

## ARTICOL DE SINTEZĂ

## Algoritm de diagnostic și tratament al sindromului Gilles de la Tourette și tulburării de ticuri, adaptat pentru Republica Moldova: sinteză de literatură

Valeria Sajin<sup>1,2\*</sup>, Stela Odobescu<sup>1</sup>, Ion Moldovanu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Departamentul de Tulburări de Mișcare și Neuropsihiatrie Pediatrică și Adultă, Institutul de Neurogenetică, Universitatea din Lübeck, Germania.

### Autor corespondent:

Valeria Sajin, doctorand

Departamentul de Tulburări de Mișcare și Neuropsihiatrie Pediatrică și Adultă

Institutul de Neurogenetică, Universitatea din Lübeck

str. Maria Goeppert, 1, Lübeck, 23562, Germania

email: email0601@gmail.com

### Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Mecanismul concret al apariției ticurilor, deocamdată, nu este clar, se cunoaște că ele reflectă disfuncția de maturizare a creierului. Deoarece multe medicamente, tradițional folosite în RM pentru tratamentul SGT, din diverse cauze nu mai sunt recomandate cu acest scop, este necesar de a adapta recomandările internaționale contemporane la posibilitățile locale.

### Ipoteza de cercetare

Analiza calitativă a metodelor contemporane de diagnostic și tratament al Sindromului Gilles de la Tourette și a ticurilor, descrise în literatură, cu evaluarea disponibilității acestora în Republica Moldova și propunerea unui algoritm de diagnostic și tratament, adaptat condițiilor locale.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

La momentul actual în RM nu există niciun ghid oficial de diagnostic și tratament al sindromului Gilles de la Tourette și/sau a ticurilor. Deseori pentru diagnosticarea lor se utilizează examinări inutile și costisitoare. Sunt analizate calitativ recomandările internaționale referitoare la managementul ticurilor, cu adaptarea lor la posibilitățile din RM.

### Rezumat

**Introducere.** În ultimii ani s-a confirmat prevalența înaltă în populația pediatrică și adultă a tulburării de ticuri și al sindromului Gilles de la Tourette (SGT). Deoarece, deocamdată, nu există niciun tratament definitiv al ticurilor, iar toate metodele terapeutice doar le reduc temporar, este necesar de apreciat raportul dintre risc și beneficiu pentru fiecare paci-

## REVIEW ARTICLE

## Algorithm of diagnosis and treatment of Gilles de la Tourette syndrome and tic disorder, adapted for the Republic of Moldova: a review

Valeria Sajin<sup>1,2\*</sup>, Stela Odobescu<sup>1</sup>, Ion Moldovanu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Neurology and Neurosurgery, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>Paediatric and Adult Movement Disorders and Neuropsychiatry Department, Institute of Neurogenetics, University of Lübeck, Germany.

### Correspondent author:

Valeria Sajin, PhD fellow

Department of the Paediatric and Adult Movement Disorders

and Neuropsychiatry Department

Institute of Neurogenetics, University of Lübeck

1, Maria Goeppert-str, Lübeck, 23562, Germany

e-mail: email0601@gmail.com

### What is not known yet, about the topic

The etiopathogenesis of tics is not totally clear yet; although it is already known; that tics reflect the neurodevelopmental disorder. Many medications traditionally used in RM for the treatment of GTS are not any longer recommended for this purpose, and it is necessary to adapt the international guidelines to the local possibilities.

### Research purpose

To perform a qualitative analysis of the contemporary methods of diagnosis and treatment of the Gilles de la Tourette syndrome and tic disorder, described in the current literature, and to evaluate their disponibility in the Republic of Moldova, as well to elaborate an algorithm of diagnosis and treatment, adjusted to the local conditions.

### Article's added novelty on this scientific topic

Currently there is no official guide of diagnosis and treatment of Gilles de la Tourette syndrome and/or tics in RM. Expensive but useless examinations are frequently suggested or administered for the tics' diagnosis. This article qualitatively analyses the international recommendations referred to the management of tics; and adapts them to the possibilities in RM.

### Abstract

**Introduction.** In the last years, a high prevalence of the tic disorder and Gilles de la Tourette syndrome (GTS) in the paediatric and adult population was confirmed. The available therapies can just temporarily suppress the tics, but not eliminate them altogether, which implies a strict individual assessment of the risks and benefits for every patient. Recent

ent. Studiile științifice recente au confirmat eficiența unor opțiuni diagnostice și terapeutice ale ticurilor și au suprimat altele. Astfel, a apărut necesitatea de a studia calitativ și de a adapta recomandările contemporane existente la condițiile și posibilitățile actuale ale Republicii Moldova (RM).

**Material și metode.** În baza de date *PubMed* au fost găsite ghidurile existente de diagnostic și tratament al tulburării de ticuri și SGT. Ulterior, s-a efectuat căutarea după cuvintele cheie „*Tourette diagnosis*“, „*Tourette treatment*“, „*tic diagnosis*“ sau „*tic treatment*“ printre articolele publicate după 2011. Disponibilitatea pe teritoriul RM a medicamentelor recomandate de ghidurile internaționale a fost verificată prin intermediul site-ului Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale din RM. Informația finală a inclus analiza calitativă și sinteza recomandărilor, cu adaptarea lor la condițiile și posibilitățile din Republica Moldova.

**Rezultate.** În majoritatea cazurilor diagnosticul ticurilor este posibil de stabilit doar pe baza observației clinice, investigațiile paraclinice nefiind, în acest caz, necesare. Este extrem de importantă selecția pacienților cu ticuri care nu necesită tratament, ci doar monitorizare și informare. Există trei metode terapeutice ale ticurilor: comportamentală, farmacologică (în special, clonidina, neurolepticele atipice și benzamidele, în doze mici) și, în cazuri particulare, cea neurochirurgicală (stimularea cerebrală profundă). Primele două metode sunt accesibile în RM. Eficiența altor metode de tratament ale ticurilor nu a fost confirmată. O atenție particulară se acordă managementului comorbidităților specifice ale SGT și ticurilor.

**Concluzii.** Diagnosticul ticurilor se bazează pe cunoașterea manifestării lor clinice și culegerea minuțioasă a anamnezei. Doar unii pacienți cu ticuri necesită tratament, însă toți dintre ei trebuie să fie informați despre natura ticurilor, cauzele și evoluția acestora. Terapia comportamentală poate fi utilă pentru o parte dintre pacienți, pe când pentru alții poate fi mai convenabilă cea medicamentoasă sau combinația lor.

**Cuvinte cheie:** ticuri, sindromul Gilles de la Tourette, diagnostic, tratament.

## Introducere

Ticurile sunt niște mișcări sau vocalizări bruște, rapide, recurente, aritmice, cu o frecvență, tip și intensitate variabile, care apar de obicei în salve și sunt efectuate fără vreun scop particular [1]. Ticurile pot fi motorii și vocale (fonice).

Sindromul Gilles de la Tourette (SGT) reprezintă o combinație a multiplelor ticuri motorii cu cel puțin unul vocal, debutul ticurilor survenind înainte de vârsta de 18 ani, iar durata lor depășind 12 luni. Intensitatea ticurilor în SGT poate fi variabilă – unii pacienți pe parcursul vieții pot avea doar ticuri ușoare, alții – doar ticuri violente, ceilalți pot prezenta combinația de ticuri de diferită intensitate.

Prevalența SGT, deși subestimată în trecut, este destul de înaltă, constituind 0,3-1% din populație, în dependență de grupul de vârstă inclus în studiul epidemiologic: în medie, aproximativ 1-2% la copii și 0,3-0,5% la adulți [1-4]. Prevalența doar a ticurilor cronice motorii și a celor vocale este de aproximativ 3-4% în populația generală (adulți și copii) [5]. Ticurile tranzi-

scientific studies confirmed the efficiency of some diagnostic and therapeutic options; and refuted other options. Thus, a qualitative analysis and adjustment of the contemporary recommendations to the actual conditions and possibilities of the Republic of Moldova (RM) is required.

**Material and methods.** All the guidelines for the diagnosis and treatment of GTS and tic disorders were found in the *PubMed* database. Afterwards, the articles containing the keywords „*Tourette diagnosis*“, „*Tourette treatment*“, „*tic diagnosis*“ or „*tic treatment*“ and published after 2011 were selected. The availability in RM of the medications recommended by the international guidelines was verified on the official site of the Medicines Agency and Medical Devices of RM. The final text included the qualitative analysis and synthesis of the recommendations adapted to the conditions and possibilities of RM.

**Results.** The diagnosis of tics needs only clinical observation, and usually other investigations are not indicated. It is extremely important to identify patients whose tics do not need treatment, but still require monitoring and informing about their nature. There are three therapeutic methods directed against tics: behavioural therapy, pharmacotherapy (low-dosed clonidine, atypical neuroleptics, benzamides), and, in some particular cases, neurosurgical approach (deep brain stimulation). The first two methods are available in RM. The efficiency of other tics treatment has been not confirmed yet. A particular attention is paid to the management of the specific comorbidities of GTS and tics.

