

Gilles de la Tourette'i sündroom – jätkuvalt mõistatuslik häire

Kadri-Ann Parmas¹
Juhendaja: Anneli Kolk²

Eesti Arst 2021;
100(2):102–109

Saabunud toimetusse:
04.05.2020
Avaldamiseks vastu võetud:
24.08.2020
Avaldatud internetis:
26.02.2021

¹ Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna üliõpilane, ² Tartu Ülikooli Kliinikumi lastekliinik

Kirjavahetajaautor:
Kadri-Ann Parmas,
kadriannparmas@gmail.com

Võtmesõnad:
Gilles de la Tourette'i sündroom, Tourette'i sündroom, tikid, liigutushäired, aktiivsuse- ja tähelepanuhäire, obsessiiv-kompulsiivne häire, basaalganglionid, dopaminergiline süsteem, kognitiiv-käitumisteraapia

Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst artiklikonkurssile „Minu esimene publikatsioon“ esitatud töö.

Gilles de la Tourette'i sündroom (TS) on lapsepõlves algav krooniline neuroloogiline häire, mille tunnuseks on erinevaid lihaserühmi haaravad motoorsed tikid ja ühe või rohkema vokaalse tiki samaaegne esinemine. TSi seostatakse nii geneetiliste, autoimmuunsete kui ka pre- ja perinataalsete probleemidega, mis panevad aluse TSi fenotüüpide heterogeensusele. Peamisteks põhjusteks peetakse muutusi basaalganglionide funktsioonis, kortiko-striato-talamo-kortikaalsetes juhteteedes ja neurokeemilistes komponentides. TSi levimus on kooliealiste hulgas 0,3–0,8% ning ligikaudu 90%-l patsientidest võib kaasneda aktiivsuse- ja tähelepanuhäire või obsessiiv-kompulsiivne häire. Diagnoosimiseks on vaja täpsustada anamneesi ja kirjeldada kliinilist leidu. Ravimisel kasutatakse ravimeid, kognitiiv-käitumisravi ning harvadel juhtudel võib vajalik olla ka neurokirurgiline sekkumine. Artiklis on antud ülevaade praegustest teadmistest Gilles de la Tourette'i sündroomi kohta ja sellest, mis vajab veel edasist uurimist.

Gilles de la Tourette'i sündroom, kasutusel ka kui Tourette'i sündroom (TS), on lapsepõlves algav krooniline neuroloogiline häire, mille tunnuseks on eri lihaserühmi haaravad motoorsed tikid ja ühe või rohkema vokaalse tiki samaaegne esinemine. Tikk on defineeritud kui ootamatu, kiire, tahtmatu, korduv, ebarütmiline, sarnase mustriiga liigutus või hääliitus, mis võib olla erineva intensiivsuse, sageduse ja kestusega (1). Aju juttkeha somatotoopiline ehitus on seotud sellega, kas tekivad motoorsed tikid näos, kaelas või õlavöötmes (2). TS eristub teistest kroonilistest tikkidega häiretest, mille korral esineb patsiendil samuti arvukalt motoorseid või vokaalseid tikke, kuid mitte mõlemaid korraga (1).

TSile iseloomulikud sümptomid algavad tavaliselt 5–7aastaselt. Vokaalsed tikid ilmnevad hiljem, keskmiselt 11 aasta vanuses (3). Tikid võivad esineda mitu korda päevas (sageli sööstudena), peaaegu iga päev või sagemis- ja harvenemisperioodidega. Tikke on võimalik lühiajaliselt tahtlikult alla suruda, kuid seejärel võib nende intensiivsus ja sagedus olla suurenenud. Diagnoosimiseks peavad sümptomid olema kestnud vähemalt ühe aasta ning tikkidest vaba periood ei tohi ületada kolme järjestikust kuud. 90%-l patsientidest eelneb motoor-

sele või vokaalsele tikile teatav sund- või ebamugavustunne (*premonitory urge*) (4). Sümptomite vähenemine või kadumine toimub tavaliselt noorukieas või varases täiskasvanueas ning see vihjab, et tegemist on arengulise häirega (5).

Sündroomi nimi pärineb prantsuse neuroloogilt Georges Gilles de la Tourette'ilt (1857–1904), kes kirjeldas spetsiifiliste sümptomitega neuroloogilist seisundit. Uuring toetus üheksa patsiendi vaatlusele, kellel ilmnesid järgmised sümptomid: tikid, koprolaalia (ebatsensuursete sõnade impulsiivne väljautlemine), ehholalaalia (silpide, sõnade või fraaside kordamine) ja palilalaalia (iseenda tekitatud helide või sõnade kordamine) (6). Autori veendumus, et tikid on neuroloogiline, mitte psühhiaatriline häire, on säilinud tänapäevani (5). 12 aastat enne Tourette'i uuringu avaldamist jõudis avalikkuseni Armand Trousseau (1801–1867) artikkel, kus oli samuti kirjeldatud TSi sümptomeid, kuid vaatamata sellele tuntakse tänapäeval sündroomi siiski Gilles de la Tourette'i sündroomi nime all (6).

Tourette'i sündroomi fenotüübid jaotatakse kolmeks: klassikaline TS (*pure TS*), komplitseeritud TS (*full-blown TS*) ja TS-pluss (*TS-plus*). Esimene on fenotüüp, mille korral esinevad patsiendil ainult motoorsed ja

vokaalsed tikid. Teise tüübiga patsientidel esineb lisaks tikkidele ka koprolaalia, ehholaaia või palilaalia. Kolmanda tüübi aluseks on see, et tikkidega kaasnevad ka teised häired: aktiivsus- ja tähelepanuhäire (ATH), obsessiiv-kompulsiivne häire (OKH), depressioon, ärevushäire, isiksusehäired jm (3).

