

Neuroradiologiske forandringer ved undertrykkelse af tics

Sara Bohn Larsen, Camilla Birgitte Sørensen, Liselotte Skov & Nanette Mol Debes

STATUSARTIKEL

Børneafdelingen,
Herlev Hospital

Ugeskr Læger
2017;179:V06160424

Tourettes syndrom (TS) er en medfødt neurobiologisk lidelse, som er karakteriseret ved tilstedeværelse af ufrivillige bevægelser (motoriske tics) og ufrivillige lyde (vokale tics). Prævalensen er ca. 0,8%, og syndromet rammer flere drenge end piger (3-4:1) [1]. Hos flertallet af patienter med TS ses komorbide tilstande, såsom ADHD (koncentrationsproblemer, hyperaktivitet og impulsivitet), OCD (tvangstanker og tvangshandlinger), raserianfald, søvnproblemer og depressive symptomer [2].

Patofysiologien bag TS er endnu ikke klarlagt. Årsagen er formentlig multifaktoriel og både genetiske, miljømæssige og neuroanatomiske faktorer synes at spille en rolle. Der er evidens for en forstyrrelse i neurotransmitterne dopamin, noradrenalin og serotonin, og der er udført studier, hvor resultaterne indikerer, at immunologiske faktorer er involveret i patofysiologien [3, 4].

Der er igennem de seneste år kommet mere fokus på de neuroradiologiske forandringer ved tics og ved undertrykkelse af tics. Resultaterne af både post mortem-studier [5-7] og studier, hvor der er benyttet funk-

tionel billeddannelse [8-11], tyder på involvering af kortiko-striato-talamo-kortikale baner. Der er beskrevet nedsat og umoden aktivitet i disse baner mellem cortex og basale ganglier [12], reduceret tykkelse af de sensomotoriske og motoriske cortices og formindsket volumina af nucleus caudatus [12, 13]. Der er en korrelation mellem aktivitet i de kortiko-striato-talamo-kortikale baner og sværhedsgraden af tics, således at jo dårligere forbindelserne er, jo sværere tics ses der [12]. Ved mere komplekse tics er der beskrevet flere strukturelle abnormiteter i de forskellige baner i den hvide substans [12]. Ændringer i hjerneaktiviteten i de frontale områder forårsager en forstyrret motorisk hæmning [14].

Resultaterne fra neuroradiologiske studier er divergerende, og der er flere mulige årsager til dette. I de publicerede studier har man brugt forskellige metoder, mht. både skanningsmetode og inklusion af patienter med TS. I nogle studier har man kun inkluderet børn, mens man i andre kun har inkluderet voksne. I nogle studier har man taget hensyn til komorbiditet og medicinsk behandling, og i andre studier har man ikke. Derudover kan det være svært at gennemføre funktionel billeddannelse hos patienter med TS pga. bevægelsesartefakter, og i mange studier har man kun inkluderet små grupper, hvilket gør, at studiernes statistiske styrke falder [15].

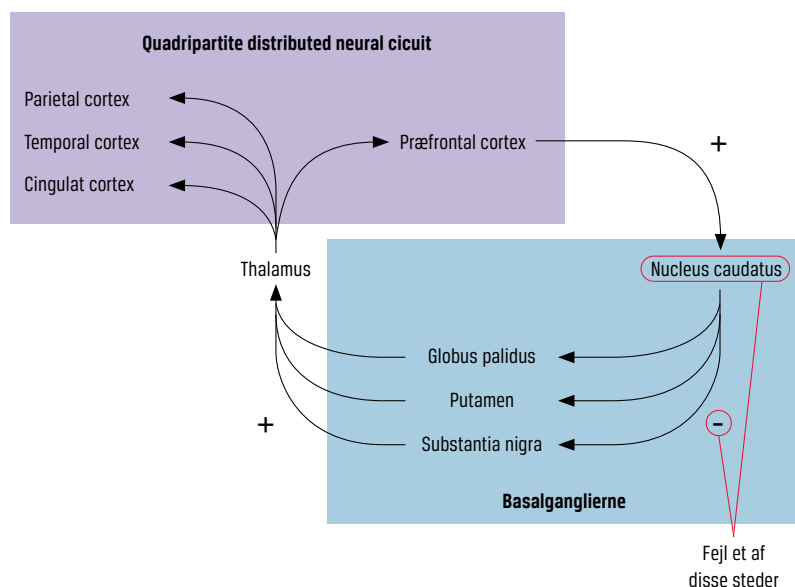
Den formodede mekanisme, der bevirker inhibering af uønskede impulser, er en øget aktivitet i højre frontale cortex, hvilket er associeret med øget aktivitet i højre nucleus caudatus. Øget aktivitet i højre nucleus caudatus er associeret med et større fald i aktiviteten i globus pallidus, putamen og substantia nigra under tic suppression.

