

# Tourette: recenti acquisizioni

*Tourette disorder: up to date*

C. CIANCHETTI, T. PISANO, G. GASPA

*Clinica di Neuropsichiatria Infantile, Università di Cagliari, Dipartimento di Neuroscienze,  
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari*

PAROLE CHIAVE. – Tourette disorder

KEY WORDS. – Tourette disorder

## *Summary*

*This short review reports the main progresses obtained in the last years concerning genetics, brain structures involved and neurotransmitters, and treatment of the Tourette disorder (TD).*

*TD has a complex inheritance with a major effect gene in 2p32.2 and an association, in some cases, with the SLITRK1 gene.*

*Studies on the brain structures involved in TD, carried on by means of volumetric MRI, functional MRI and PET, gave conflicting results, save the main role of the basal nuclei.*

*SPECT and PET gave information on neurotransmitters, although the most important data are still those derived from the effect of drugs, which shows the main role of dopamine (DA), with possible involvement of noradrenalin.*

*Strong debate regards the existence of autoimmune syndromes (PANDAS). It is possible that, upon a predisposing structure on a genetic basis, environmental factors may act, including streptococcal infections.*

*Habit reversal behavioural therapy is a good help to pharmacotherapy. This latter is still based on DA receptors blocking drugs; however low-dose DA agonists may be also efficacious; requiring confirmation is the efficacy of androgen antagonists. Deep brain stimulation may strongly help in severe pharmacoresistent cases.*

I criteri DSM-IV<sup>3</sup> per la diagnosi di disturbo di Tourette (DT) implicano che il disturbo a) abbia un esordio clinico precedente ai 18 anni, b) i tics multipli siano presenti per almeno 1 anno con non più di 3 mesi consecutivi liberi da tali sintomi, c) le manifestazioni ticcose comprendano sia tic motori multipli che tic vocali; in assenza di uno dei due tipi si parla di “disturbo cronico da tic motori o vocali”. Non è chiaro il valore di questa distinzione, poiché in soggetti diversi appartenenti alla stessa famiglia possono comparire ambedue i disturbi. Disturbo ossessivo-compulsivo e ADHD sono frequentemente associati al DT.

A parte quadri “sintomatici” (uso di stimolanti, corea di Huntington, esiti di encefalite, etc), un quadro clinicamente indistinguibile potrebbe essere causato da una patologia autoimmune, conseguente a infezione da streptococco beta-emolitico, definita PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group-A beta-hemolytic streptococcal infection). Per questo si può parlare di sindrome di Tourette (TS), implicando la necessità di una diagnosi differenziale basata sulla diversa etiologia.

Il DT ha una prevalenza compresa tra lo 0,4% e il 3,8% (media stimata dell'1%) in un'età compresa tra i 5 e gli 8 anni<sup>35</sup>.

### Genetica

Il DT ha una base genetica, almeno in una gran parte di casi. Una familiarità del DT è ampiamente dimostrata<sup>14 28 44</sup>. L'importanza di un fattore genetico è sottolineata dagli studi sui gemelli<sup>16 33</sup>. Anche se in molti casi l'ereditarietà appare di tipo autosomico dominante, vari studi suggeriscono che essa sia più complessa<sup>13 27 44</sup>. Inoltre è accertato che c'è una base genetica comune non solo tra TD e disturbo cronico da tic, ma anche con il disturbo ossessivo compulsivo<sup>21 22</sup>. Recentemente è stata riportata una associazione tra il gene SLITRK1 e il TD<sup>1 23</sup>. Questo dato è stato contraddetto dall'ampio studio successivo<sup>42</sup> su 238 famiglie nucleari, con 304 paia di germani e 18 famiglie multigenerazionali, per un totale di 2.040 individui, organizzato dal Consorzio internazionale della Tourette Syndrome Association. I risultati dello studio sono compatibili con una ereditarietà complessa che include un gene di maggior effetto in 2p32.2<sup>42</sup>.

Un recente studio italiano<sup>26</sup> ha individuato una famiglia italiana con 23 soggetti affetti da TS e con un alto tasso di pazienti OCD in assenza di mutazioni del gene SLITRK1.