Tikke jaotatakse ka lihtsateks ja kompleksseteks. Lihtsad tikid hõlmavad tavaliselt vähem lihaserühmi ning need on kestuselt lühemad. Lihtsate motoorsete tikkide näideteks on silmapilgutamine, peatõmblused, näo grimassitamine ja õlakehitused. Lihtsad vokaalsed tikid on näiteks kõhatamine, kurgupuhastamishäälitsused ja ninaga nuuskimine. Vastupidi lihtsatele tikkidele hõlmavad kompleksed tikid keerulisemaid ja sihipärasemaid liigutusi või häälitsusi, näiteks asjade puudutamine, plaksutamine, ebameeldivate žestide tegemine või kehaväänamine. Vokaalsete komplekssete tikkide näideteks on ehholaaia, palilaalia ja koprolaalia (5).

EPIDEMIOLOOGIA

Esimesed epidemioloogilised uuringud kirjeldasid TSi kui vähelevinud häiret (7). Tänapäevased uuringud näitavad, et TSi levimus lastel on 0,3–0,8%, seega ei ole tegemist harva esineva häirega (3). Erinevus levimusnäitajates tuleneb uuringute erinevatest epidemioloogilisest meetoditest, diagnostilistest kriteeriumitest, uuritavate vanusevahemikest ja geograafilisest piirkonnast (8). Samas on TSi täpse levimuse määramine erakordselt oluline, et mõista sündroomi mõju ühiskonnale. Praeguste diagnostiliste kriteeriumite alusel on rahvusvaheliseks levimuseks määratud 1%, kuid arvestades aladiagnoosimist võib see olla suurem (9–11).

TSi esineb poistel neli korda sagedamini kui tüdrukutel (suhe 4,3 : 1) ning keskmine vanus tikkide avaldumisel on 6,4 aastat (12). Freemani uuringu järgi olid 41%-l patsientidest TSi sümptomid ilmnenu enne 6aastaseks saamist ja 93%-l patsientidest olid need avaldunud 10. eluaastaks. Vaatamata varasele sümptomite tekkele on 56% patsientidest saanud diagnoosi enne 10. eluaastat, kusjuures 16%-l patsientidest ei olnud diagnoosi pandud ka enne täiskasvanuikka jõudmist (12). Tikkide sagedus väheneb noorukiikka jõudes ning umbes kahel kolmandikul patsientidest toimub

remissioon varajases täiskasvanueas (12). Ülejäänud kolmandikul küll leevenevad sümptomid täiskasvanuna, kuid päris lõplikult need ei kao (9).

Uuringud kinnitavad kaasnevate neuroloogiliste häirete esinemist 88%-l TSi patsientidest, seega moodustavad motoorsete ja vokaalsete tikkidega patsiendid (klassikaline TS) ainult 12% kõikidest TSi lastest (12). Mehed on kaasuvatele häiretele rohkem dispooneeritud kui naised. Sagedasemad kaasuvad häired on ATH (60%), OKH (27%) ja autismispektri häired (6–11%) (12, 13). Mida komplekssem häire, seda suurem on tõenäosus, et lisanduvad käitumisprobleemid (ligi 90%-l patsientidest) nagu vihaga toimetuleku probleemid ja enesevigastamine. Lisaks võivad kaasuda unehäired. ATH ja OKH sümptomid kipuvad täiskasvanueas püsima või isegi süvenema, mis võib 20%-l patsientidest negatiivselt mõjutada sotsiaalset, hariduslikku ja tööalast toimetulekut (14).

ETIOLOOGIA

Tourette'i sündroomi etioloogiast puudub ühtne arusaam. Kuna TSi fenotüüpide varieeruvus on suur, siis võib eeldada, et etioloogilisi tegureid on mitmeid (15). TSi seostatakse nii geneetiliste, autoimmuunsete kui ka pre- ja perinataalsete probleemidega, mis panevad aluse TSi fenotüüpide heterogeensusele (5). Seni ei ole selge, millises ulatuses erinevad etioloogilised tegurid TSi fenotüüpide avaldumist mõjutavad (9).

Geneetiline alus

TS on geneetiliselt heterogeenne sündroom, samuti on geneetiline eelsoodumus sündroomi avaldumisel oluline (5, 10, 11, 15). Juba Tourette'i tähelepanekud viitasid häire perekondlikule avaldumisele, mida kinnitavad ka hilisemad arvukad perekonna- ja suguvõsauringud (5). TSi avaldumisrisk on 10–100 korda suurem inimestel, kelle esimese astme sugulaste seas on esinenud TSi või tikke (16). Kaksikute uuringud toetavad samuti geneetilise eelsoodumuse teooriat: monosügootsel kaksikul on kroonilise tiki avaldumise tõenäosuseks 77%, samas kui disügootsel ainult 23% (5).