Aktiviteten af globus pallidus, putamen og substantia nigra er relateret til hinanden og går alle forud for en positiv aktivitet i thalamus. Thalamus leder tilbage til »quadripartite distributed neural circuit«, der består af præfrontal, parietal, temporal og cingulat cortex. Dette har en funktion for inhibering af uønskede impulser [16] (Figur 1).

Det er endnu ikke klarlagt, hvordan kredsløbet initieres og regulerer et korrekt respons i den motoriske cortex. Insufficient aktivitet i kredsløbet har en indflydelse på patientens symptomer. Der er to steder, hvor

FIGUR 1

Model for inhibering af impulser. Modellen er udarbejdet med inspiration fra [16].



HOVEDBUDSKABER

- ▶ Tourettes syndrom er en medfødt neurobiologisk lidelse, som er karakteriseret ved tilstedeværelse af motoriske og vokale tics.
- ▶ Der er kommet en ny, ikkemedicinsk metode til behandling af tics, såkaldt ticstræning, hvor patienter lærer at undertrykke deres tics. Det er endnu relativt ukendt, hvilke neuroradiologiske forandringer der ses ved undertrykkelse af tics og dermed virkningsmekanismen bag ticstræning.
- ▶ Til trods for at resultaterne er divergerende, tyder de beskrevne studier på, at der ved undertrykkelse af tics findes øget aktivitet i det præfrontale cortex, temporallapperne og i nucleus caudatus og en nedsat aktivitet i globus pallidus og putamen.
- ▶ De beskrevne fund kan øge vores forståelse for virkningsmekanismen bag ticstræning, men den skal undersøges nærmere i fremtiden.

signaleringen kan gå galt, enten ved højre nucleus caudatus i den præfrontale striatum eller i de efterfølgende striatopallidale projektioner. Det er svært at vurdere, hvilken af disse dysfunktioner der er tale om, men de vil begge føre til det samme, nemlig utilstrækkelig aktivitet i de inhibitoriske striatopallidale neuroner, der projicerer til resten af basalganglierne [16]. Hermed vil der ikke opnås den ønskede inhibering af en given impuls.

Tics kan være meget generende for patienterne, og hvis de giver smerter, sociale problemer eller indlæringsvanskeligheder, er der indikation for behandling. Indtil for nylig har førstevalgsbehandlingen af tics været medicin, bl.a. såkaldte antipsykotika, der i nogle tilfælde kan have betydelige bivirkninger. Fokus på undertrykkelse af tics har givet inspiration til en ny ikkemedicinsk behandlingsmetode, såkaldt ticstræning. I denne artikel beskrives de neuroradiologiske forandringer, der ses ved undertrykkelse af tics, for at give en øget forståelse for de virkningsmekanismer, der danner grundlag for ticstræningen.

Ticstræning har vist sig at være effektiv til behandling af tics ved ticslidelse [17-20]. Der findes to former for træning: *exposure and response prevention* (ERP), dvs. at undertrykke tics, og *habit reversal* (HR), dvs. at lave en modbevægelse.

Både ERP og HR tager udgangspunkt i, at patienten først lærer sin ticstrang at kende, en såkaldt *urge*. *Urge* beskrives bl.a. som en ubehagelig sensorisk oplevelse forud for et tic, en oplevelse, der forsvinder, når det givne tic er blevet udført [21]. Ved ticslidelse rapporterer over 90%, at de oplever disse følelser, inden et tic udføres [22, 23]. Når barnet er blevet opmærksomt på disse *urges*, arbejdes der med, at barnet hhv. lærer at

vænne sig til dem og undertrykke dem (ERP) eller lærer at lave en modbevægelse, inden ticet kommer (HR). Når barnet lærer at modstå ticstrangen eller laver en modbevægelse, vil trangen ikke længere automatisk udløse et tic, og forbindelsen mellem ticstrang og efterfølgende tics bliver brudt. På denne måde brydes cirklen, og antallet af tics bliver reduceret. At lære teknikken kræver normalt 10-12 behandlingstimer med en tourettesygeplejerske samt daglig træning og hjemmeopgaver.

Touretteklivnikken på Herlev og Gentofte Hospital har tilbudt ticstræning fra efteråret 2013 og har i december 2014 udgivet en dansk træningsmanual, der skal benyttes ved ticstræning [24].