### Strutture coinvolte e meccanismi

I meccanismi del DT sono tutt'altro che chiariti. Le moderne tecniche di studio stanno fornendo importanti dati sui gruppi neuronali, i circuiti e i neurotrasmettitori coinvolti del DT. I moderni metodi di ricerca includono la valutazione

della dimensione delle strutture cerebrali, lo studio funzionale sia attraverso il consumo di ossigeno sia con marker specifici di trasmettitori e recettori. Anche se i dati finora ottenuti non sono sempre facilmente interpretabili sotto tutti i loro aspetti, emerge che le alterazioni funzionali riguardano lo striato e i sistemi corticali limbico e frontale ad esso associati.

Esponiamo brevemente quanto finora è emerso, separando i dati in rapporto a quanto è stato oggetto di studio e alle tecniche utilizzate.

### **Volumetria**

La RM ha avuto un ruolo fondamentale nello studio di eventuali variazioni nella dimensione delle diverse strutture encefaliche nel DT, quale indicazione per un possibile ipofunzionamento o alterazione funzionale di tali strutture.

È stata trovata una riduzione del nucleo caudato<sup>30,40</sup>, che si associava a riduzione del lenticolare nei casi di comorbidità con OCD e di persistenza in età adulta<sup>31</sup>. Altri<sup>18</sup> hanno trovato aumento del putamen ventrale bilateralmente e diminuzione del volume della sostanza grigia ippocampale bilateralmente. Altri ancora un aumento di volume del corpo calloso<sup>4</sup>. Va tenuto presente che la dimensione delle modifiche volumetriche reperite da tali ricerche è lieve, dell'ordine del 5%.

La distribuzione della DA nel cervello va in parallelo con quella del ferro. Un recente studio<sup>12</sup> ipotizza che l'ipoplasia del caudato e del putamen sia legata a livelli inferiori, rispetto ai controlli normali, ancorché rientranti nei limiti della norma, di ferritina periferica e di ferro, in analogia con altri disturbi del movimento.

### **Attivazione funzionale**

#### *RM funzionale*

La RM funzionale è stata usata per valutare quali aree del cervello si attivavano durante i movimenti ticcosi. Uno studio<sup>5</sup> ha analizzato l'attività cerebrale a partire da 2 sec prima del tic e all'inizio del tic, ed ha trovato che la corteccia cingolata anteriore e quella insulare e l'area supplementare motoria e l'opercolo parietale venivano attivati prima dell'inizio del movimento, mentre all'inizio del movimento predominava l'attivazione delle aree sensorie e del cervelletto. Secondo gli autori il reperto indica che le aree associative paralimbiche e sensorie sono implicate in modo determinante nel generare i tic, similmente ai movimenti scatenati da una sensazione spiacevole, quali il dolore o il prurito.

Uno studio con RM (rs-fcMRI)<sup>7</sup> sulla connettività tra aree cerebrali in 33 adolescenti con TD, registrati in condizioni di riposo psicosensoriale, ha rilevato che in essi le connettività in generale apparivano di tipo immaturo, non solo per le

connessioni funzionali che si rafforzano con l'età, ma anche per quelle che si indeboliscono con la crescita. Inoltre vi erano anomale connessioni soprattutto nel network fronto-parietale, che è coinvolto maggiormente nelle funzioni controllo motorio più rapido, immediato.

## PET

Analogo obiettivo, con differente tecnica, si è posto un altro studio<sup>17</sup> che ha evidenziato durante i tic una forte attivazione del cervelletto, dell'insula, del talamo e del putamen.

## Neurotrasmettitori

### *Farmaci*

Un ruolo importante nel determinare i meccanismi neurotrasmettitoriali coinvolti, soprattutto prima dell'uso delle tecnologie avanzate di cui parleremo in seguito, sono stati i risultati dei trattamenti farmacologici, oltre a quanto già noto per altri disturbi del movimento.

Sulla base degli effetti dei trattamenti è emerso chiaramente il ruolo fondamentale della dopamina (DA). Infatti sono tra i più efficaci i farmaci bloccanti i recettori (post-sinaptici) alla DA (aloperidolo, pimozide, nuovi antipsicotici). Non solo, ma sono efficaci anche farmaci attivanti i recettori alla DA, quali apomorfina, pergolide e ropinirolo: dato apparentemente contraddittorio, che tuttavia non è tale se si considera che essi hanno effetto favorevole a piccole dosi, tali da attivare selettivamente i recettori pre-sinaptici. Il fatto che alcuni soggetti siano refrattari ai bloccanti i recettori alla DA e rispondano bene agli attivanti i recettori suggerisce la possibilità di almeno due meccanismi circuitali diversi, la cui disfunzione è presente in alcuni pazienti ma non in altri<sup>8</sup>.