Yu ja kaasautorite korraldatud ülegeenoomsete assotsiatsiooniuuringute ja polügeensete riskiskooride (PRS) põhjal selgitati välja TSi ja teiste tikihäirete iseloomulik

geneetiline taust. Tehti kindlaks oluline geenilookus *FLT3* 13. kromosoomis, mis ekspresseerub peamiselt frontaalsagara dorsolateraalsetes koortes ja kortiko-striataalsetes juhteteedes. PRSi analüüsides järeldati, et 1) TSi ja teiste tikkidega häiretega patsiendid on sarnase polügeense riskiga, 2) TSi-patsiendid, eriti haiguse perekondliku esinemise korral, on oluliselt suurema keskmise PRSi võrreldes teiste tikipatsientidega ning 3) mida suurem on PRS, seda suurem on tikkide raskusaste. Seega võib järeldada, et TS ja teised tikihäired omavad samasugust geneetilist tausta ning on võimalik, et tulevikus kasutatakse PRSi skoori tikkide raskusastme prognoosimiseks (11).

Geeniülestes uuringutes on kirjeldatud veel mitmeid TSiiga seostatud geene (vt tabel 1). Need geenid kodeerivad valke, mis osalevad peamiselt neuronite arengus ning metabolismis. Näiteks on leitud mutatsioone geenides *SLITRK1*, *HDC*, *NRXN1*, *CNTN6* ja *ASH1L*, mis on seotud dendriitide kasvu, sünaptoogeneesi ning neuromediaatorite (histidiin, dopamiin) sünteesiga (15, 16). Kuigi TSi geenikandidaate on mitmeid, on nende osakaal sündroomi tekkimisel väiksem kui 2% (11).

Palju tähelepanu on pööratud neurotransmitteritega (serotonergilised, noradrenergilised, histaminergilised, glutamaatergilised, GABA-ergilised, kolinergilised) seotud kandidaatgeenide uuringutele. Kõige enam uuringuid leidub dopaminergiliste (dopamiini transportijageeni polümorfismid) kandidaatgeenide kohta (5, 14–17). On leitud, et TSiiga patsientidel on presünaptiline dopamiini vabastamine basaalganglionides suurenenud 21–50% (18). Arvatakse, et dopaminergiliste geenide muutused tekivad mitte DNA järjestuste defektidest, vaid epigeneetiliste tegurite mõjul (17).

Müller-Vahl kaasautoritega on oma artiklis kirjeldanud dopaminergiliste geenide epigeneetilist regulatsiooni TSi patogeneesis. Autorid leidsid oluliselt suurema metülatsiooni dopamiini D2-retseptorgeenis (*DRD2*) ja vähenenud metülatsiooni dopamiini transportijageenis (*DAT*) võrreldes kontrollisikutega. Nimetatud muutused korreleeruvad TSi raskema kliinilise pildiga. *DRD2* hüpermetülatsiooni seostatakse otseselt TSi neurobioloogiaga, kuna hüpermetülatsioon viib talamo-kortikaalse juhtete aktiivsuse ning tahtmatute liigutuste arvu suurenemiseni. *DAT* hüpo-metülatsiooni võib pidada sekundaarseks kompensatsioonimehhanismiks, et vähendada dopaminergilist aktiivsust. Nimetatud hüpotees seletaks tikkide sageduse iseeneslikku muutumist, põhinedes lühiaegsetele metülatsiooni muutustele dopaminergilistes geenides ning kaasnevale impulsi häirunud ülekandele juttkehas ja talamo-kortikaalses juhtetees (17).

Keskkonnategurite mõju

Gilles de la Tourette'i sündroomi etioloogias peetakse oluliseks ka keskkonnategureid, näiteks psühhosotsiaalset stressi, infektsioonide ja autoimmuunhaiguste esinemist (15). Lisaks eeltoodule võivad mõju avaldada ka pre- ja perinataalsed riskitegurid, näiteks ema rasedusaegne suitsetamine, sage oksendamine esimesel trimestril, psühhosotsiaalne stress raseduse ajal, komplitseeritud sünnitus ning imiku väike sünnikaal ja Apgari (5. minuti) väike skoor (15, 17, 19). TSi tekkeriski võivad suurendada ka androgeenide kasutamine prenataalsel perioodil (19, 20) ning emal diagnoositud polütsüstiliste munasarjade sündroom, mille korral on androgeenide sisaldus samuti suurenenud (20).

Vastuoluliseks, kuid huvitavaks hüpoteesiks on A-grupi beetahemolüütilise streptokoki tagajärjel tekkinud autoimmuunse reaktsiooni seos TSiiga. Seisundit tuntakse kui PANDAS. Lisaks võib nimetatud teooria kaudselt viidata sellele, et tikkidega laste emadel on autoimmuunhaiguste esinemine sagedasem (5). Täpsemate seoste teaduspõhiseks kinnitamiseks on oluline jätkata võimalike riski suurendavate keskkonnategurite edasist uurimist, kus võrreldes seni avaldatud uuringutega oleksid esindatud suuremaarvulised uuringu- ning kontrollrühmad.