De præcise virkningsmekanismer bag ticstræning er endnu ikke kendt. Kun i få studier har man undersøgt, hvilke neurale forandringer der sker ved ticstræning [25]. De neuroradiologiske studier, som omtales i denne artikel, kan være med til at danne hypoteser om virkningsmekanismer bag ticstræning. Disse hypoteser burde undersøges nærmere ved at skanne patienter med TS både før og efter ticstræning.

OVERSIGT OVER NUVÆRENDE LITTERATUR

Kun i få studier har man sammenlignet neuroradiologiske forandringer ved undertrykkelse af tics med den aktivitet, der ses, når patienter »ticser« frit.

Overordnet ses der involvering af bl.a. frontallapperne, de basale ganglier, thalamus og det limbiske system ved undertrykkelse af tics [16, 26, 27], men resultaterne er divergerende.

I et studie beskriver man nedsat aktivitet i cortex cingularis anterior ved undertrykkelse af tics [26], mens man i et andet har fundet øget aktivitet i samme område [16]. Cortex cingularis anterior er bl.a. involveret i autonome funktioner, kognitive funktioner og impuls kontrol.

Der er ligeledes fundet både nedsat og øget aktivitet i basalganglierne [16]. Basalganglierne er involverede i bevægelsesfunktioner og emotioner. Nærmere bestemt er der fundet en øget aktivitet i nucleus caudatus og nedsat aktivitet i globus pallidus og putamen ved undertrykkelse af tics [16].

I flere studier har man genfundet øget aktivering af gyrus frontalis inferior [16, 27], som er en del af den frontale cortex, der bl.a. er involveret i inhibering.

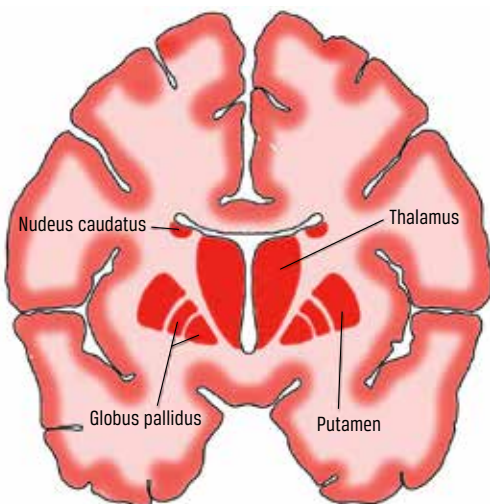
Aktivering af thalamus er fundet at være nedsat ved undertrykkelse af tics [2]. Thalamus styrer den sensoriske og motoriske integration og er involveret i regulering af søvn og bevidsthed.

I et studie, hvor man sammenlignede undertrykkelse af semiufrivillige bevægelser (øjneblinkning) hos raske kontrolpersoner og patienter med TS [28], fandt man, at der hos patienter med TS var en øget aktivering i gyrus frontalis medius, temporallapperne og cortex



FIGUR 2

Illustration af hjernen med placeringen af basalganglier og thalamus.



cingularis anterior samt en nedsat aktivering af gyrus frontalis superior. Der var en højere grad af deaktivering af Cortex cingularis posterior hos raske forsøgspersoner end hos patienter med TS. Gyrus frontalis superior og cortex cingularis posterior er begge involverede i

opmærksomhed. I det samme studie undersøgte man, om der var aldersbetingede forandringer, når patienter med TS undertrykte deres tics [28]. Med stigende alder blev der fundet øget aktivitet i frontallapperne, basalganglierne og det limbiske system – dette i kontrast til kontrolgruppen, hvor der med stigende alder blev fundet nedsat aktivitet i frontallapperne, uændret aktivering af cortex cingularis anterior og mindre aktivitetsstigning i nucleus caudatus med alderen (Figur 2).

DISKUSSION

Resultaterne fra de beskrevne studier stemmer overens med Figur 1, hvor processen bag inhibering af tics beskrives, nemlig at der sker en øget aktivitet i gyrus frontalis inferior, som er en del af den præfrontale cortex [16, 27], en øget aktivitet i nucleus caudatus og nedsat aktivitet i de resterende basalganglier [16].

I enkelte studier fandt man hos patienter med TS en øget aktivitet i temporallapperne [16, 28], som jf. Figur 1 medfører inhibering af en given impuls.