Un coinvolgimento anche della noradrenalina (NA) è suggerito dall'efficacia della clonidina e della guanfacina, farmaci che influiscono sui recettori centrali alla NA, segnalando un eccesso del neurotrasmettitore in modo da modularlo.

All'opposto, farmaci "stimolanti" quali il metilfenidato, che blocca temporaneamente il trasportatore di DA, quindi il reuptake di DA, facendo in modo che la DA sia presente in maggiore quantità, potrebbero peggiorare i tic.

I suggerimenti provenienti dall'efficacia dei farmaci non ci danno tuttavia indicazioni su quali circuiti e quali parti dei circuiti siano coinvolti nel determinare il DT. Elementi per risolvere questo problema ci vengono forniti dagli studi con traccianti, SPECT e PET.

### Studi SPECT e PET

I recettori post-sinaptici alla DA sono stati trovati aumentati nel caudato con tecnica SPECT<sup>19</sup> e PET<sup>45</sup>, in disaccordo con un altro studio<sup>43</sup>, che non aveva trovato variazioni, confermando un precedente studio post-mortem<sup>38</sup>. Al di fuori dello striato (studio PET), i recettori alla DA tipo 2 (D2) sono stati trovati ridotti nella corteccia orbitofrontale, motoria primaria, del giro cingolato anteriore, nel nucleo mediodorsale del talamo e nell'ippocampo, anche se il significato di tale riduzione non è chiaro: potrebbe non essere primitivo bensì secondario al cronico eccesso di liberazione di DA mesolimbocorticale<sup>11</sup>.

Il trasportatore della DA è stato trovato aumentato nel caudato con la SPECT in due studi<sup>19,25</sup>, ma non in un terzo<sup>41</sup>.

Studi PET hanno trovato un aumento della DA nel caudato<sup>10</sup> e nella parte ventrale dello striato<sup>2</sup>.

### Autoimmunità (PANDAS)

L'esistenza della PANDAS, cioè di una TS su base autoimmune, è tuttora oggetto di forti discussioni. In una bella review sull'argomento, Pavone et al<sup>29</sup> sottolineano la indistinguibilità clinica e in gran parte anche laboratoristica (anticorpi, RM, etc) tra DT e TS autoimmune, cioè PANDAS. Il meccanismo autoimmune sostenuto per la PANDAS sarebbe simile a quello della corea di Sydenham, ma con differenze negli anticorpi antineurone coinvolti. Probabilmente gli elementi più importanti contro l'ipotesi PANDAS provengono dal fatto che, malgrado diversi studi, non è stata ancora dimostrata inequivocabilmente l'efficacia di terapie immunologiche (plasma exchange, immunoglobuline envovena, ecc).

Molti studi recenti riguardano gli anticorpi antineurone. Uno studio<sup>34</sup> ha trovato significativo aumento percentuale di anticorpi antineurone in pazienti Tourette rispetto ad una popolazione di controllo, mentre altri<sup>24,39</sup> non hanno trovato differenziazione tra sottotipi di autoanticorpi presenti nei controlli rispetto a pazienti con supposta PANDAS e con Tourette.

Uno studio<sup>20</sup> con RM T1 e DTI (diffusion tensor imaging) non è stato in grado di mostrare differenze nella densità della materia grigia di caudati, putamen, talami e lobi frontali in un confronto tra 9 adulti con presenza di anticorpi anti-gangli della base (ABGA) nel siero e 22 adulti senza ABGA. Gli autori concludono che la sintesi di ABGA non determina modificazioni strutturali della sostanza grigia e bianca all'interno dei circuiti frontostriatali, almeno per quanto rilevabile con i metodi usati.

## Terapie

### *Terapie cognitivo comportamentali*

La tecnica "habit reversal" (inversione di un comportamento abituale) è una tecnica comportamentale che ha recentemente avuto supporto sperimentale. Infatti essa si è rivelata capace di ridurre i tic, mentre in confronto ad essa non lo è stata capace una psicoterapia di sostegno<sup>9</sup>, anche se ambedue le tecniche hanno portato ad un miglioramento delle condizioni psichiche e del funzionamento psico-sociale.

### *Farmaci*

I farmaci ormai consolidati per il trattamento del DT sono i bloccanti i recettori alla DA, in particolare haloperidolo e pimozide. Recentemente sono stati sperimentati con successo gli antipsicotici di nuova generazione, antagonisti non solo della DA ma anche della serotonina, quali risperidone, olanzapina, ziprasidone e quetiapina.