Tabel 1. Gilles de la Tourette'i sündroomi etioloogiaga seostatavad geenid (15, 16)

Geen	Funktsioon
<i>SLITRK1</i>	Parandab dendriitide kasvu
<i>HDC</i>	Kodeerib L-histidiini dekarboksülaasi
<i>NRXN1</i>	Kodeerib sünaptoogeneesi vajalikku presünaptilist rakuadhesiooni molekuli
<i>CNTN6</i>	Kodeerib kesknärvisüsteemis rakuadhesiooni molekule
<i>ASH1L</i>	Reguleerib dopamiini vabanemist

PATOFÜSIOLOOGILINE TAUST

Sarnaselt etioloogiaga ei ole ühtset lähenemist ka TSi tekke patofüsioloogilise mehhanismile, kuna eri uuringute tulemused on vastandlikud. Analüüsitud on piltagnostika, loomkatsete, lahangumaterjalide ja geneetiliste uuringute andmeid, mis kinnitavad mootorsete, sensorsete, limbiliste ja täidesaatvate närvivõrgustike osakaalu TSi patogeneesis (11). Enim seostatakse TSi teket basaalganglionide (BG) ja kortiko-striato-talamo-kortikaalsete (KSTK) juhteteede funktsionaalsete ja ehituslike muutustega, mis põhjustavad närvivõrgustikes pidurdusmehhanismide regulatsiooniga seotud häireid (16, 21). Kokkuvõtvalt, mida ulatuslikum on muutus närvivõrgustikes ja juhteteedes, seda komplekssem on TSi sümptomaatika (2).

Neuroanatomiline alus

Klassikalised liikumishäirete mudelid näitavad, et KSTK-juhteteed on aluseks tahtmatutele liigutustele – tikkidele. Mudelites on näidatud, et juttkeha neuronitel on võime muuta kortikaalset erutuvust suurenenud *globus pallidus interna* ja *substantia nigra* pidurduse (otsene juhtete) või talamuse erutuvuse suurenemise (kaudne juhtete) kaudu (17). Kortikaalse erutuvuse suurenemine ning KSTK-juhteteede pidurduse kontrolli vähenemine lihtsustab tikkide tekkimist. Pidurdust on võimalik kliiniliselt hinnata PPI (*prepulse inhibition*) testiga, mis hõlmab eelsignaali ehmatause pärssimise mõõtmist.

TSiga patsientidel on PPI-testi tulemused kontrollrühmaga võrreldes nõrgemad. Pidurduse vähenemine võib olla seotud gamma-amino-võihappe (GABA) poolt reguleeritud neuronitega (22). Eri uuringutes on näidatud, et sabatuumas (*nucleus caudatus*) ja *putamen*'is on GABA-ergiliste ja kolinerkiliste vaheneuronite arv TSi-patsientidel vähenenud kuni 60%. Uuritavatel on täheldatud ka parvalbumiinipositiivsete GABA-ergiliste vaheneuronite arvu vähenemist *globus pallidus externa*'s, samas kui *globus pallidus interna*'s oli selliste neuronite arv suurenenud. Selle põhjuseks võib olla arengu käigus tekkinud neuronaaalse migratsiooni häire, mille tagajärjeks on muutused BGdes ja vastavates juhteteedes (15). GABAergilist inhibitsiooni vähenemist on täheldatud ka naalduvas tuumas (*nucleus accumbens*),

mis võib võimendada tikile iseloomulikke hääliitsusi (23).

Piltagnostika uuringutega on leitud, et sabatuuma ja *putamen*'i maht on TSi patsientidel väiksem (14, 17, 22). Lisaks sabatuuma ja *putamen*'i vähenenud mahule on kirjeldatud ka mitmete ajustruktuuride suurenenud mahtu, näiteks hipokampus, mandeltuumas (*amygdala*) ja talamuses (15). Mahuliselt on suurenenud ka prefrontaalsed ja parieta-oksipitaalsed piirkonnad (5). Mahu- ja struktuurimuutusi on kirjeldatud mõhnkehas (*corpus callosum*) ning see võib viidata kõrvalekalletele ajupoolkeradevahelistes ühendustes (5). Mõned uuringud on viidanud kortikaalsele õhenemisele (peamiselt sensomotoorses koores), mis on seoses tiki raskusastmega. Õhenemisest hoolimata on sensomotoorse koore neuroonaalsed ühendused BGde ja talamusega suurenenud (15, 24). Muutusi on kirjeldatud ka motoorses lisa-alas (*supplementary motor area*, SMA) ja juttkehas (14). Funktsionaalse magnetresonantstomograafia ja traktoograafia uuringud on osutanud, et SMA ja BG vahelistes traktides (tahtlike liigutuste kontroll) ning frontaalsetes juhteteedes on ühendusi märgatavalt vähem (14, 22). Ühenduvuse vähenemine võib viidata hilinenud või mittetäielikule juhteteede küpsemisele. Defektset küpsemise hüpoteesi toetavad ka lahangu-uuringud (25).

On kirjeldatud mitmeid ajupiirkondi, mis vahetult enne tikke ja nende ajal aktiveeruvad. Kaks sekundit enne tikki on aktiveeritud premotoorsed alad, mõlemal pool vöökäru eesmised osad (*anterior cingulate*) ja suuraju saar (*insula*) ning tiki ajal sensomotoorsed alad ja kiirusagara ülemine piirkond. Arvatakse, et tikile eelnev tung tekib *insula*'s, mis mõjutab mootorset ajukoort, põhjustades niiviisi tikile omapärase liigutuse (14). Tikkide allasurumise hetkel on suurem aktiivsus otsmikusagaras ja sabatuumas ning vähenenud aktiivsus *globus pallidus*'es, *putamen*'is ja talamuses (5, 24). Ülesannete täitmise ajal on aktiivsus muutunud kortikaalsetes ja limbilistes piirkondades ning BGdes (15). Kokkuvõetult, BGdes on eristatav neuronaaalse aktiivsuse vähenemine ning (pre)motoorsetel aladel aktiivsuse suurenemine.