**Conclusions.** The diagnosis of tics is based on the recognition of their clinical manifestations and minacious anamnesis. Only some patients with tics need treatment, but all of them should be informed about the tics' nature, causes and evolution. The behavioural therapy could be effective in some patients, while in others, pharmacotherapy or a combination of both would be more convenient.

**Key words:** tics, Gilles de la Tourette syndrome, diagnosis, treatment.

## Introduction

Tics are sudden, rapid, recurrent, and arrhythmic movements and vocalizations, which vary in frequency, type and intensity, usually appear in bouts, and are performed without any specific purpose [1]. Tics can be motor and vocal (phonic).

Gilles de la Tourette syndrome (GTS) is a combination of the multiple motor tics with at least one vocal tic, starting before the age of 18 and persisting for more than 12 months. The intensity of the tics in GTS can widely vary from mild tics in some patients to violent tics or even a combination of tics of different intensities in other patients.

The prevalence of GTS, although previously underestimated, is relatively high. GTS is present in almost 0.3-1% of the population. The prevalence varies according to the studied age group: GTS is found in about 1-2% of children and 0.3-0.5% of adults [1-4]. The prevalence of only chronic motor and of only vocal tics is of about 3-4% among the general popu-

torii, cu rezoluție rapidă spontană, se întâlnesc la aproximativ 20% din populația pediatrică [6]. Ticurile sunt mult mai frecvent întâlnite la copii în comparație cu adulții și sunt mai des observate la persoanele de sex masculin (raportul băieți:fete de aproximativ 3-4:1) [1].

Prevalența exactă a ticurilor în Republica Moldova nu este cunoscută la moment, însă rezultatele studiului-screening la copiii de vârstă preșcolară indică una de 2,05% [7].

Ticurile reprezintă o manifestare a tulburării de dezvoltare neuronală, fiind o afecțiune cu baza etiopatogenică neurologică [1]. Deși există multe cazuri de ticuri primare pure, fără comorbidități, deseori ticurile sunt asociate cu unele afecțiuni psihiatrice, precum ar fi tulburarea hiperkinetică de deficit de atenție (THDA; l. engl. *attention-deficit/hyperactivity disorder – ADHD*) și tulburarea obsesiv-compulsivă a personalității (TOC; l. engl. *obsessive-compulsive disorder – OCD*) [1].

Diagnosticul corect al ticurilor este elementul-cheie al managementului lor adecvat. Abordarea terapeutică a ticurilor trebuie să fie adaptată la intensitatea lor, gradul de afectare a calității vieții pacientului și prezența sau absența comorbidităților. În unele cazuri nu ticurile, ci comorbiditățile trebuie să fie ținta majoră a tratamentului.

Baza etiopatologică a ticurilor o constituie modificările la nivelul ganglionilor bazali și ale conexiunilor acestora (circuitele cortico-striato-talamo-corticale) [8] survenite în timpul dezvoltării și maturizării neuronale cerebrale. Ticurile sunt manifestarea disfuncției la nivelul diferitor neuromediatori: dopaminei, acidului gamma-amino-butiric, glutamatului, serotoninei etc.

În prezent, nu există niciun tratament ce ar elimina ticurile odată și pentru totdeauna. În același timp, ticurile fluctuează spontan: uneori ele se intensifică, alteori diminuează sau chiar dispar pe un timp mai îndelungat, fără vreo cauză aparentă. La majoritatea pacienților ticurile dispar de sine stătător spre vârsta de 18-20 de ani. Deci, în cazul ticurilor ușoare, care nu afectează semnificativ calitatea vieții pacientului, ele nu necesită nici un tratament. Medicamentele, care acționează asupra receptorilor neuromediatorilor implicați în generarea ticurilor, pot fi utilizate pentru a suprima exacerbările acestora. Deoarece medicamentele respective au efecte adverse considerabile, decizia de a iniția tratamentul trebuie să fie luată în mod individual.

Pe baza proprietății ticurilor de a fi suprimate voluntar pe un timp scurt, au apărut strategiile comportamentale particulare, care facilitează această supresiune temporară. SGT nu este cauzat de reacții psihoemoționale, însă ticurile deja existente sunt majorate în condiții de stres, oboseală, excitație [9]. Metodele de relaxare pot diminua intensitatea ticurilor.

Diagnosticul și tratamentul ticurilor au fost și sunt subiectele cercetărilor științifice aprofundate. Datele multiplelor studii deja au confirmat unele ipoteze și au respins altele. Au apărut medicamente noi, care au mai puține efecte adverse. Însă nu toate opțiunile moderne de tratament ale ticurilor sunt accesibile în Republica Moldova, limitând posibilitățile medicilor și ale pacienților. Din aceste motive, un algoritm de diagnostic și tratament al ticurilor adaptat la condițiile autohtone este foarte necesar și oportun.

lation (adults and children) [5]. The transient tics; with the spontan rapid resolution, are found in approximately 20% of the paediatric population [6]. Tics are more common in children compared to the adults and affect boys more frequently than girls (the ratio boys: girls of about 3-4:1) [1].

The exact prevalence of tics in the Republic of Moldova is not known yet, but the results of the screening study in children of the preschool age show that 2.05% of them had tics [7].

Tics represent a neurodevelopmental disorder with a neurologic background [1]. Although there are a lot of cases of primary tics without comorbidities, tics are often coexistent with some psychiatric disorders as *attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)* and *obsessive-compulsive disorder (OCD)* [1].

The right diagnosis of tics is the key element of their adequate treatment. The therapeutical approach to tics should be adapted to their intensity, the degree of the impact of the patient's quality of life and to the presence or absence of the comorbidities. In some cases, it is not tics but comorbidities that should be the major goal of the treatment.

The etiopathologic basis of tics includes changes in the basal ganglia and their connections (cortico-striato-thalamo-cortical circuits) [8] during the development and maturation of the brain. Tics are due to the dysfunction at the level of different neuromediators: dopamine, gamma-aminobutyric acid, glutamate, serotonin etc.

There is no treatment yet that would definitely eliminate tics forever. At the same time, tics fluctuate spontaneously: they can increase, decrease, or even disappear for some time; without any explicit cause. The majority of patients become tic-free at the age of 18-20. Therefore, if the tics are mild and do not affect the quality of the patient's life significantly, they do not need any treatment. Tics are temporarily suppressed by the drugs that act on the receptors of the neuromediators implied in the tics' generation. However, these medications have some considerable side effects, and the decision of treatment should be taken in each case individually.

Tics can be voluntarily suppressed for a short time. This characteristic was used to develop particular behavioural strategies that facilitate this temporary suppression. GTS is not caused by the psychoemotional reactions, but the already existing tics can be increased by stress, tiredness, and excitement [9]. Their intensity could be decreased by the relaxation techniques.

The ways of diagnosis and treatment of tics have been the subject of the deep exploration during the last years. The data of multiple studies have already confirmed some hypotheses and contradicted the others. New drugs with fewer side effects were developed. However, the lack of some of the treatment options in RM significantly limits the possibilities of physicians and patients with tics. Therefore, an algorithm of diagnosis and treatment adjusted to the autochthonous conditions is required.

## Material și metode

Inițial, a fost efectuată căutarea după cuvintele cheie „*Tourette guidelines*” și „*tic disorder guidelines*” („ghid Tourette” și „ghid tulburare de ticuri”) printre publicațiile de până în martie 2015 din baza de date online PubMed (serviciul Bibliotecii Naționale de Medicină a Institutului Național de Sănătate al Statelor Unite; l. engl. *US National Library of Medicine, National Institute of Health*) [10]. După examinarea titlurilor articolelor găsite, au fost alese acelea, care reprezentau ghidurile oficiale medicale cu indicații de diagnostic și tratament ale tulburării de ticuri și SGT.

Ulterior, în baza de date PubMed, printre publicațiile între 2011 – martie 2015, a fost efectuată căutarea după cuvintele cheie „*Tourette diagnosis*”, „*Tourette treatment*”, „*tic diagnosis*” sau „*tic treatment*” (respectiv: diagnosticul Tourette, tratamentul Tourette, diagnosticul ticurilor, tratamentul ticurilor). Prin includerea specificării „*humans*” („oameni”) au fost excluse datele cercetărilor preclinice. Limita inferioară a intervalului de timp al căutării reiese din data publicării Ghidului clinic european al SGT și tulburării de ticuri [1], care reprezintă o evaluare critică a surselor de valoare publicate până în 2011. Acest ghid a fost creat de către o echipă largă internațională de specialiști în problematica SGT.

La necesitate, pentru precizarea unor noțiuni sau particularități diagnostice și terapeutice, au fost consultate surse adiționale de informație. Recomandările diagnostice și farmaceutice au fost examinate din punct de vedere al relevanței și accesibilității lor în condițiile din Republica Moldova (RM). Datele despre disponibilitatea medicamentelor în RM au fost preluate de pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale [11].