Tuttavia, come detto sopra, sono efficaci anche i farmaci che stimolano i recettori alla DA, normalmente usati per il morbo di Parkinson, purché usati a basse dosi, quali pergolide e ropinirolo. Tali farmaci possono essere una alternativa valida in soggetti non rispondenti agli antagonisti della DA<sup>8</sup>.

La letteratura anglosassone<sup>36</sup> raccomanda gli agonisti alfa-adrenergici, clonidina e guanfacina, qui poco usati.

Una relativamente recente possibilità di trattamento riguarda l'uso di farmaci antiandrogeni, che avrebbero un ruolo regolatorio sull'attività dopaminergica. Buoni risultati sono stati ottenuti con la flutamide<sup>32</sup>, ed ancora migliori potrebbero esser quelli con finasteride<sup>6</sup>, farmaco che blocca la 5-alfa-reduttasi, enzima che converte il testorenone nel più potente diidrotestosterone.

### *Elettrostimolazione cerebrale profonda*

È una tecnica che va ovviamente riservata ai casi molto gravi e resistenti ad ogni terapia, soprattutto con marcata coprolalia e associati marcati disturbi ossessivo-compulsivi<sup>15 37</sup>. La stimolazione viene portata con elettrodi a permanenza situati bilateralmente nel talamo (complesso centromediano-parafascicolare e complesso ventrale orale) e nel pallido (parte interna).

## Riassunto

Questa breve review illustra i principali progressi ottenuti negli ultimi anni relativamente alla genetica, alle strutture cerebrali coinvolte e relativi neurotrasmettitori e alla terapia del disturbo di Tourette.

Il disturbo ha una ereditarietà complessa con gene di maggior effetto in 2p32.2 e associazione, in alcuni casi, con il gene SLITRK1.

Contraddittori appaiono finora i risultati sulle aree coinvolte, studiate sia con RM volumetrica, sia con RM funzionale, sia con PET; ovviamente i nuclei della base hanno un ruolo fondamentale.

Alle conoscenze sui meccanismi neurotrasmettoriali hanno contribuito studi SPECT e PET, ma i dati più importanti sono ancora quelli derivati dalla risposta ai farmaci, che indicano il ruolo fondamentale della dopamina (DA), con possibile coinvolgimento della noradrenalina.

Ancora fortemente dibattuta è l'esistenza di sindromi su base autoimmune (PANDAS). È possibile che, su una predisponente struttura su base genetica, si inseriscano variamente fattori ambientali, tra i quali le infezioni streptococciche.

La terapia comportamentale "habit reversal" risulta essere un buon coadiuvante della terapia farmacologica, la quale si basa ancora soprattutto sui bloccanti i recettori alla DA, ma anche sugli agonisti della DA a dosi "presinaptiche" e, ancora da confermare, sugli antagonisti degli androgeni.

L'elettrostimolazione cerebrale profonda può dare importanti giovamenti nei casi molto gravi e farmaco-resistenti.

