præfrontale og parietooccipitale regioner og nedsat volumen af occipitale regioner hos patienter med TS. Sværhedsgraden af symptomer korreleret med volumen af den orbito-frontale cortex, den midtemporale cortex og den parietooccipitale cortex
Fredericksen et al [25]	11 drenge med ren TS, 14 drenge med TS og ADHD, 12 drenge med ADHD og 26 raske drenge	Øget forekomst af hvid substans i frontallapperne hos patienter med TS. ADHD er associeret med mindre størrelse af frontallapper, især på grund af en mindre mængde grå substans på venstre side
Hong et al [26]	19 drenge med TS og 17 kontrolpersoner	Øget forekomst af hvid substans i frontallapperne, øget asymmetri i fordelingen af grå substans, nedsat total hjernevolumen, mindre volumen af højre frontallap, øget volumen af venstre frontallap hos TS-patienter i forhold til hos kontrolgruppen
Peterson et al [27]	154 børn og voksne med TS, hvoraf 51 også havde OCD og 41 ADHD og 130 raske forsøgspersoner	Nedsat volumen af nucleus caudatus hos TS-patienter i forhold til hos kontrolgruppen. Nedsat volumen af nucleus lentiformis hos de personer, der også havde OCD som ledsagesymptom. Ingen korrelation mellem volumen af hjerneregioner og sværhedsgraden af tics, OCD eller ADHD

TS = Tourettes syndrom; ADHD = attention deficit hyperactivity disorder; OCD = obsessive compulsive disorder.

rer en øget intra- eller præsynaptisk koncentration af dopamin. Det stemmer overens med de studier, hvori man har fundet en øget koncentration af præsynaptiske dopaminmarkører og en øget dopaminaktivitet i det ventrale striatum [29]. Årsagen til en øget koncentration af dopamin kunne være enten en nedsat metabolisme eller en defekt i bindingen af dopaminreceptorer. Der er dog adskillige studier, hvori man ikke har kunnet bekræfte disse hypoteser. Målinger af dopamins nedbrydningsprodukt homovanillinsyre i cerebrospinalvæske er ikke enstydige [1]. Resultaterne af studier, hvori man har undersøgt bindingen af dopamin D₂-receptorer er modsatrettede, men mest sandsynligt er, at dopamin D₂-receptorbindingen er normal hos patienter med TS [1]. Muligvis er en øget tilgængelighed af dopaminreceptorer i nucleus caudatus korreleret med sværhedsgraden af tics [30]. Resultaterne af nogle studier tyder på, at der er en association mellem dopamin D₂- eller D₄-receptor-gener og TS [31].

Det er således det mest sandsynlige, at en øget dopamin-koncentration medfører risiko for udvikling af tics. Præcise detaljer om årsagen til denne øgede koncentration er endnu ikke klarlagt.

Attention deficit hyperactivity disorder

Resultaterne af mange studier tyder på, at en forstyrrelse i dopamin og noradrenalin spiller en rolle i patofysiologien ved ADHD. Abnormiteter i dopamintransporten medfører nedsættelse af neurotransmissionen.

Resultaterne stammer fra mange forskellige dyreforsøg og enkelte forsøg med mennesker samt fra studier af effekten af forskellige medikamina på ADHD.

Dopamin

Methylphenidat (Ritalin) er et velkendt og effektivt stof til behandling af ADHD. Dets virkningsmekanisme er en øgning af dopaminaktiviteten gennem en hæmning af reabsorptionen af dopamin.

Dyreforsøg med blandt andet rotter (*spontaneously hypertensive rat strain*) tyder på, at ekspresionen af dopamingener er øget, hvilket er årsag til en præsynaptisk genoptagelse af dopamin [32]. Frigivelse og metabolisme af dopamin er blevet fundet nedsat i substantia nigra, mesencephalon og den frontale cortex [33], muligvis på grund af en forstyrrelse i opbevaringen af dopamin i vesikler [34].

I patientforsøg er der blevet fundet en nedsat bindingskapacitet til dopamintransporteren i mesencephalon hos ADHD-patienter og en øget densitet af dopamintransporteren i striatum [35]. I andre studier har man fundet en forstyrrelse i aktiviteten af dopadecarboxylase, som skal omsætte aminosyre L-3,4-dihydroxyphenylalanine til dopamin [36].