Suhteliselt uus hüpotees on seotud mikroglia aktivatsiooni regulatsiooni häiretega, mis võivad soodustada TSi teket. Mikrogliaarakkude aktivatsiooni suurene-

mine juttkehas on tulnud esile ka lahanguitel ja positronemissioontomograafia (PET) uuringutel. Samas on loomkatsed histidiini dekarboksülaasi-*knockout*'i (HDC-KO) hiiremudelitega näidanud, et HDC-KO-hiirte juttkeha morfoloogiliste muutustega mikrogliaarakud tagavad küll normaalse põletikumarkerite sisalduse, kuid vähenenud on mikrogliaiga seotud IGF-1 (insuliinisarnane kasvufaktor 1) sisaldus. IGF-1* mikroglia toetab lapse arengu käigus kortikaalseid neuroneid, tagab hilisemas elus edasise neurogeneesi ning kaitseb neurodegeneratiivsete haiguste eest. IGF-1* mikroglia vähesus võib vähendada neuroproteksiooni ning hõlbustada põletikuprotsesside teket keskkonnategurite mõjul (26).

DIAGNOOSIMINE

TS on sageli aladiagnoositud ning tihti diagnoosimine viibib pärast sümptomite tekkimist mitu aastat, sest patsient ja/või tema perekond ei pruugi TSi sümptomeid ära tunda (10, 27, 28). Töökindlat ja usaldusväärset diagnostilist testi ei leidu. Diagnoosimine põhineb anamneesil: patsiendi kaebustel ja lähedaste igapäevastel tähelepanekutel, sümptomite kestusel ja kulul, kliinilisel neuroloogilisel leiul ja perekondlikul anamneesil (5). Kui patsiendi perekonnas on esinenud tikke või tikkidega seonduvaid häireid (OKH, ATH, depressioon), ilmnevad sümptomid suure tõenäosusega varem (12, 29). Mida nooremalt TS avaldub, seda raskem on tikkide kulg (29).

TSi kliiniliste sümptomite kulg võib olla varieeruv (5). Tikkide sümptomid on alguses kergemad ning muutuvad järkjärgult komplekssemaks (30). Tikkide raskusaste kulmineerub 10.–12. eluaasta vahel. Esimesena avalduv tikk on tavaliselt motoorne (silma pilgutamine, peanoogutus vm), vokaalsed tikid tekivad hilisemas staadiumis. Koprolaalia tekkimine on harv ja avaldub pigem varases teismeeas (30). Koprolaalia ei ole diagnoosimisel oluline sümptom, kuid tugevdab teoreetiliselt arsti enesekindlust diagnoosimisel (3).

Spetsiifilised uuringud (piltdiagnostika, elektroentsefalograafia, laboratoorsed testid) on näidustatud juhtudel, kus tikkide avaldumine on atüüpiline, näiteks tekke äkiline algus, tikid täiskasvanueas, püsivad tikid (30). Tikkide eristamine teistest paroksüsmaalistest liigutushäiretest (müokloniad, stereotüüpsed liigutused,

Tabel 2. Gilles de la Tourette'i sündroomi diagnostilised kriteeriumid Ameerika Psühhiaatrite Assotsiatsiooni diagnostilise juhendi 5. väljaande (DSM-V, 2012) järgi (10)

DSM-V (2012) diagnostilised kriteeriumid
Mitme motoorse ja vähemalt ühe vokaalse tiki samaaegne esinemine
Tikkide kestus vähemalt üks aasta
Tikkide algus enne 18. eluaastat
Mõne muu tikke esilekutsuva häire puudumine (entsefaliit, insult, degeneratiivne haigus)
Tikke esilekutsuvate ravimite mittekasutamine

düstooniad, düskineesiad, epileptilised hood, kompulsiivsed liigutused) ja laialt levinud harjumuslikest maneeridest on olulise diagnostilise väärtusega (10, 30). Praegu kehtivad Ameerika Psühhiaatrite Assotsiatsiooni diagnostilise juhendi 5. väljaande (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-V, 2012) diagnostilised kriteeriumid (vt tabel 2).

Tikkidele on iseloomulik, et 1) need süvenevad (nt stressi, ärevuse või väsimuse korral) või vähenevad kontsentreerudes ja keskendudes; 2) haigus kulgeb sagenemise ja vähenemisperioodidena ehk sümptomid kasvavad ja kahanevad; 3) tikid haaravad eri lihaserühmi; 4) esineb premotoorset tungi ja 5) tikke on võimalik alla suruda. Lisaks tikkidele võib TSi diagnoosiga patsientidel esineda ka mitmeid kaasuvaid häireid nagu ATH, OKH, õpiraskused, unehäired või ärevushäired, kuid nende olemasolu ei ole diagnostiliseks kriteeriumiks (5, 10). Diagnoosimisel tuleb arvestada, et psühhosotsiaalne stress võib viia tikkide ägenemiseni ja kaasuvate haiguste korral võivad tikid jääda varjatuks (9). Võimalik, et tulevikus liidetakse krooniline tikhäire ja TS ühtsesse diagnoosimisskeemi (10, 11).

RAVI

On mitmeid TSi ravivõimalusi, mis hõlmavad nii medikamentooset ravi, nõustamissoovitusi (vanematele, õpetajatele ja eakaaslastele), komorbiidsete häirete ravi kui ka perioodilist jälgimist (31). Oluline on parandada patsiendi teadlikkust ning tagada usaldusväärne tugi. Põhifookuseks on säilitada ja tugevdada lapse enesekindlust ja -hinnangut, sest tikid võivad tekitada nii piinlikkust avalikus ruumis, eraldatu-

setunnet kui ka konflikte. Uuringutes on leitud, et halvemaid elukvaliteedi näitajaid ja sotsiaalse stigma süvenemist ei põhjusta mitte tikkide raskusaste, vaid eelkõige komorbiidsed häired ja kiusamine eakaaslaste poolt (32–34).