Textul final a inclus sinteza recomandărilor, cu crearea algoritmului de diagnostic și tratament al ticurilor adecvat pentru RM.

## Rezultate

### Prelucrarea informației

În baza de date PubMed au fost identificate ghidul canadian, german și ghidul european de management al SGT și a ticurilor. Ghidul european constă din 4 părți publicate aparte, dintre care prima include prezentarea SGT și abordarea lui diagnostică, iar celelalte 3 părți se referă la tratamentul ticurilor (comportamental, medicamentos, neurochirurgical). Ghidul canadian al SGT, publicat în 2012, constă din 2 părți: tratamentul non-farmacologic și tratamentul farmacologic al ticurilor. Ghidul german din 2012 descrie pe scurt particularitățile clinice și diagnostice ale ticurilor, precum și oportunitățile terapeutice non-farmacologice și farmacologice existente la momentul publicării.

Au fost găsite 819 de articole publicate între anii 2011-2015, care corespundeau criteriilor căutării. După analiza titlurilor, 129 de articole au fost calificate drept probabil relevante pentru tema lucrării date, textul al 113 dintre ele fiind posibil de accesat integral. În bibliografia finală a articolului dat au fost incluse doar cele mai relevante surse dintre aceste 113, în număr de 53. În unele cazuri (de exemplu, în scopul definirii exacte a unor termeni referitori la SGT, precizării

## Material and methods

Initially, the search by the key words „*Tourette guidelines*” and „*tic disorder guidelines*” was performed through the publications until March 2015 in the online database PubMed (*US National Library of Medicine, National Institute of Health*) [10]. After the examination of the titles, the papers representing official guidelines for the diagnosis and treatment of the tic disorder and GTS were selected.

Afterwards, the search by the key words „*Tourette diagnosis*”, „*Tourette treatment*”, „*tic diagnosis*” or „*tic treatment*” was performed in the PubMed database through the publications between 2011 – March 2015. The option „*humans*” was active in the search settings to exclude preclinical studies. The inferior timeline limit was adjusted to the time of publication of the European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders [1], a critical evaluation of the valorous sources published until 2011. These guidelines were created by a large international group of specialists in GTS.

To clarify some notions and facts, additional sources of information were consulted. The diagnostic and therapeutic recommendations were assessed from the point of view of their relevance and accessibility in the Republic of Moldova (RM). The disponibility of the drugs in RM was checked on the site of the Medicines Agency and Medical Devices of RM [11].

The final text includes a synthesis of recommendations with an algorithm of diagnosis and treatment of tics adapted for RM.

## Results

### Processing of the information

In the PubMed database, Canadian, German, and European guidelines for GTS and tics were identified. The European guidelines consist of 4 parts published separately, one of which includes the presentation and diagnostic approach to the GTS, and the remaining 3 parts describe the treatment of tics (the behavioural, pharmacotherapeutic, and neurosurgical approach). The Canadian guidelines for GTS, which were published in 2012, consist of 2 parts: the non-pharmacological treatment and the pharmacological treatment of tics. The German guidelines, which appeared in 2012, shortly describe the clinical and diagnostical particularities of tics, as well as the therapeutic non-pharmacological and pharmacological opportunities, which were present at the moment of publication.

From the total number of articles published between 2011 – 2015, 819 articles corresponded to the search criteria. After the analysis of the titles, 129 articles were qualified as likely relevant for the topic of the present work. The complete text of 113 articles could be accessed.

The final bibliography of the articles includes only the 53 most relevant sources. In some cases (e.g., to define notions referring to GTS, to clarify statistical data, and therapeutic methods or characteristics of some medications), additional literature (including publications before 2011) or internet sites were consulted.

datelor statistice, metodelor terapeutice sau caracteristicilor unor medicamente), a fost necesar de consultat literatura adăugătoare (inclusiv și cea publicată anterior de 2011) sau informația de pe site-uri internet.

### Diagnosticul ticurilor

Metoda principală de diagnosticare a ticurilor este observația clinică a simptomelor. În cazul prezentării tipice, este posibil de a diagnostica ticurile fără investigații suplimentare.

Diagnosticul ticurilor se bazează pe criteriile Manualului Diagnostic și Statistic, ediția a 5-a (DSM-5) [12], care prevede:

- *Sindromul Gilles de la Tourette*: (1) combinarea multiplelor ticuri motorii cu cel puțin un tic fonon (vocal), ce au fost prezente în aceeași perioadă de timp, dar nu numai decât concomitent (în același moment); (2) ticurile survin de mai multe ori pe zi (de obicei, în salve), practic în fiecare zi sau intermitent, timp de mai mult de un an; (3) debutul afecțiunii înainte de vârsta de 18 ani; (4) ticurile nu sunt cauzate direct de o altă afecțiune medicală (de ex., boala Huntington sau encefalita virală) sau utilizarea unor substanțe (de ex., stimulenți).
- *Tulburarea persistentă de ticuri motorii sau vocale (ticuri cronice, motorii sau vocale)*: (1) ticuri unice sau multiple motorii sau vocale/fonice, dar nu ambele tipuri la aceeași persoană; (2) ticurile survin de mai multe ori pe zi (de obicei, în salve), practic în fiecare zi sau intermitent, timp de o perioadă de mai mult de un an; (3) debutul afecțiunii înainte de vârsta de 18 ani; (4) ticurile nu sunt cauzate direct de o altă afecțiune medicală (de ex., boala Huntington sau encefalita virală) sau utilizarea unor substanțe (de ex., stimulenți); (5) ticurile nu se includ în criteriile pentru sindromul Tourette.
- *Tulburarea provizorie de tipul ticurilor (ticuri tranzitorii)*: (1) ticurile unice sau multiple motorii sau vocale; (2) frecvența ticurilor poate să se mărească sau să scadă, dar ele vor fi prezente pe o perioadă totală nu mai mult de 12 luni; (3) debutul afecțiunii înainte de vârsta de 18 ani; (4) ticurile nu sunt cauzate direct de o altă afecțiune medicală (de ex., boala Huntington sau encefalita virală) sau de utilizarea unor substanțe (de ex., stimulenți); (5) ticurile nu se includ în criteriile pentru sindromul Tourette sau în cele pentru ticuri cronice.
- *Tulburarea nespecificată de tipul ticurilor (ticuri nespecificate)*: ticurile, ce nu se includ în celelalte grupuri de ticuri (de ex., ticuri ce au apărut după 18 ani, ce persistă mai puțin de 4 săptămâni etc.).
- *Alte ticuri specificate*: se referă la ticuri secundare, cu precizarea cauzei.

Ticurile în clasificatorul DSM-5 sunt incluse în secția „Tulburări de dezvoltare neurală” (l. engl. *Neurodevelopmental Disorders*), categoria „Tulburări motorii” (l. engl. *Motor Disorders*).

De asemenea, există criterii de diagnostic ale tulburării de ticuri și GTS în Clasificarea Internațională a Maladiilor, ediția a 10-a (CIM-10) (l. engl. *International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> edition – ICD-10*), care sunt similare celor din DSM-5.

Astfel, diagnosticul ticurilor se bazează pe:

### Diagnosing tics

The main diagnostic option is the clinical observation of tics. The typical presentation does not need any supplementary investigation.

The diagnosis of tics is based on the criteria of Diagnostic and Statistical Manual, 5th Edition [12] that specifies:

- *Gilles de la Tourette syndrome*: (1) Both multiple motor and at least one vocal tics have been present during illness, although not necessarily concurrently; (2) The tics may wax and wane in frequency but have persisted for more than 1 year since the first tic onset; (3) The onset is before the age of 18; (4) The disturbance is not attributable to the effects of a substance (e.g., cocaine) or another medical condition (e.g., Huntington's disease, post viral encephalitis).
- *Persistent (Chronic) Motor or Vocal Tic Disorder*: (1) Single or multiple motor or vocal tics have been present during illness, but not both motor and vocal; (2) The tics may wax and wane in frequency but have persisted for more than 1 year since the first tic onset; (3) The onset is before the age of 18; (4) The disturbance is not attributable to the effects of a substance (e.g., cocaine) or another medical condition (e.g., Huntington's disease, post viral encephalitis); (5) Criteria have never been met for GTS.
- *Provisional Tic Disorder*: (1) Single or multiple motor and/or vocal tics; (2) The tics have been present for less than 1 year since the first tic onset; (3) The onset is before the age of 18; (4) The disturbance is not attributable to the physiological effects of a substance (e.g., cocaine) or another medical condition (e.g., Huntington's disease, post viral encephalitis); (5) Criteria have never been met for GTS or persistent (chronic) motor or vocal tic disorder.
- *Non-Specified Tic Disorder*: The tics those are not included in other groups of tics (e.g., the ones that appeared after the age of 18, the ones persisting for less than 4 weeks etc.).
- *Other Specified Tics*: refers to the secondary tics with the specific cause.