## Bibliografia

- 1 Abelson JF, Kwan KY, O'Roak BJ, Baek DY, Stillman AA, Morgan TM, et al. *Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette's syndrome*. Science 2005;310:317-20.
- 2 Albin RL, Koeppe RA, Bohnen NI, Nichols TE, Meyer P, Wernette K, et al. *Increased ventral striatal monoaminergic innervation in Tourette syndrome*. Neurology 2003;61:310-5.
- 3 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fourth Edition (DSM IV). Washington, DC 1994.
- 4 Baumgardner TL, Singer HS, Denckla MB, Rubin MA, Abrams MT, Colli MJ, et al. *Corpus callosum morphology in children with Tourette syndrome and attention deficit hyperactivity disorder*. Neurology 1996;47:477-82.
- 5 Bohlhalter S, Goldfine A, Matteson S, Garraux G, Hanakawa T, Kansaku K, et al. *Neural correlates of tic generation in Tourette syndrome: an event-related functional MRI study*. Brain 2006;129:2029-37.
- 6 Bortolato M, Muroi A, Marrosu F. *Treatment of Tourette's syndrome with finasteride*. Am J Psychiatry 2007;164:1914-5.
- 7 Church JA, Fair DA, Dosenbach NU, Cohen AL, Miezin FM, Petersen SE, et al. *Control networks in paediatric Tourette syndrome show immature and anomalous patterns of functional connectivity*. Brain 2009;132(Pt 1):225-38.
- 8 Cianchetti C, Fratta A, Pisano T, Minafra L. *Pergolide improvement in neuroleptic-resistant Tourette cases: various mechanisms causing tics*. Neurol Sci 2005;26:137-9.
- 9 Deckersbach T, Rauch S, Buhlmann U, Wilhelm S. *Habit reversal versus supportive psychotherapy in Tourette's disorder: A randomized controlled trial and predictors of treatment response*. Behaviour Research and Therapy 2006;44:1079-90.
- 10 Ernst M, Zametkin AJ, Jons PH, Matochik JA, Pascualvaca D, Cohen RM. *High presynaptic dopaminergic activity in children with Tourette's disorder*. J Am Acad Child Adol Psychiatry 1999;38:86-94.
- 11 Gilbert DL, Christian BT, Gelfand MJ, Shi B, Mantil J, Sallee FR. *Altered mesolimbocortical and thalamic dopamine in Tourette syndrome*. Neurology 2006;67:1695-7.
- 12 Gorman DA, Zhu H, Anderson GM, Davies M, Peterson BS. *Ferritin levels and their association with regional brain volumes in Tourette's syndrome*. Am J Psychiatry 2006; 163:1264-72.
- 13 Hasstedt SJ, Leppert M, Filloux F, van de Wetering BJM, Mc-Mahon WM. *Intermediate inheritance of Tourette syndrome, assuming assortative mating*. Am J Hum Genet 1995;57:682-9.

- 14 Hebebrand J, Klug B, Fimmers R, Seuchter SA, Wettke-Schafer R, Deget F, et al. *Rates for tic disorders and obsessive compulsive symptomatology in families of children and adolescents with Gilles de la Tourette syndrome*. J Psychiatr Res 1997;31:519-30.
- 15 Houeto JL, Karachi C, Mallet L, Pillon B, Yelnik J, Mesnage V, et al. *Tourette's syndrome and deep brain stimulation*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:992-5.
- 16 Hyde TM, Aaronson BA, Randolph C, Rickler KC, Weinberger DR. *Relationship of birth weight to the phenotypic expression of Gilles de la Tourette's syndrome in monozygotic twins*. Neurology 1992;42:652-8.
- 17 Lerner A, Bagic A, Boudreau EA, Hanakawa T, Pagan F, Mari Z, et al. *Neuroimaging of neuronal circuits involved in tic generation in patients with Tourette syndrome*. Neurology 2007;68:1979-87.
- 18 Ludolph AG, Juengling FD, Libal G, Ludolph AC, Fegert JM, Kassubek J. *Grey-matter abnormalities in boys with Tourette syndrome: magnetic resonance imaging study using optimised voxel-based morphometry*. Br J Psychiatry 2006;188:484-5.
- 19 Malison RT, McDougle CJ, van Dyck CH, Scahill L, Baldwin RM, Seibyl JP, et al. *[123I]beta-CIT SPECT imaging of striatal dopamine transporter binding in Tourette's disorder*. Am J Psychiatry 1995;152:1359-61.
- 20 Martino D, Draganski B, Cavanna A, Church A, Defazio G, Robertson MM, et al. *Anti-basal ganglia antibodies and Tourette's syndrome: a voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study in an adult population*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:820-2.
- 21 McMahon WM, Leppert M, Filloux F, van de Wetering BJM, Hasstedt S. *Tourette syndrome in 171 related family members*. Adv Neurol 1992;58:159-65.
- 22 McMahon WM, van deWetering BJM, Filloux F, Betit K, Coon H, Leppert M. *Bilineal transmission and phenotypic variation of Tourette's disorder in a large pedigree*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1996;35:672-80.
- 23 Miranda DM, Wigg K, Kabia EM, Feng Y, Sandor P, Barr CL. *Association of SLITRK1 to Gilles de la Tourette Syndrome*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2009;150B:483-6.
- 24 Morris CM, Pardo-Villamizar C, Gause CD, Singer HS. *Serum autoantibodies measured by immunofluorescence confirm a failure to differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls*. J Neurol Sci 2009;276:45-8.
- 25 Müller-Vahl KR, Berding G, Brücke T, Kolbe H, Meyer GJ, Hundeshagen H, et al. *Dopamine transporter binding in Gilles de la Tourette syndrome*. J Neurol 2000;247:514-20.
- 26 Pasquini M, Fabbrini G, Berardelli I, Bonifati V, Biondi M, Berardelli A. *Psychopathological features of obsessive-compulsive disorder in an Italian family with Gilles de la Tourette syndrome not linked to the SLITRK1 gene*. Psychiatry Res 2008;161:109-11.
- 27 Pauls DL, Alsobrook J II, Almasy L, Leckman JF, Cohen DJ. *Genetic and epidemiological analyses of the Yale Tourette's Syndrome Family Study data*. Psychiatr Genet 1991;2:28.
- 28 Pauls DL, Raymond CL, Stevenson JM, Leckman JF. *A family study of Gilles de la Tourette syndrome*. Am J Hum Genet 1991;48:154-63.
- 29 Pavone P, Parano E, Rizzo R, Trifiletti RR. *Sydenham Chorea, PANDAS, and PANDAS Variants Topical Review: Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infection*. J Child Neurol 2006;21:727-36.
- 30 Peterson B, Riddle MA, Cohen DJ, Katz LD, Smith JC, Hardin MT, et al. *Reduced basal ganglia volumes in Tourette's syndrome using three-dimensional reconstruction techniques from magnetic resonance images*. Neurology 1993;43:941-9.
- 31 Peterson BS, Thomas P, Kane MJ, Scahill L, Zhang H, Bronen R, et al. *Basal ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome*. Archives of General Psychiatry 2003;60:415.
- 32 Peterson BS, Zhang H, Anderson GM, Leckman JF. *A doubleblind, placebo-controlled, crossover trial of an antiandrogen in the treatment of Tourette's syndrome*. J Clin Psychopharmacol 1998;18:324-31.
- 33 Price RA, Kidd KK, Cohen DJ, Pauls DL, Leckman JF. *A twin study of Tourette syndrome*. Arch Gen Psychiatry 1985;42:815-20.
- 34 Rizzo R, Gulisano M, Pavone P, Fogliani F, Robertson MM. *Increased antistreptococcal antibody titers and anti-basal ganglia antibodies in patients with Tourette syndrome: controlled cross-sectional study*. J Child Neurol 2006;21:747-53.