Medikamentoosne ravi

TSi fenotüüpilise varieeruvuse tõttu puudub konkreetne ravim, mis oleks tõhus kõikidele patsientidele (32). Lisaks ei ole kinnitatud, et ravi varasem alustamine annab paremaid ravitulemusi (31). Farmakoteraapia on TSiga patsientidel keeruline, sest TSi patogenees ei ole endiselt täpselt teada (32). Ravimite kasutuselevõtt lähtub tikkide raskusastmest ning ravinäidustustest (vt tabel 3). Ravi alustamiseks piisab ühe näidustuse olemasolust. Hea ravitulemuse saamiseks on vaja pikaajalist ravi ning oluline on siinjuures hinnata patsiendi ravisoostumist. Farmakoteraapia määramisel patsiendile tuleb hoolikalt jälgida kõrvaltoimete esinemist (1). Klassikalise TSiga patsientidel on paremad ravitulemused kui patsientidel, kellel on TS-pluss (TS + komorbiidne häire) (21). Kindlasti peaks ravimite võtmise kõrval, kui vähegi võimalik, jätkama kognitiivkäitumisraviga.

Ainukesed USA Toidu- ja Ravimiametis heaks kiidetud ravimpreparaadid on tüüpilised antipsühhootikumid haloperidool ja pimosiid, mis blokeerivad D₂-dopamiinireseptorid (30). Atüüpilised antipsühhootikumid (risperidoon, aripiprasool, sulpiriid), mis blokeerivad lisaks dopamiinireseptoritele ka serotonergilisi retseptoreid, on samuti näidanud head ravitoimet (1). Antipsühhootikumide tarvitamise kõrvaltoimed on uimasus, depressioon, suurenenud söögiisu ja parkinsonismi tekke võimalus. Atüüpilistel antipsühhootikumidel esineb motoorseid komplikatsioone vähem. Hilju-

tises uuringus *ASHIL* geeni ja TSi võimalike seoste kohta leiti, et haloperidool ja aripiprasool ei vähenda TSi sümptomeid neil, kellel esineb *ASHIL* geeni mutatsioon (16).

Autorite kogemuse järgi on juhtudel, kui tikid häirivad lapse igapäevaelu, soovitatav alustada medikamentooset ravi sulpiriidiga. Sobiva annuse tiitrimine on individuaalne ja sõltub lapsest, annust tuleb suurendada järk-järgult kuni tikkide kadumiseni. Ravikuuris võib teha pause (nn *holiday*-perioode) olenevalt ravi tõhususest ja toime kestusest.

Ehkki antipsühhootikumid on TSi sümptomaatika leevendamisel suhteliselt tõhusad, kasutatakse esimese valikuna sageli ka teisi ravimeid. Head ravitoimet on uuringutes näidanud α_2 -adrenergilised ravimid klonidiin ja guanfatsiin (1). Neid on turvaline kasutada noortel patsientidel, olgugi et nende kasutegur tikkide leevendamisel on väiksem kui antipsühhootikumidel (30). Samuti on täheldatud α_2 -adrenergiliste ravimite positiivset mõju ATH-patsientidele ning see toetab nende eelistamist nendel patsientidel. Peamised α_2 -agonistide kõrvaltoimed on unisus, pearinglus, peavalu ja ärritatavus. Guanfatsiin on tavaliselt parem ravim, sest see põhjustab vähem uimasust ja ravimit võetakse ainult üks-kaks korda päevas (klonidiini soovitus 3–4 korda päevas) (1).

Alternatiivsed ravimid on tetrabensiin, topiramaat, ekopipaam ja tetrahüdrokannabinool. Tetrabensiin vähendab presünaptilistes vesiikulites dopamiinisaldust ning transpordib dopamiini (lisaks noradrenaliini ja serotoniini) sünapssisse; topiramaat on GABA aktiivsuse suurendaja ning ekopipaam on D₁-retseptori antagonist. Kõikide nende ravimite tõhusust tuleks kliinilistes uuringutes täiendavalt uurida ja hinnata (30, 32).

Kognitiiv-käitumisravi

Ravi peamine eesmärk on leevendada sümptomeid ning seda esmalt kognitiivkäitumisraviga (KKR), mis hõlmab enda harjumuste muutmist. KKR treenib patsiente märkama enda tikke, premotoorseid tunde ja tikke esilekutsuvaid olukordi ning tikke ka tahtlikult kontrolli all hoidma (31). On leitud, et KKRI tõhusus on suurem, kui patsiendid ei tarvita tikivastaseid ravimpreparaate (30). Harjumuste muutmise tehnika puuduseks on selle ravimeetodi vähene kättesaadavus ja see, et mõjuni jõutakse aeglaselt. Problee-

Tabel 3. Gilles de la Tourette'i sündroomi farmakoteraapia näidustused (30, 32)

Farmakoteraapia ravinäidustused
Tikkide ajal tekkiv subjektiivne ebamugavustunne (valu, vigastused)
Püsivate sotsiaalprobleemide esinemine (kiusamine)
Sotsiaalsete ja emotsionaalsete probleemide avaldumine (depressioon, madal enesehinnang, ärevus)
Funktsionaalsete häirete olemasolu (hariduslik allakäik, unehäired)

miks on samuti lapse vanus ravi alustamisel, kuna KKRiga võib alustada 7aastaselt, kuid meetod on tõhusam, kui alustatakse 10–12 aasta vanuses (1). Tulevikus loodetakse, et telemeditsiin võiks kõikjal maailmas parandada KKRi kättesaadavust (30).