The tics in DSM-5 are included in the section „Neurodevelopmental Disorders”, category „Motor Disorders”.

There are also criteria of diagnosis defined by the International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> edition (ICD-10) that are similar to those of DSM-5.

Therefore, the diagnosis of tics is based on:

#### 1. Anamnesis:

Anamnesis is indispensable for the tics' diagnosis because it allows establishing their specific particularities. It is important to collect anamnesis referring not only to the tics, but also to their common comorbidities (ADHD, OCD, and impulse-control disorder) and to ask about the clinical signs of a neurological disorder with secondary tics. The antenatal and hereditary (familial) anamnesis in children is indispensable for the differential diagnosis.

### 1. Culegerea anamnesticalui:

Anamnesticalul permite stabilirea caracteristicilor specifice ale ticurilor, indispensabile pentru diagnosticul lor. Este extrem de importantă și culegerea detaliată a anamnesticalui ce se referă la simptomatologia ticurilor și a comorbidităților frecvente (THDA, TOC, tulburare de control al impulsurilor), precizarea absenței/prezenței altor simptome neurologice sau cauzelor ticurilor secundare. Pentru diagnosticul diferențial al ticurilor la copii este necesar de precizat istoricul antenatal și cel heredocolateral (familiar).

În timpul discuției cu pacientul se precizează numai de cât [1, 12]:

- Caracteristicile ticurilor (ce fel de ticuri are pacientul, unde sunt localizate, cât de frecvente și cât de puternice sunt);
- Vârsta de debut a simptomatologiei (cel mai frecvent ticurile primare apar între al 5-lea și al 8-lea an de viață), circumstanțele apariției;
- Evoluția ticurilor – exacerbări diurne, diminuarea semnificativă sau absența în timpul somnului, fluctuații în intensitate uneori până la dispariția totală pe un anumit timp (ore, zile, chiar luni), dispariția unor pattern-uri de ticuri și apariția altor;
- Posibilitatea de a suprima voluntar ticurile pe un anumit timp (poate să nu fie posibilă la copiii mici) și apariția senzației neplăcute de presiune internă în timpul supresiunii ticurilor;
- Anamneza heredo-colaterală: deși transmiterea ticurilor este non-mendeliană, iar etiogeneza lor include combinarea factorilor genetici cu cei ai mediului ambiant, membrii de familie ai pacienților deseori pot prezenta ticuri, THDA sau TOC.
- Consecințele fizice ale ticurilor (durere, leziuni etc.) și impactul psihosocial (asupra relațiilor sociale, învățământului, lucrului, somnului ș.a.);
- Evaluarea situației psihosociale intrafamiliale, stării financiare, prezenței conflictelor interpersonale din cauza ticurilor;
- Prezența comorbidităților frecvente ale ticurilor: TOC (obsesii, ritualuri), THDA (tulburare de atenție, hiperactivitate), depresiei, anxietății, tulburării de control al impulsurilor;
- Prezența altor semne clinice patologice (inclusiv neurologice), prezența altor maladii;
- Tratamentul actual și cel administrat în trecut, dozele și eficiența tratamentului.

Diagnosticul de SGT poate fi susținut de scorul așa-numitului Indice de Confidență de Diagnoză al SGT (l. engl. *Diagnostic Confidence Index*) [13].

### 2. Examinarea fizică:

Examinarea fizică contribuie la stabilirea diagnosticului corect. Ea include examenul general al pacientului (depistarea semnelor altor maladii somatice, dismorfismului ce ar putea sugera un sindrom genetic) și examenul neurologic complet, cu căutarea altor simptome patologice, care ar sugera originea secundară a ticurilor. Se apreciază fenotipul ticurilor, se

Therefore, during the discussion, a patient should be asked about [1, 12]:

- Tics' particularities (which tics the patient has, where they are localized, how frequent and how strong they are);
- Onset age (tics usually begin between the 5th and 8th years of life), circumstances of the first manifestation;
- Evolution of tics – diurnal fluctuations, decrease or absence during the sleep, long-time fluctuations with possible vanishing for hours, days or even months, changes in the tics' pattern;
- Short-time voluntary suppression of tics (not always possible in little children) and the particular unpleasant feeling of an internal tension during the suppression;
- Heredocolateral anamnesis: although the transmission is non-mendelian, and tics are due to the combination of the genetic and ambient factors, the relatives of the patients can also exhibit tics, ADHD or OCD.
- Physical consequences of tics (pain, lesion etc.) and the psychosocial impact (on the social relations, learning, work, and sleep);
- Evaluation of the psychosocial intra familial situation, financial state, interpersonal conflicts caused by tics;
- Presence of the comorbidities: OCD (obsessions and rituals), ADHD (attention disorder and hyperactivity), depression, anxiety, and impulse-control disorder;
- Other pathological signs (including the neurological ones) and other diseases in the anamnesis;
- Treatment anamnesis, doses and efficiency of the medication.

The diagnosis of GTS can be supported by the so-called Diagnostic Confidence Index [13].

### 2. Physical examination:

The physical examination contributes to the right diagnosis. The general examination of the patient (symptoms of other somatic disorders or of a dysmorphism indicating a genetic syndrome) and the exhaustive neurological examination (detection of some secondary causes of tics) should be performed. The tics' phenotype, their suggestibility (they increase when somebody talks to the patient about them), and the voluntary suppressibility for a short time are assessed. During the medical consultation, patients can consciously or unconsciously suppress their tics. In such a case, parents or relatives of the patient are asked to film the tics at home.

### 3. Paraclinical examination:

At the moment, there is no paraclinical examination indispensable for the diagnosis of the typically manifested primary tics [1, 13]. The paraclinical exams are useful only if tics are atypical, e.g. the first-time appearance of tics after the age of 18, the presence of the symptoms suggesting another disease, the antecedent of a cranial traumatism etc.

If the symptomatology suggests a metabolic (e.g. Wilson disease) or an autoimmune (e.g. Sydenham chorea) condition, a blood analysis is performed (blood count, creatinase and

testează sugestibilitatea lor (ticurile se intensifică atunci când pacientului i se amintește de ele) și suprimabilitatea voluntară pe un anumit timp. Deseori, în timpul consultației medicale pacienții își suprimă conștient sau inconștient ticurile. În astfel de cazuri, pentru a vedea fenotipul mișcărilor, poate fi util de rugat părinții sau rudele pacienților să filmeze ticurile survenite acasă.

### 3. Examenul paraclinic:

La moment, nu există niciun examen paraclinic obligator pentru diagnosticul ticurilor primare cu manifestare tipică [1, 13]. Examenul paraclinic sunt utile doar în cazul manifestării neobișnuite, precum ar fi debutul ticurilor la o vârstă mai mare de 18 ani, prezența semnelor clinice sugestive pentru altă maladie, apariția ticurilor după un traumatism cerebral etc.

În cazul simptomaticii sugestive pentru o maladie metabolică (de ex., maladia Wilson) sau imună (de ex., coreea Sydenham ș.a.), se indică analiza generală și biochimică a sângelui (formula sanguină, nivelul creatinkinazei, ceruloplasminei, glicemiei), se determină titrul antistreptolizinei, prezența anticorpilor antifosfolipidici, iar la necesitate, și a anticorpilor anti-neuronali [1, 13, 15]. Dacă simptomele adiționale lasă de suspectat o maladie metabolică, inflamatorie sau neurodegenerativă, poate fi utilă și puncția lombară sau analiza urinei.

Simptomatologia clinică proprie mai mult epilepsiei, decât ticurilor (accese convulsive sau mioclonice, absențe etc.) reprezintă indicația pentru efectuarea electroencefalografiei. Pentru diagnosticul ticurilor tipice, care nu sunt acompaniate de alte simptome, electroencefalografia este inutilă [1]. Rareori poate fi utilă electromiografia, însă, de obicei, diferențierea ticurilor și a mioclonusului poate fi ușor efectuată pe baza observației clinice.

Rezonanța magnetică cerebrală, de asemenea, se indică în cazul suspectării clinice a unei leziuni cerebrale de origine traumatică, infecțioasă, autoimună, metabolică, neurodegenerativă. În cazul ticurilor primare, imagistica cerebrală utilizată în clinică nu demonstrează modificări structurale [1, 15]. Analiza genetică este efectuată doar în scopuri științifice. La moment, nu au fost depistate modificări genetice comune unei populații largi de pacienți cu ticuri.

Testarea neuropsihică poate detecta THDA, TOC sau depresie comorbide. În cazul suspectării afecțiunii comorbide din spectrul autistic, se recomandă ca pacientul să fie evaluat de către un specialist în acest domeniu. Tulburarea de ticuri și SGT necomplicate prin alte maladii nu se manifestă prin tulburare de dezvoltare mentală sau fizică. În cazul depistării unui handicap mental și/sau fizic, este necesar de căutat altă cauză a acestora.