Aktivitet i cortex cingularis posterior hos raske kontrolpersoner fandtes at være mere nedsat end hos patienter med TS. Aktiviteten i cortex cingularis posterior falder, når der er brug for opmærksomhed andetsteds under en opgave/aktivitet, hvilket kunne være udtryk for, at kontrolpersonerne bruger mere opmærksomhed til at undertrykke øjenblinkning end patienterne med TS, der er mere vant til at undertrykke deres tics [28].

Der blev fundet en aldersafhængig øgning af aktivitet i frontallapperne, basalganglierne og det limbiske system, når patienter med TS undertrykte deres tics. Volumetriske studier har vist, at børn med TS har forstørret frontal cortex, og voksne med TS har reduceret frontal cortex [5]. Idet frontallapperne er involverede i inhibering af tics, kunne den forstørrede frontale cortex være et udtryk for kompensatorisk hypertrofi hos børn, der kan undertrykke deres tics og i den sammenhæng bruger deres frontallapper meget. Et studie har vist en negativ korrelation mellem præfrontal volumen og sværhedsgraden af tics (5). At de undersøgte voksne med TS havde et mindre præfrontalt volumen kan omvendt være udtryk for mangel på udvikling af denne hypertrofi, og det kunne være årsagen til, at de fortsat har tics i voksenalderen [29]. For at kunne opnå samme inhibitoriske kontrol til trods for den reducerede plasticitet kræves der et større omfang af aktivitet i den præfrontale cortex for at kompensere for den reducerede plasticitet [30].

KONKLUSION

Til trods for, at der er divergerende resultaterne i de beskrevne studier, tyder de på, at der ved undertrykkelse af tics er øget aktivitet i den præfrontale cortex, temporallapperne og nucleus caudatus og en nedsat aktivitet i globus pallidus og putamen. Der er fundet al-



TABEL 1

Ændring i aktivitet i dele af hjernen ved undertrykkelse af tics.

Hjerneregion/-del	Funktion	Ændring i aktivitet	Reference
Nucleus caudatus	Motoriske funktioner, indlæring, eksekutive funktioner	Øget	Peterson et al, 1998 [16]
Præfrontal cortex	Modulerer selektiv opmærksomhed og inhibition af automatiske og ufrivillige bevægelser	Signifikant øget Øget	Peterson et al, 1998 [16] Ganos et al, 2014 [27]
Temporallapperne	Bearbejdning af visuospatial og somatosensorisk information, der er relevant for opgaven	Signifikant øget	Peterson et al, 1998 [16]
Cortex cingularis anterior	Autonome funktioner, kognitive funktioner og impuls kontrol	Signifikant øget Nedsat	Peterson et al, 1998 [16] Kawohl et al, 2009 [26]
Thalamus	Sensorisk og motorisk integration og regulering af søvn og bevidsthed	Nedsat	Peterson et al, 1998 [16]
Parietallapperne	Bearbejdning af samtidig visuospatial og somatosensorisk information, der er relevant for opgaven	Nedsat	Peterson et al, 1998 [16]
Globus pallidus og putamen	Motoriske funktioner og emotioner	Nedsat	Peterson et al, 1998 [16]

dersafhængige ændringer i aktivitet i bl.a. frontallapperne, hvilket kunne være udtryk for manglende kompensatorisk hypertrofi af dette område. De neuro-radiologiske forandringer, der ses ved undertrykkelse af tics, kan øge vores forståelse for virkningsmekanismen bag en ny ikkemedicinsk behandlingsmetode af tics, nemlig ticstræning (Tabel 1).

SUMMARY

Sara Bohn Larsen, Camilla Birgitte Sørensen, Liselotte Skov & Nanette Mol Debes:

Neuroradiological changes by suppression of tics
Ugeskr Læger 2017;179:Vo6160424

Tourette's syndrome is characterized by involuntary tics. First choice of treatment has been pharmacological, but recently, behavioural therapy teaching patients to suppress their tics has been introduced. Neuroimaging studies have shown an increased activity in the prefrontal cortex, temporal lobes and caudate nucleus, and a decreased activity in globus pallidus and putamen during inhibition of tics. The activity in the frontal lobes changes with age, probably caused by a lack of compensatory hypertrophy. In order to fully understand the mechanism behind behavioural therapy further studies are needed.