Noradrenalin

Stoffer, der virker på noradrenalinssystemet, som f.eks. atomoxetin og clonidin, har vist sig at være effektive til behandling af ADHD. Atomoxetin er en selektiv inhibitor af den præsyn-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

aptiske noradrenalintransporter. Clonidin er en agonist over for α_2 -adrenoceptorer og hæmmer dermed frigivelse af noradrenalin.

Resultaterne af dyreforsøg tyder på, at ekspressionen af tyrosinhydroxylasegenet (TH) er øget i medulla oblongata. TH er et enzym, der er involveret i syntesen af noradrenalin. Der er ligeledes fundet en øget koncentration af noradrenalin i bl.a. substantia nigra og den præfrontale cortex [32]. Derudover er α_2 -adrenoceptorer dårligt regulerede i den præfrontale cortex [33]. Der er således undersøgelsesresultater, som viser, at en forstyrrelse i dopamin- og noradrenalin-koncentrationen i den præfrontale cortex er årsag til ADHD. Frigivelse af dopamin er nedsat pga. en defekt i de dopaminerge baner, dvs. enten i receptoren, transporteren eller metabolismen. Noradrenalin-koncentrationen er øget, sandsynligvis pga. en dårlig regulering af α_2 -adrenoceptorer og en defekt i metabolismen.

Obsessive compulsive disorder

En forstyrrelse i neurotransmittere serotonin og dopamin synes at være involveret i patofysiologien ved OCD.

Serotonin

SSRI bruges med god effekt i behandlingen af OCD, og derfor antages serotonin at være involveret i patofysiologien ved OCD.

Polymorfismer i genet, der koder for serotonintransporterprotein, er blevet fundet at være associeret med OCD-symptomer [37]. Patientforsøg, hvor patienter med OCD er blevet sammenlignet med raske kontrolpersoner, har dog vist modsatte resultater. I nogle studier har man fundet et nedsat antal tilgængelige serotonintransportere i thalamus, hypothalamus, mesencephalon og hjernestammen, hvor man i et andet studie fandt flere tilgængelige serotonintransportere i mesencephalon og pons [38]. Tilgængeligheden af transportere i thalamus/hypothalamus er negativt korreleret med sværhedsgraden af OCD [38]. I et studie med personer, som både havde TS og OCD, er der sammenlignet med raske personer fundet en nedsat serotoninbindingskapacitet, hvilket også var associeret med sværhedsgraden af OCD. Efter start af behandling med SSRI reduceredes antallet af tilgængelige serotonintransportere hos disse patienter [39].

I andre studier har man ikke fundet forskelle mellem personer med OCD og raske kontrolpersoner eller i serotoninbindingskapacitet i thalamus, mesencephalon og pons, ej heller i tilgængelighed af serotonintransportere i de subkortikale og limbiske regioner [40].

Dopamin

Nogle studiers resultater tyder på, at dopamin også er involveret i patofysiologien ved OCD. Dopaminreceptorantagonister, givet mod tics til personer, der havde TS, og som også havde OCD, har vist sig at være effektive mod OCD-sympto-

mer. Desuden er der blevet fundet en øget bindingskapacitet af dopamintransportere i venstre nucleus caudatus og venstre putamen samt et nedsat antal af tilgængelige dopamintransportere i striatum hos patienter med OCD [38, 40].

Det er mest sandsynligt, at en forstyrrelse i serotonin-niveauet ligger bag OCD, men detaljerne om denne forstyrrelse er også her modsatte, og muligvis spiller dopamin også en rolle.

Konklusion

TS er en medfødt, kronisk, neurobiologisk lidelse, som er karakteriseret ved tilstedeværelsen af motoriske og vokale tics. Derudover har mange personer med TS ledsagesymptomer såsom ADHD, OCD, søvnforstyrrelser, sprogforstyrrelser, umotiverede raserianfald og adfærdsfænomener.

Tilstanden har været kendt i 121 år, men på trods af talrige undersøgelser er ætiologien og patofysiologien fortsat ikke kendt. Behandlingen er baseret på empiri og overførsel fra lignende symptomer.

Selv om der i den eksisterende litteratur er fundet uoverensstemmende resultater, er der ingen tvivl om, at såvel genetiske som neuroanatomiske faktorer og neurotransmittere spiller en rolle ved TS. Nogle af studierne er foretaget med små grupper, og på grund af forskellige studiedesign er de svære at sammenligne.