Precum a fost menționat, examenul paraclinic sunt utile doar în cazuri particulare, când manifestarea clinică a ticurilor este atipică sau asociată cu alte semne patologice. Utilizarea nejustificată și excesivă a diferitelor metode paraclinice nu aduce contribuții pentru diagnosticul și tratamentul ticurilor și a SGT.

### Diagnosticul diferențial al ticurilor primare

Diagnosticul diferențial al ticurilor este un proces complex, care necesită cunoașterea suficientă a manifestărilor clinice a maladiilor neurologice cu manifestări similare ticurilor. În ma-

ceruloplasmin level, glucosemia), the antistreptolysin titer is assessed, and the presence of the antiphospholipidic or antineuronal antibodies is tested [1, 13, 15]. If the additional symptoms suggest a metabolic, inflammatory or neurodegenerative disease, the urinalysis or cerebrospinal fluid analysis is administered or recommended.

If the clinical presentation suggests more of an epileptic condition (convulsive or myoclonic seizures, absences etc.), the electroencephalography should be performed. For the diagnosis of typical tics without any additional symptoms, the electroencephalography is useless [1]. In some rare cases, the electromyography could help to differentiate tics and myoclonus, although these two entities usually have different clinical appearance.

The magnetic resonance imaging scan is ordered in case of suspicion of traumatic, infectious, metabolic, or neurodegenerative brain lesion. There are no specific structural changes on the magnetic resonance imaging scan of a patient with primary tics [1, 15].

The genetic analysis is performed only for the scientific purpose. No genetic changes common for a large population of patients with tics have been detected yet.

The neuropsychological testing could discover the comorbid ADHD, OCD, or depression. If there is a suspicion of a coexistent autistic spectrum disorder, the patient should be evaluated by a specialist in this domain. The uncomplicated tic disorder and GTS do not induce any mental or physical abnormality. If there is a mental and/or physical handicap, another explanation of its origin should be searched.

As it has been already mentioned, the paraclinical examinations are useful only in some particular cases when the clinical manifestation of the tics is atypical or there are other pathological signs. The unjustified and excessive use of different paraclinical methods does not contribute to the diagnosis and treatment of the tic disorder and GTS.

### Differential diagnosis of the primary tics

The differential diagnosis of tics is a complex process that requires sufficient knowledge of the clinical manifestation of the neurological diseases similar to tics. In the majority of cases, the anamnesis and clinical examination can be sufficient for the right diagnosis of tics. It is important to take into account the individual variability and intensity of tics in GTS.

Primary tics and GTS should be differentiated from [1, 4, 16-19]:

1. *Primary tics associated with the major psychiatric comorbidities*, such as autistic spectrum disorders, mental retardation, major ADHD, major OCD etc. If the comorbidities have a severe evolution while tics are mild, the treatment should be oriented against the symptoms most affecting the patient's quality of life. As an example, in a patient with major ADHD and extreme mild tics (e.g. blinking), only ADHD should be treated, even if the stimulant medications could somehow increase the tics.

### 2. *Secondary tics that could be:*

- Caused by drugs and other substances, e.g. amphetami-

oritatea cazurilor diferențierea este posibilă deja la nivelul anamnezei și a examinării clinice. Este important de ținut cont de variabilitatea individuală a ticurilor și a intensității lor în SGT.

Ticurile și SGT primare se diferențiază de [1, 4, 16-19]:

1. *Ticuri primare asociate cu comorbidități neurologice sau neuropsihiatrice majore*, așa ca: afecțiunile spectrului autistic, retardul mental, THDA majoră, TOC majoră etc. În cazul prezenței comorbidităților foarte pronunțate, asociate cu ticuri ușoare, tratamentul trebuie să fie orientat asupra simptomaticeii ce diminuează calitatea vieții pacientului. De exemplu, în cazul pacientului cu THDA extrem de pronunțată și ticuri ușoare, precum clipitul, se va trata tulburarea de atenție, chiar dacă medicamentele stimulante ar putea agrava puțin ticurile.

2. *Ticuri secundare, care pot fi:*

- Induse de medicamente și alte substanțe: amfetamine sau alți stimulenți ai sistemului nervos central, inhibitorii serotoninerfici, cocaina, levodopa, carbamazepina, fenitoina, fenobarbitalul, lamotrigina, cafeina și alte substanțe blocante ale receptorilor dopaminergici (tourettism și ticuri tardive);
- Induse de maladii ereditare: neuroacantocitoza, scleroza tuberoasă, maladia Wilson, neuroferritinopatii, sindromul Lesch-Nyhan (tulburarea metabolismului purinic), fenilcetonuria ș.a. Ticurile nu sunt manifestarea unică a acestor maladii, fiind prezente și alte semne clinice;
- Induse de maladii infecțioase și autoimune: coreea Sydenham, afecțiuni pediatrice neuropsihiatrice autoimune asociate cu infecția streptococică (PANDAS), sindromul antifosfolipidic, encefalita virală, neurosifilis, boala Lyme. Sunt prezente și alte semne de infecție, inflamație, disfuncție a sistemului nervos central;
- Ticuri asociate cu maladii cromozomiale: sindromul cromozomului X fragil, sindromul Down, sindromul Klinefelter, cariotipul XYY, trisomia X, trisomia parțială 16, sindromul Beckwith-Wiedemann etc. Pacienții, de obicei, prezintă dismorfism somatic și alte semne caracteristice sindroamelor date;
- Ticuri cauzate de traumatism cerebral sau, rareori, cel periferic (de ex., ticuri după traumatismul umărului);
- Ticuri induse de alte afecțiuni: accident vasculo-cerebral cu lezarea circuitului fronto-subcortical, encefalopatia hipoxică-ischemică etc.

3. *Simpomatică asemănătoare cu ticurile, care însă nu reprezintă ticuri:* stereotipii, deprinderi, manierisme, rituale, coreea, balism, mioclonus, distonia, tremur, accese epileptice (mai ales cele mioclonice), akatizia, hiperekplexia, sinkinezii, compulsii, sindromul picioarelor neliniștite, mișcările din cadrul maladiilor psihiatrice, mișcări psihogene.

Ticurile nu au cauză psihogenă și trebuie să fie diferențiate de mișcări din cadrul tulburării somatoforme, care necesită o abordare terapeutică diferită. Poate fi dificil de diferențiat compulsii din TOC de ticuri, mai ales dacă ele vor fi comorbide. În Tabelul 1 se prezintă unele criterii, conform cărora, compulsii pot fi diferențiate de ticuri.

Algoritmul abordării diagnostice a ticurilor este prezentat în Figura 1.

nes or other central nervous system stimulants, serotonin reuptake inhibitors, cocaine, levodopa, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, lamotrigine, caffeine and other dopamine receptor blockers (tourettism and tardive tics);

- Caused by hereditary diseases, e.g. neuroacanthocytosis, tuberous sclerosis, Wilson's disease, neuroferritinopathies, Lesch-Nyhan syndrome (purine metabolism disorder), phenylcetonuria etc. Tics are not the only manifestation of these diseases, and usually there are other pathologic manifestations;
- Caused by infectious or autoimmune diseases, e.g. Sydenham's chorea, paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS), antiphospholipidic syndrome, viral encephalitis, neurosyphilis, and Lyme's disease. Other infectious, inflammatory and central nervous system's dysfunction signs are usually present;
- Tics associated with chromosomal syndromes, e.g. fragile X syndrome, Down's syndrome, Klinefelter's syndrome, XYY karyotype, X trisomy, partial trisomy 16, Beckwith-Wiedemann syndrome etc. A somatic dysmorphism and other specific symptoms are usually observed;
- Tics caused by brain traumatism or even by peripheral traumatism (e.g. tics after shoulder injury);
- Other causes of tics: vascular stroke with lesion in the fronto-subcortical circuit, hypoxico-ischaemic encephalopathy etc.

3. *Other movement disorders similar with tics:* stereotypies, habits, mannerisms, rituals, chorea, ballism, myoclonus, dystonia, tremor, seizures (especially the myoclonic ones), akathisia, hyperekplexia, synkinesias, compulsions, restless legs syndrome, psychiatric disorders with pathological movements, and psychogenic movement disorders.

Tics are not psychogenic and should be differentiated from the pathological movements in somatoform disorders that should be treated differently. It could be difficult to differentiate tics from compulsions in OCD, especially if they are comorbid. In Table 1 some differential criteria of tics and compulsions are presented.

The diagnostic algorithm of tics is described in Figure 1.

### **Treatment of tics**

#### *Selection of patients that need treatment*

Only a small part of patients with tics seek the medical advice, and only some of those patients really need to be treated. The existent GTS medication does not provide a total cure but just temporarily suppresses tics during the treatment. These drugs also have significant or major adverse effects.