KORRESPONDANCE: Sara Bohn Larsen. E-mail: sarabohn@hotmail.com

ANTAGET: 15. november 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 2. januar 2017

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Robertson MM. A personal 35 year perspective on Gilles de la Tourette syndrome: prevalence, phenomenology, comorbidities, and coexistent psychopathologies. *Lancet Psychiatry* 2015;2:68-87.
- Debes NM. Co-morbid disorders in Tourette syndrome. *Behav Neurol* 2013;27:7-14.
- Debes NM, Skov L, Hjalgrim H. Tourettes syndrom. *Ugeskr Læger* 2008;170:2695-700.
- Martino D, Zis P, Buttiglione M. The role of immune mechanisms in Tourette syndrome. *Brain Res* 2015;1617:126-43.
- Haber SN, Kowall NW, Vonsattel JP et al. Gilles de la Tourette's syndrome. *J Neurol Sci* 1986;75:225-41.
- Saint-Cyr JA, Taylor AE, Nicholson K. Behavior and the basal ganglia. *Adv Neurol* 1995;65:1-28.
- Yoon DY, Gause CD, Leckman JF et al. Frontal dopaminergic abnormality in Tourette syndrome: a postmortem analysis. *J Neurol Sci* 2007; 255:50-6.
- Moriarty J, Costa DC, Schmitz B et al. Brain perfusion abnormalities in Gilles de la Tourette's syndrome. *Br J Psychiatry* 1995;167:249-54.
- Eidelberg D, Moeller JR, Antonini A et al. The metabolic anatomy of Tourette's syndrome. *Neurology* 1997;48:927-34.
- Klieger PS, Fett KA, Dimitropoulos T et al. Asymmetry of basal ganglia perfusion in Tourette's syndrome shown by technetium-99m-HMPAO SPECT. *J Nucl Med* 1997;38:188-91.
- Jeffries KJ, Schooler C, Schoenbach C et al. The functional neuroanatomy of Tourette's syndrome: an FDG PET study III: functional coupling of regional cerebral metabolic rates. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:92-104.
- Worbe Y, Lehericy S, Hartmann A. Neuroimaging of tic genesis: present status and future perspectives. *Mov Disord* 2015;30:1179-83.
- Plessen KJ, Bansal R, Peterson BS. Imaging evidence for anatomical disturbances and neuroplastic compensation in persons with Tourette syndrome. *J Psychosom Res* 2009;67:559-73.
- Yael D, Vinner E, Bar-Gad I. Pathophysiology of tic disorders. *Mov Disord* 2015;30:1171-8.
- Greene DJ, Schlaggar BL, Black KJ. Neuroimaging in Tourette syndrome: research highlights from 2014-2015. *Curr Dev Disord Rep* 2015;2: 300-8.
- Peterson BS, Skudlarski P, Anderson AW et al. A functional magnetic resonance imaging study of tic suppression in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:326-33.
- Piacentini J, Woods DW, Scahill L et al. Behavior therapy for children with Tourette disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303: 1929-37.
- Wilhelm S, Peterson AL, Piacentini J et al. Randomized trial of behavior therapy for adults with Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69:795-803.
- Deckersbach T, Rauch S, Buhlmann U et al. Habit reversal versus supportive psychotherapy in Tourette's disorder: a randomized controlled trial and predictors of treatment response. *Behav Res Ther* 2006;44: 1079-90.
- Verdellen CWJ, Keijsers GPJ, Cath DC et al. Exposure with response prevention versus habit reversal in Tourette's syndrome: a controlled study. *Behav Res Ther* 2004;42:501-11.
- Bliss J. Sensory experiences of Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:1343-7.
- Lang A. Patient perception of tics and other movement disorders. *Neurology* 1991;41:223-8.
- Leckman JF, Walker DE, Cohen DJ. Premonitory urges in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 1993;150:98-102.
- Simpel træning kurerede Livs tics. *Lokalavisen/Egedal*. <http://egedal.lokalavisen.dk/section/tv&id=8066>, 2014 (2. feb 2016).
- Deckersbach T, Chou T, Britton JC et al. Neural correlates of behavior therapy for Tourette's disorder. *Psychiatry Res* 2014;224:269-74.
- Kawohl W, Brühl A, Krowatschek G et al. Functional magnetic resonance imaging of tics and tic suppression in Gilles de la Tourette syndrome. *World J Biol Psychiatry* 2009;10:567-70.
- Ganos C, Kahl U, Brandt V et al. The neural correlates of tic inhibition in Gilles de la Tourette syndrome. *Neuropsychologia* 2014;65:297-301.
- Mazzone L, Yu S, Blair C et al. An fMRI study of frontostriatal circuits during the inhibition of eye blinking in persons with Tourette syndrome. *Am J Psychiatry* 2010;167:341-9.
- Peterson BS, Staib L, Scahill L et al. Regional brain and ventricular volumes in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:427-40.
- Marsh R, Zhu H, Wang A et al. A developmental fMRI study of self-regulatory control in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 2007;164:955-66.