Med hensyn til genetikken er der sandsynlighed for, at loci på kromosomerne 2, 6, 7, 8, 11, 13 og 18 er involverede. For nylig er der blevet fundet mutationer i SLITRK 1-genet på kromosom 13, hvilket gør kromosom 13 til et spændende forskningsområde i fremtidige studier.

De basale ganglier synes at være mindre hos TS-patienter end hos personer, der ikke har TS, og volumen af frontallapperne er muligvis øget hos TS-patienter.

Der er ikke megen tvivl om, at en forstyrrelse i dopamin er årsagen til ticsene, men præcise detaljer om denne forstyrrelse er endnu ikke klarlagt. Bag ADHD ligger der sandsynligvis en nedsat koncentration af dopamin og en øget koncentration af noradrenalin. OCD forårsages af en forstyrrelse i serotonin, muligvis i kombination med dopamin.

For at kunne reproducere fundene og dermed øge forståelsen af patofysiologien ved TS er der brug for studier med et langt større antal patienter end i de hidtidige undersøgelser.

Korrespondance: *Nanette M.M. Mol Debes*, Børneafdeling L, Glostrup Hospital, DK-2600 Glostrup. E-mail: nanettemol@hotmail.com

Antaget: 30. april 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatteren.

Litteratur

1. Black KJ. Tourette syndrome and other tic disorders. www.emedicine.com/neuro/topic664.htm / marts 2006.
2. Pauls DL. An update on the genetics of Gilles de la Tourette syndrome. *J Psychosom Res* 2003;55:7-12.
3. Khalifa N, von Knorring AL. Tourette syndrome and other tic disorders in a to-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