The modern scientific studies proved that tics have neural origin and represent a variant of the normal cerebral maturation. About 20% of all children have transient tics that will disappear spontaneously [6]. Other children have not disturbing mild chronic tics that do not affect their social life. The evolution of tic disorder and GTS is fluctuating, and there could be



**Tabelul 1.** Diferențe și similitudini dintre ticuri și compulsii în cadrul TOC\*.

Ticuri	Compulsii din TOC
<i>Diferențe</i>	
Efectuate fără vre-un scop anume	Acțiuni direcționate, cu un scop anumit (de ex.: „Dacă nu bat de trei ori în palme – nu îmi va merge”)
Acompaniate de senzația internă de necesitate de a efectua ticul (l. engl., <i>urge</i> )	Acompaniate de gânduri persistente
Deseori nu sunt asociate cu anxietate	Majoritatea sunt asociate cu anxietate
Semivoluntare sau involuntare	Voluntare
Vârsta tipică de debut: 6-8 ani	Vârsta tipică de debut mai mare de 8 ani
Evoluție natural fluctuantă	Absența fluctuațiilor evoluționale semnificative
<i>Similitudini</i>	
Suprimabile (pe timp scurt)	Suprimabile (pe timp lung)
Diminuează în timpul concentrației	Diminuează în timpul concentrației
Se majorează la emoții	Se majorează la emoții

Notă: \*- tabelul este adaptat după Ghidul European al sindromului Tourette și tulburării de ticuri, partea I [1].

### Tratamentul ticurilor

#### Selectarea pacienților cu ticuri care necesită tratament

Din toți pacienții cu ticuri doar o minoritate se adresează la medic și doar o parte din aceste persoane într-adevăr necesită tratament medical. Medicamentele utilizate în tratamentul SGT nu asigură „însănătoșirea totală”, ci doar suprimă ticurile pe durata administrării lor. Aceste medicamente, de regulă, au efecte adverse importante.

Datorită studiilor științifice moderne a fost demonstrată nu numai originea neurală a ticurilor, ci a fost stabilit și faptul, că în marea majoritate a cazurilor, ticurile reprezintă o variantă fiziologică a maturizării cerebrale. Aproximativ 20% dintre copii au ticuri tranzitorii, care dispar spontan [6]. Alții pot prezenta ticuri cronice ușoare, care nu-i deranjează și nu afectează încadrarea socială a acestor persoane. Cu atât mai mult, evoluția naturală fluctuantă a tulburării de ticuri și a SGT deseori asigură prezența perioadelor libere de ticuri, cu durată de săptămâni sau chiar luni. Spre vârsta de 18-20 de ani la 90% din persoane ticurile diminuează semnificativ sau dispar total, deși nu este posibil de a prezice, la care pacienți ticurile totuși vor persista [1].

Reieșind din cele enumerate mai sus, un moment decisiv al managementului terapeutic al ticurilor este luarea deciziei în mod individual, dacă pacientul dat trebuie tratat sau nu [20, 21]. Ticurile recent apărute (săptămâni sau luni), în majoritatea cazurilor, vor dispărea spontan și nu necesită nici un tratament. Același fapt se referă și la ticurile cronice. Drept indici, că ticurile ar trebui să fie tratate, pot servi următoarele acuze din partea pacientului [3]:

- Ticurile sunt foarte puternice și provoacă durere musculară, neuropatică sau chiar leziuni ale pielii (ticuri de tip

**Table 1.** Differences and similarities between tics and compulsions in OCD\*.

Tics	Compulsions in OCD
<i>Differences</i>	
Purposeless	Goal-oriented actions with a purpose (e.g.: „If I do not clap my hands three times, I will not be lucky today”)
Accompanied by an urge to tic	Accompanied by obsessive thoughts
Usually are not associated with anxiety	Usually are associated with anxiety
Semi voluntary or involuntary	Voluntary
Typical onset age of 6-8	Typical onset age of more than 8
Fluctuant natural evolution	No significant fluctuations in evolution
<i>Similarities</i>	
Suppressible for a short time	Suppressible for a short time
Decrease if attention is focused on other things	Decrease if attention is focused on other things
Increased by emotions	Increased by emotions

Note: \*- the table is adapted from the Clinical European Guidelines for Tourette syndrome and tic disorders, part I [1].

weeks and even months free of tics. At the age of 18-20, tics decrease or vanish in 90% of patients, although it is not possible to individually predict their evolution [1].

Therefore, a decisive moment of the therapeutical management of tics is the individual decision of whether to treat them or not [20, 21]. Tics with a recent onset usually disappear in some weeks or months and do not need any treatment. In the majority of cases, the chronic tics will too spontaneously disappear after some years. However, under the following conditions, tics should be treated [3]:

- Tics are violent and cause muscular or neuropathic pain or even skin lesions (e.g. biting tics), muscular lesions, articular luxations, or bone fractures.
- Tics cause social problems, for example, isolation and stigmatizing. As parents frequently tend to supraestimate the impact of tics, as well as the adolescent patients, it is important to evaluate the real influence of the tics and comorbidities on the social life of the patient.
- Tics induce the major negative psychoemotional reactions such as reactive depression, phobias, anxiety, low self-esteem etc. In this case, a psychological support and treatment should be also offered.
- Tics interfere with the functional abilities of the patient. For example, the academic performance could decrease if a patient is all the time busy with the tics' suppression. Sometimes the motor or vocal tics could affect the efficient communication with other people.

#### Management of patients needing no treatment

The parents' wish alone to treat their child with tics should not serve as an indication to start the treatment if tics are mild

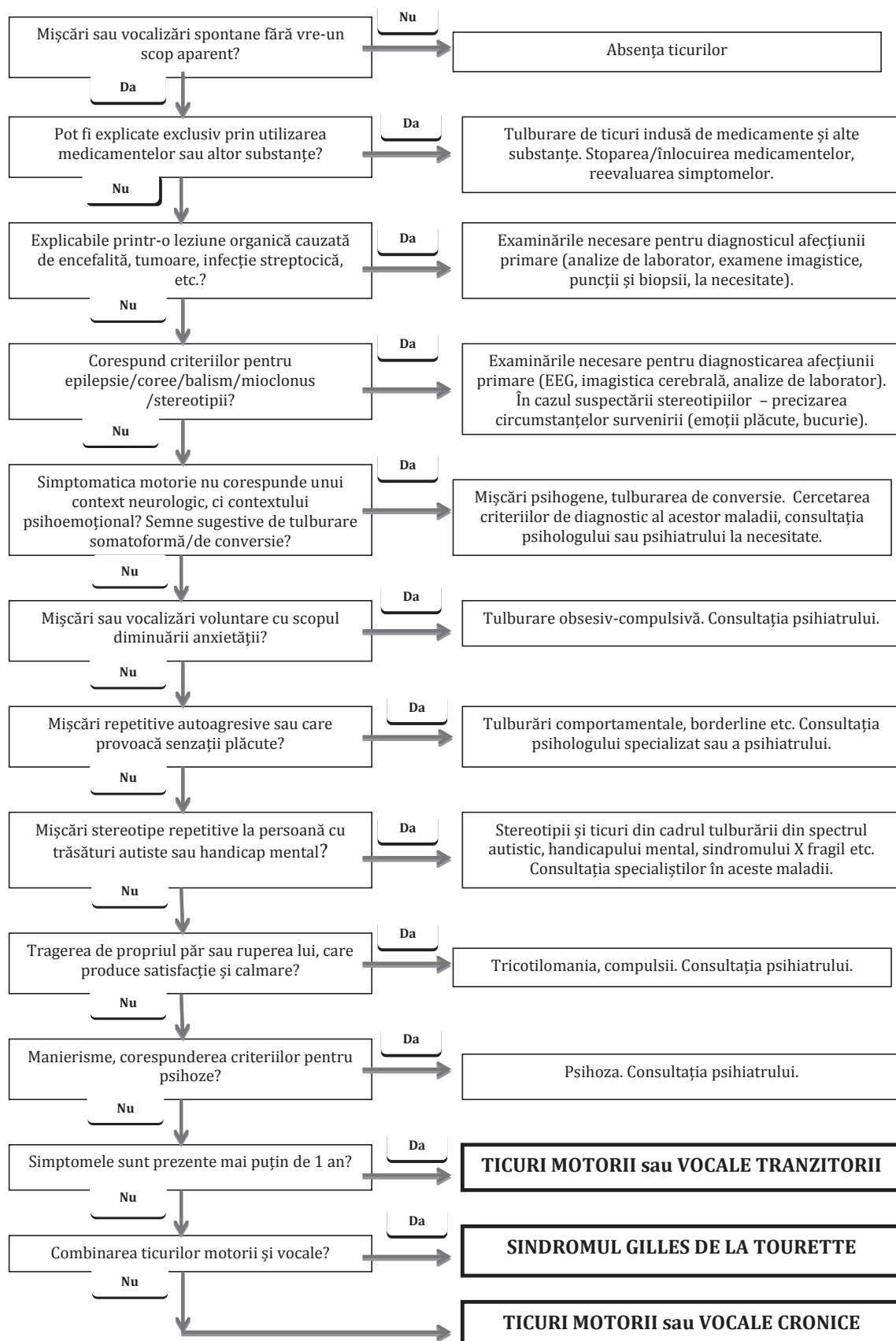


Fig. 1 Arborele decizional al diagnosticului diferențial al ticurilor (adaptat după Ghidul European al sindromului Tourette și tulburării de ticuri [1]).