Mittemedikamentoosne ravi

Üheks ravivõimaluseks raskete ja häirivate (vokaalsete) tikkide korral on lihasesisesed botulismitoksiini süstid tikkidega haaratud lihaserühmadesse (silmaalad, neel, kael) (15, 30). Uuringutes on leitud, et lisaks tikkide ja valu vähendamisele leevendavad süstid ka premotoorseid tunde. Kõige rohkem on botulismitoksiini kasutatud silmade pilgutamise ning kaela ja öla tõmbluste korral. Botulismitoksiini puuduseks on selle toime lühike kestus, mis on 3–6 kuud (1).

Esimene kirurgiline sekkumine tehti 1999. aastal peaaegu süvastimulatsiooni (PSS) abil. PSS on näidustatud patsientidel, kellel esinevad väga tõsise raskusastmega tikid, mis ei allu farmakoteraapiale (30). Keerukas on teha kindlaks need patsiendid, kellele PSS kõige enam kasu tooks. Raskeks on osutunud ka õige piirkonna määramine ajus, mida PSSi abil mõjutada (30, 31). Enamasti on stimuleeritud järgmisi ajupiirkondi: tsentromediaalne talamus, *globus pallidus interna* (ventraalne ja dorsaalne), *globus pallidus externa*, subtalaamiline tuum ja juttkeha ventraalne osa (31). PSS võib tüsistuda insuldi, infektsioonide jt kõrvalmõjudega, näiteks paresteesiate, visuaalsete sümptomite ja düsartria tekkega (1). Üldiselt peetakse PSSi protseduuri viimaseks ravivalikuks ning seda on soovitatud ainult harvadel juhtudel (30). Kontrollitud uuringuid PSSi kasutamise kohta lastel ja kaasuvate psühhiaatriliste häiretega patsientidel leidub siiani vähe (31).

KOKKUVÕTE

Gilles de la Tourette'i sündroom on motoorsete ja vokaalsete tikkidega esinev kompleksne neuroloogiline häire, mille avaldumisel etendavad rolli geneetilised ja epigeneetilised tegurid. Ehkki viimastel aastatel on avaldatud rohkesti uusi uuringuid, puudub endiselt terviklik arusaam sündroomist. Sündroomi täpne etiopatogenees ei ole seni teada. Selgusetus raskendab fenotüüpide eristamist, mistõttu on ka raviotsuste tegemine keerukas. Komorbiidsete häirete kaasumine on sage ning neile tuleb eraldi tähelepanu pöörata. Rõhutada tuleb täiendavate uuringute olulisust, et etiopatogeneesis selgusele jõuda ning fenotüübipõhiseid spetsiifilisi geenikandidaate leida. Tuleb rõhutada, et TS on kompleksne häire, kus iga juhtum on eriline, põhinedes ajustruktuuride erineval haaratusel. Õigeaegse diagnoosi ja ravi määramine parandab oluliselt laste elukvaliteeti ning tagab parema hakkamasaamise ühiskonnas.

TÄNUAVALDUS

Artikli autor tänab oma juhendajat Anneli Kolki igakülgse toetuse eest artikli valmimisel.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoril puudub huvikonflikt seoses artiklis kajastatud teemaga.

SUMMARY

Gilles de la Tourette syndrome – a continuously mysterious disorder

Kadri-Ann Parmas¹
Supervisor: Anneli Kolk²

The purpose of this study was to give an overview of the epidemiology, etiopathogenesis, diagnostics and treatment of the

¹ student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia,

² Children's Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:
Kadri-Ann Parmas
kadriannparmas@gmail.com

Keywords:
Gilles de la Tourette syndrome, Tourette syndrome, tics, children, attention deficit hyperactivity disorder, obsessive-compulsive disorder, basal ganglia, dopaminergic system, cognitive-behavioural therapy

Tabel 4. Ravivõimalused Gilles de la Tourette'i sündroomi ja teiste kaasuvate häirete korral (1)

Gilles de la Tourette'i sündroom	Obsessiiv-kompulsiivne häire	Aktiivsus- ja tähelepanuhäire
Kognitiiv-käitumisteraapia	Kognitiiv-käitumisteraapia	Käitumuslik teraapia
α_2 -adrenergilised agonistid	Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid	α_2 -adrenergilised agonistid
Tetrabeniin	Atüüpilised antipsühhootikumid	Atomoksetiin
Atüüpilised antipsühhootikumid	Peaaju süvastimulatsioon	Metüülfenidaat
Tüüpilised antipsühhootikumid		
Botuliinitoksiin		
Peaaju süvastimulatsioon		

Tourette syndrome (TS), a childhood-onset chronic neurological disorder with manifestations including multiple motor and phonic tics. TS is associated with genetic, autoimmune, and pre- and perinatal problems, which leads to phenotypic heterogeneity. Evidence increasingly implicates alterations in basal ganglia function, cortico-striato-thalamo-cortical (CSTC) pathways and neurochemical components. The prevalence of TS is 0.3-0.8% and about 90% of patients may have psychiatric comorbidities such as attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) or obsessive-compulsive disorder (OCD). The diagnosis is made clinically and relies on a comprehensive family history. Treatment methods include cognitive-behavioural therapy and pharmacotherapy. There can be an occasional need for neurosurgical intervention. More prospective controlled trials are necessary to expand the knowledge about the etiopathogenesis of the disorder.