- tal population of children: clinical assessment and background. *Acta Paediatr* 2005;94:1608-14.
4. Geller DA. Obsessive-compulsive and spectrum disorders in children and adolescents. *Psychiatr Clin North Am* 2006;29:353-70.
 5. Abelson JF, Kwan KY, O'Roak BJ et al. Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette's syndrome. *Science* 2005;310:317-20.
 6. Zhang H, Leckman JF, Pauls DL et al. Genomewide scan of hoarding in sib pairs in which both sibs have Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet* 2002;70:896-904.
 7. Pauls DL, Leckman JF, Cohen DJ. Evidence against a genetic relationship between Tourette's syndrome and anxiety, depression, panic and phobic disorders. *Br J Psychiatry* 1994;164:215-21.
 8. Boghosian-Sell L, Comings DE, Overhauser J. Tourette syndrome in a pedigree with a 7;18 translocation: identification of a YAC spanning the translocation breakpoint at 18q22.3. *Am J Med Genet* 1996;59:999-1005.
 9. Simoncic I, Gericke GS, Ott J et al. Identification of genetic markers associated with Gilles de la Tourette syndrome in an Afrikaner population. *Am J Hum Genet* 1998;63:839-46.
 10. Anonymous. A complete genome screen in sib pairs affected by Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet* 1999;65:1428-36.
 11. Barr CL, Wigg KG, Pakstis AJ et al. Genome scan for linkage to Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Med Genet* 1999;88:437-45.
 12. Matsumoto N, David DE, Johnson EW et al. Breakpoint sequences of an 1;8 translocation in a family with Gilles de la Tourette syndrome. *Eur J Hum Genet* 2000;8:875-83.
 13. Mérette C, Brassard A, Potvin A et al. Significant linkage for Tourette Syndrome in a large French Canadian family. *Am J Hum Genet* 2000;67:1008-13.
 14. Kroisel PM, Petek E, Emberger W et al. Candidate region for Gilles de la Tourette Syndrome at 7q31. *Am J Med Genet* 2001;101:259-61.
 15. Simoncic I, Nyholdt DR, Gericke GS et al. Further evidence for linkage of Gilles de la Tourette syndrome (GTS) susceptibility loci on chromosomes 2p11, 8p22 and 11q23-24 in South African Afrikaners. *Am J Med Genet* 2001;105:163-7.
 16. Crawford FC, Ait-Ghezala G, Morris M et al. Translocation breakpoint in two unrelated Tourette syndrome cases, within a region previously linked to the disorder. *Hum Genet* 2003;113:154-61.
 17. Verkerk AJ, Mathews CA, Jooose M et al. Cntnap2 is disrupted in a family with Gilles de la Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Genomics* 2003;82:1-9.
 18. Curtis D, Brett P, Dearlove AM et al. Genome scan of Tourette syndrome in a single large pedigree shows some support for linkage to regions of chromosomes 5, 10 and 13. *Psychiatr Genet* 2004;14:83-7.
 19. Diaz-Anzaldúa A, Joobar R, Riviere JB et al. Association between 7q31 markers and Tourette syndrome. *Am J Med Genet A* 2004;127:17-20.
 20. Paschou P, Feng Y, Pakstis AJ et al. Indications of linkage and association of Gilles de la Tourette syndrome in two independent family samples: 17q25 is a putative susceptibility region. *Am J Hum Genet* 2004;75:545-60.
 21. Castellanos FX, Giedd JN, Hamburger SD et al. Brain morphometry in Tourette's syndrome: The influence of comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurology* 1996;47:1581-3.
 22. Moriarty J, Varma AR, Stevens J et al. A volumetric MRI study of Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology* 1997;49:410-5.
 23. Zimmerman AM, Abrams MT, Giuliano JD et al. Subcortical volumes in girls with Tourette syndrome: support for a gender effect. *Neurology* 2000;54:2224-9.
 24. Peterson BS, Staib L, Scabill L et al. Regional brain and ventricular volumes in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:427-40.
 25. Fredericksen KA, Cutting LE, Kates WR et al. Disproportionate increases of white matter in right frontal lobe in Tourette syndrome. *Neurology* 2002;58:85-9.
 26. Hong KE, Ock SM, Kang MH et al. The segmented regional volumes of the cerebrum and cerebellum in boys with Tourette syndrome. *J Korean Med Sci* 2002;17:530-6.
 27. Peterson BS, Thomas P, Kane MJ et al. Basal Ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:415-24.
 28. Haugbol S, Pinborg LH, Regeur L et al. Cerebral 5-HT2A receptor binding is increased in patients with Tourette's syndrome. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:245-52.
 29. Serra-Mestres J, Ring HA, Costa DC et al. Dopamine transporter binding in Gilles de la Tourette syndrome: a [¹²³I]FP-CIT/SPECT study. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109:140-6.
 30. Kienast T, Heinz A. Dopamine and the diseased brain. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2006;5:109-31.
 31. Lee CC, Chou IC, Tsai CH et al. Dopamine receptor D2 gene polymorphisms are associated in Taiwanese children with Tourette syndrome. *Pediatr Neurol* 2005;33:272-6.
 32. Sagvolden T, Johansen EB, Aase H et al. A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behav Brain Sci* 2005;28:397-419.
 33. De Villiers AS, Russell VA, Sagvolden T et al. Alpha 2-adrenoceptor mediated inhibition of [3H]dopamine release from nucleus accumbens slices and monoamine levels in a rat model for attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurochem Res* 1995;20:427-33.
 34. Russell VA. Hypodopaminergic and hypernoradrenergic activity in prefrontal cortex slices of an animal model for attention-deficit hyperactivity disorder – the spontaneously hypertensive rat. *Behav Brain Res* 2002;130:191-6.
 35. Krause KH, Dresel SH, Krause J et al. The dopamine transporter and neuroimaging in attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2003;27:605-13.
 36. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA et al. High midbrain [18F]DOPA accumulation in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:1209-15.
 37. Kim SJ, Lee HS, Kim CH. Obsessive-compulsive disorder, factor-analyzed symptom dimensions and serotonin transporter polymorphism. *Neuropsychobiology* 2005;52:176-82.
 38. Hesse S, Muller U, Lincke T et al. Serotonin and dopamine transporter imaging in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2005;140(1):63-72.
 39. Muller-Vahl KR, Meyer GJ, Knapp WH et al. Serotonin transporter binding in Tourette Syndrome. *Neurosci Lett* 2005;385:120-5.
 40. Van der Wee NJ, Stevens H, Hardeman JA et al. Enhanced dopamine transporter density in psychotropic-naive patients with obsessive-compulsive disorder shown by [¹²³I]beta-CIT SPECT. *Am J Psychiatry* 2004;161:2201-6.