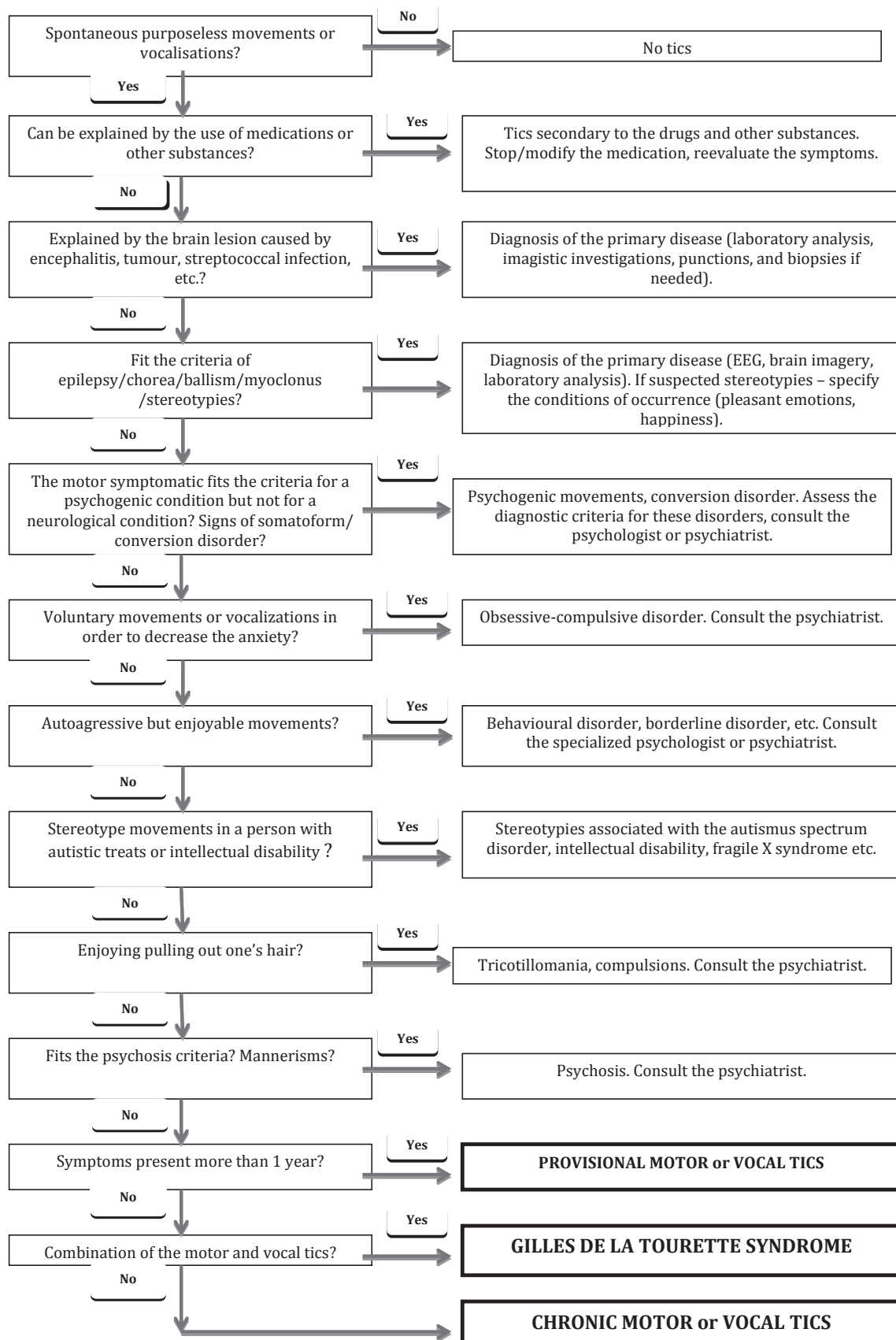


Fig. 1 Decisional algorithm for the differential diagnosis of tics (adapted from the Clinical European Guidelines for Tourette syndrome and tic disorders [1]).

„mușcătură”), leziuni musculare, luxații articulare, fracturi osoase.

- Ticurile cauzează probleme sociale pentru pacient, precum izolarea socială, stigmatizarea. Deoarece deseori părinții supraapreciază impactul social al ticurilor, la fel ca și adolescenții, este important de a evalua influența reală a ticurilor și/sau a comorbidităților existente asupra vieții sociale a pacientului.
- Ticurile provoacă pacientului reacții psihoemoționale negative majore, cum ar fi depresia reactivă, fobii, anxietate, autoapreciere joasă etc. În acest caz poate fi necesar și ajutorul psihologului.
- Ticurile interferează cu abilitățile funcționale ale pacientului. De exemplu, poate scădea performanța academică din cauză atenției concentrate asupra supresiunii ticurilor, dar nu asupra procesului de studiu. Unele ticuri motorii și vocale pot altera comunicarea eficientă cu alte persoane.

#### *Managementul pacienților cu ticuri care nu necesită tratament*

Este important de ținut cont de faptul, că dorința neapărată a părinților de a-și trata copilul de ticuri nu reprezintă o indicație pentru inițierea tratamentului, în cazul dacă ticurile sunt ușoare și nu au un impact semnificativ nici asupra stării psihoemoționale și celei fizice, nici asupra integrării sociale a copilului. În acest caz este necesar de explicat părinților copilului cu ticuri, că efectele adverse posibile ale medicamentelor depășesc beneficiile aduse de suprimarea ticurilor la copilul dat. În același mod se informează și pacienții adulți, care au ticuri ușoare. La astfel de persoane se preferă strategia de supraveghere și psihoeducație, cu oferirea suportului psihologic la necesitate – așa-numită strategia „observă și așteaptă” (l. engl. *watch and wait*) [22, 23].

Psihoeducația include [22-24]:

- Informarea pacientului sau părinților pacientului în mod clar și simplu despre particularitățile clinice și etiopatogenetice ale ticurilor. Este important de subliniat faptul, că ticurile nu sunt cauzate de o maladie malignă, nu sunt o afecțiune rară și, de fapt, deseori reprezintă doar o variantă a normei;
- Informarea despre evoluția fluctuantă și particularităților de vârstă ale ticurilor. Se enumeră factorii care pot agrava sau diminua intensitatea și frecvența ticurilor. În mod particular se accentuează probabilitatea înaltă a dispariției ticurilor spre vârsta adultă;
- Prezentarea comorbidităților tipice ticurilor;
- Explicarea necesității informării personalului de la instituțiile preșcolare sau școlare (dacă pacientul este un copil), colegilor de lucru, rudelor. Deseori prezentarea informației adecvate și clare despre natura ticurilor ameliorează relațiile sociale.

Unele persoane cu ticuri ușoare pot avea comorbidități severe (TADH sau TOC majore, tulburare de control al impulsurilor, depresie etc.) care necesită un tratament specific acestor afecțiuni. De asemenea, din cauza fluctuării semnificative în timp a intensității, frecvenței și a tipurilor de ticuri, pot sur-

and do not affect the psychoemotional and physic state and the social integration of the child. In such a case, parents should be informed about the side effects of the tics' medication that overweigh the benefits for this patient. In the same way, adult patients with mild tics should also be informed. These people should be supervised and psychoeducated, and a psychological support should be offered if needed. In other words, for the mild non-disturbing tics, the so-called „watch and wait” approach is preferred [22, 23].

The psychoeducation includes [22-24]:

- Information of the patient or the parents about the clinical and etiopathogenical particularities of tics in a clear and simple way. It is important to specify that tics are not a malignant disease and not a rare disorder, and represent a variation of normal development;
- Information about the fluctuant (waxing and waning) evolution and age-related particularities of the tics. The factors that could positively or negatively influence the tics' intensity and frequency should be specified. The high probability that tics will disappear after the age of 18 should be accentuated;
- Description of the typical comorbidities of tics;
- Explanation of the importance of informing the pre-school or school staff (for children with tics), the coworkers and relatives. An adequate and clear information about the tics' nature frequently ameliorates the social relationships.

Some people with mild tics could have severe comorbidities (major ADHD or OCD, impulse control disorder, depression etc.), that need a specific treatment. As tics fluctuate in time, there could be periods when they increase and need a short-term treatment until the next „remission” when tics calm down again.