KASUTATUD KIRJANDUS

1. Kurlan R. Tourette's Syndrome. *N Engl J Med* 2010;363:2332-8.
2. Yael D, Vinner E, Bar-Gad I. Pathophysiology of tic disorders. *Mov Disord* 2015;30:1171-8.
3. Robertson MM. Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *Brain* 2000;123:425-62.
4. Leckman JF, Walker DE, Cohen DJ. Premonitory urges in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 1993;150:98-102.
5. Felling RJ, Singer HS. Neurobiology of Tourette syndrome: Current status and need for further investigation. *J Neurosci* 2011;31:12387-95.
6. Rickards H, Woolf I, Cavanna AE. "Trousseau's disease:" A description of the Gilles de la Tourette syndrome 12 years before 1885. *Mov Disord* 2010;25:2285-9.
7. Robertson MM. The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome. Part 1: The epidemiological and prevalence studies. *J Psychosom Res* 2008;65:461-72.
8. Scharf JM, Miller LL, Gauvin CA, et al. Population prevalence of Tourette syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2015;30:221-8.
9. Robertson MM, Eapen V, Cavanna AE. The international prevalence, epidemiology, and clinical phenomenology of Tourette syndrome: A cross-cultural perspective. *J Psychosom Res* 2009;67:475-83.
10. Gunduz A, Okun MS. A review and update on Tourette syndrome: where is the field headed? *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:1-13.
11. Yu D, Sul JH, Tsetsos F, et al. Interrogating the genetic determinants of Tourette's syndrome and other tic disorders through genome-wide association studies. *Am J Psychiatry* 2019;176:217-27.
12. Freeman RD, Fast DK, Burd L, et al. An international perspective on Tourette syndrome: Selected findings from 3500 individuals in 22 countries. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:436-47.
13. Canitano R, Vivanti G. Tics and Tourette syndrome in autism spectrum disorders. *Autism* 2007;11:19-28.
14. Roth J. The colorful spectrum of Tourette syndrome and its medical, surgical and behavioral therapies. *Park Relat Disord* 2018;46:S75-9.
15. McNaught KSP, Mink JW. Advances in understanding and treatment of Tourette syndrome. *Nat Rev Neurol* 2011;7:667-76.
16. Liu S, Tian M, He F, et al. Mutations in ASH1L confer susceptibility to Tourette syndrome. *Mol Psychiatry* 2020;25:476-90.
17. Müller-Vahl KR, Loeber G, Kotsiari A, et al. Gilles de la Tourette syndrome is associated with hypermethylation of the dopamine D2 receptor gene. *J Psychiatr Res* 2017;86:1-8.
18. Baldermann JC, Schüller T, Huys D, et al. Deep brain stimulation for Tourette-syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Brain Stimul* 2016;9:296-304.
19. Leckman JF. Tourette's syndrome. *Lancet* 2002;360:1577-86.
20. Cesta CE, Öberg AS, Ibrahimson A, et al. Maternal polycystic ovary syndrome and risk of neuropsychiatric disorders in offspring: Prenatal androgen exposure or genetic confounding? *Psychol Med* 2020;50:616-24.
21. Ganos C, Roessner V, Münchau A. The functional anatomy of Gilles de la Tourette syndrome. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:1050-62.
22. Hallett M. Tourette syndrome: update. *Brain Dev* 2015;37:651-5.
23. Ganos C. Tics and Tourette's: Update on pathophysiology and tic control. *Curr Opin Neurol* 2016;29:513-8.
24. Worbe Y, Lehericy S, Hartmann A. Neuroimaging of tic genesis: Present status and future perspectives. *Mov Disord* 2015;30:1179-83.
25. Cheng B, Braass H, Ganos C, et al. Altered intrahemispheric structural connectivity in Gilles de la Tourette syndrome. *NeuroImage Clin* 2014;4:174-81.
26. Frick L, Pittenger C. Microglial Dysregulation in OCD, Tourette Syndrome, and PANDAS. *J Immunol Res* 2016;2016:1-8.
27. Cavanna AE, Rickards H. The psychopathological spectrum of Gilles de la Tourette syndrome. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:1008-15.
28. Cath DC, Hedderly T, Ludolph AG, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part I: Assessment. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011;20:155-71.
29. Khalifa N, Von Knorring AL. Tourette syndrome and other tic disorders in a total population of children: clinical assessment and background. *Acta Paediatr Int J Paediatr* 2005;94:1608-14.
30. Cavanna AE, Seri S. Tourette's syndrome. *BMJ* 2013;347:1-6.
31. Pringsheim T, Okun MS, Müller-Vahl K, et al. Practice guideline recommendations summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurology* 2019;92:896-906.
32. Quezada J, Coffman KA. Current approaches and new developments in the pharmacological management of Tourette syndrome. *CNS Drugs* 2018;32:33-45.
33. Cavanna AE, Luoni C, Selvini C, et al. Disease-specific quality of life in young patients with Tourette syndrome. *Pediatr Neurol* 2013;48:111-4.
34. Cox JH, Nahar A, Termine C, et al. Social stigma and self-perception in adolescents with Tourette syndrome. *Adolesc Health Med Ther* 2019;10:75-82.