- <sup>35</sup> 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.
- <sup>36</sup> Sandor P. *Pharmacological management of tics in patients with TS.* Journal of Psychosomatic Research 2003;55:41-8.
- <sup>37</sup> Servello D, Porta M, Sassi M, Brambilla A, Robertson MM. *Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:136-42.
- <sup>38</sup> Singer HS, Hahn IH, Moran TH. *Abnormal dopamine uptake sites in postmortem striatum from patients with Tourette's syndrome.* Ann Neurol 1991;30:558-62.
- <sup>39</sup> Singer HS, Hong JJ, Yoon DY, Williams PN. *Serum autoantibodies do not differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls.* Neurology 2005;65:1701-7.
- <sup>40</sup> Singer HS, Reiss AL, Brown JE, Aylward EH, Shih B, Chee E, et al. *Volumetric MRI changes in basal ganglia of children with Tourette's syndrome.* Neurology 1993;43:950-6.
- <sup>41</sup> Stamenkovic M, Schindler SD, Asenbaum S, Neumeister A, Willeit M, Willinger U, et al. *No change in striatal dopamine re-uptake site density in psychotropic drug naive and in currently treated Tourette's disorder patients: a [(123)I]-beta-CIT SPECT-study.* Eur Neuropsychopharmacol 2001;11:69-74.
- <sup>42</sup> The Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics. *Genome Scan for Tourette Disorder in Affected-Sibling-Pair and Multigenerational Families.* Am J Hum Genet 2007;80:265-72.
- <sup>43</sup> Turjanski N, Sawle GV, Playford ED, Weeks R, Lammerstma AA, Lees AJ, et al. *PET studies of the presynaptic and postsynaptic dopaminergic systems in Tourette's syndrome.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:688-92.
- <sup>44</sup> Walkup JT, LaBuda MC, Singer HS, Brown J, Riddle MA, Hurko O. *Family study and segregation analysis of Tourette syndrome: evidence for a mixed model of inheritance.* Am J Hum Genet 1996;59:684-93.
- <sup>45</sup> Wolf SS, Jones DW, Knable MB, Gorey JG, Lee KS, Hyde TM, et al. *Tourette syndrome: prediction of phenotypic variation in monozygotic twins by caudate nucleus D2 receptor binding.* Science 1996;273:1225-7.