#### *Management of patients needing treatment: non-pharmacologic non-surgical methods*

The already described psychoeducation is a key-element in the management of any patients with tics. The recent studies proved that paying attention to the tics contributes to their exacerbation, and on the contrary, tics decrease when ignored. Therefore, some experts consider that a person with tics and his or her ambulance should ignore tics, while paying attention to them and the voluntary suppression of tics decrease the probability that they will disappear [25].

At the same time, there are many behavioural methods based on voluntary suppression of tics. They proved to be efficient in some patients. The disadvantage of behavioural treatment is the need of the permanent concentration on the tics' suppression, which is difficult for a person leading an active everyday life. Additionally, the majority of patients feel a specific unpleasant sensation during the tics' suppression, similar to a pressure, internal tension, or itching – the so-called *urge*. Sometimes this feeling is insufferable. There are also some people with tics who have no premonitory sensation and, thus, are not eligible for the behavioural treatment. Patients

veni perioade când ele se agravează, necesitând un tratament pe timp scurt, până ce nu survine perioada de „remisie”, când ticurile la pacienții cu SGT iarăși diminuează.

*Managementul pacienților cu ticuri ce necesită tratament: metode non-farmacologice non-chirurgicale*

Psihoeducația, descrisă mai sus, este elementul-cheie în managementul oricăror pacienți cu ticuri. În plus, studiile recente au demonstrat că, concentrarea asupra ticurilor provoacă exacerbarea acestora, iar sustragerea atenției le diminuează. De aceea, unii experți sunt de opinie, că persoana cu ticuri și, mai ales, cei din ambianța ei ar trebui să încerce să ignoreze ticurile și să nu le suprimе voluntar, deoarece aceasta doar majorează frecvența lor și diminuează șansele de dispariție în viitor [25].

În același timp, deja există multe metode comportamentale, care vizează întărirea supresiunii voluntare a ticurilor. Deși raționalitatea lor este controversată, aceste metode sunt eficiente la unii pacienți. Punctul slab al tratamentului comportamental este necesitatea concentrării permanente asupra supresiunii ticurilor, ceea ce e dificil pentru o persoană cu viață cotidiană activă. În plus, majoritatea pacienților cu ticuri percep în timpul supresiunii o senzație neplăcută particulară, asemănătoare cu presiune, tensiune internă, usturime – așa-numită „necesitate” de a efectua ticul (l. engl. *urge*). Uneori această senzație poate fi insuportabilă. Există și unele persoane cu ticuri care nu au nici o senzație premonitoare și, astfel, ei nu sunt eligibili pentru tratamentul comportamental. Terapiile comportamentale sunt mai eficiente la persoanele cu ticuri ușoare unice, mai ales – la adulți sau copii mai mari.

Mai frecvent sunt practicate următoarele metode de intervenție comportamentală [13, 23, 26-31]:

- Terapia de inversare a deprinderii (l. engl. *Habit Reversal Therapy*) – pacientul este antrenat de a observa momentul apariției ticului și a activa mușchii antagoniști, printr-o mișcare competitivă, stopând ticul;
- Expunerea și prevenirea răspunsului (l. engl. *Exposure and Response Prevention*) – pacientul este învățat să-și suprimе ticul, îndurând senzațiile neplăcute și străduindu-se să se obișnuiască cu ele.

Este indispensabil, ca psihologul care conduce terapia comportamentală să fie special antrenat în lucrul cu pacienții cu ticuri. Tehnicile de psihanaliză sau metodele utilizate în tratamentul mișcărilor psihogene și a tulburărilor de conversie nu se recomandă pentru SGT sau tulburarea de ticuri, deoarece cauza ticurilor este una neurologică. În același timp, suportul psihologic poate fi util în cazul depresiei, stresului, autoaprecierii joase, conflictelor intrafamiliale din cauza ticurilor.

Metodele de relaxare care reduc stresul diminuează excitabilitatea structurilor nervoase, sunt conectate cu sursa neuronală a ticurilor. Aceste metode acționează benefic asupra intensității și frecvenței ticurilor. Sportul și, îndeosebi, înotul au un efect pozitiv asupra ticurilor. Stresul, anxietatea, insuficiența somnului, consumarea substanțelor excitante (de ex., cafea și ceai tare) amplifică ticurile.

with few mild tics could especially benefit from such kind of therapies.

The most practicable are the two behavioural methods [13, 23, 26-31]:

- The *Habit Reversal Therapy* – the patient is trained to observe the moment when a tic appears and to activate the antagonist muscles in order to stop the tic with a competitive movement;
- The *Exposure and Response Prevention* – the patient is trained to suppress the tic trying to get used to the unpleasant sensations.

The behavioural therapy must be performed by a psychotherapist specially trained for this. The psychoanalysis or other methods used for the treatment of psychogenic movement disorders and conversion disorders are not recommended for GTS and tic disorders, because tics have a neural origin. At the same time, a psychological support could be used to cope with depression, stress, low self-esteem, and intrafamilial conflicts caused by tics.

The anti-stress relaxation methods decrease the excitability of the neural structures connected with the neuronal source of tics. These methods have a beneficial effect against the intensity and frequency of tics. Sport activities, especially swimming, have a positive effect on tics. Stress, anxiety, insufficient sleep, and stimulants consumption (e.g. strong coffee and tea) increase tics.

*Management of patients needing treatment: pharmacotherapy*

The etiopathogenic mechanism of tics is not known yet. Thence, GTS and tic disorders are treated with the drugs acting on different neuromediator systems (e.g. dopaminergic, serotonergic, noradrenergic, glutamatergic, GABA-ergic, cholinergic, and opioid systems). During the evaluation of the efficiency of the drug therapy, the natural fluctuant evolution of the tics should be considered. If the period of the spontaneous remission or, vice versa, the intensification of tics, occasionally coincides with the use of medication, it could lead to false conclusions about its efficiency.

The treatment should be started with low doses that will be gradually increased until the desired effect is obtained. A total elimination of tics is not always the ultimate goal, or it might not be possible. The necessary doses of medications are usually much lower than the doses of the same drugs for other diseases. After some months of the efficient treatment the doses could be progressively decreased even until the discontinuation of the drug. It is important to take into account the fact that the existent medications do not cure but only suppress tics while administered [22, 31-36].

In the tics' treatment, the *post-synaptic dopaminergic D2 receptors' blockers* have already been used that and are efficient in about 70% of cases [37]. This group of medications includes *neuroleptics* both typical (haloperidol, pimozide) and atypical (olanzapine, quetiapine, risperidone, ziprasidone, and aripiprazol). Although the neuroleptics are the

**Tablelul 2.** Medicamentele recomandate în ghidurile internaționale pentru tratamentul ticurilor cronice și SGT\*.

Medicamentul	Indicația	Doza inițială (mg/zi)	Doze terapeutice (mg/zi)	Reacții adverse frecvente	Examinări paraclinice necesare la inițierea și menținerea tratamentului
<b>Agoniști alfa-adrenergici</b>					
<i>Clonidina</i>	TADH <sup>†</sup> /SGT <sup>‡</sup>	0,05 patch – 0,1	0,1-0,4 (în 1-4 prize) patch – 0,1-0,3	Hipotensiune ortostatică, sedare, somnolență, xerostomie, cefalee	TA <sup>  </sup> , ECG <sup>¶</sup>
Guanfacina		0,5-1,0	1,0-4,0 (în 1-2 prize)		
<b>Neuroleptici atipici</b>					
Aripiprazol	SGT	2,5	2,5-3,0	Sedare, akatizie, SE <sup>**</sup> , cefalee, majorarea apetitului (mai puțin decât alte neuroleptice), hipotensiune ortostatică	Formula sangvină, TA, ECG, masa corporală, transaminazele, glicemia
<i>Olanzapina</i>	SGT/TOC <sup>§</sup>	2,5-5,0	2,5-20,0 (în 1 priză)	Sedare, creșterea apetitului, acatizie	
<i>Quetiapina</i>	SGT	25-50	100-600 (în 2 prize)	Sedare, majorarea apetitului, agitație, hipotensiune ortostatică, rareori – SE	Formula sangvină, TA, ECG, masa corporală, electroliții, transaminazele, prolactina, profilul lipidic, glicemia
<i>Risperidona</i>	SGT/TOC	0,25	0,25-6,0 (în 2 prize)	Sedare, majorarea apetitului, hipotensiune ortostatică, depresie și disforie, rareori – SE	
<b>Benzamide</b>					
<i>Sulpirid</i>	SGT/TOC	50-100 (2 mg/kg)	2-10 mg/kg (în 2-3 prize)	Sedare, disomnie, creștere ponderală, hiperprolactinemie cu amenoree și galactoree	Formula sangvină, ECG, masa corporală, transaminazele, prolactina, electroliții
Tiaprid	SGT	50-100 (2 mg/kg)	2-10 mg/kg (în 2-3 prize)		

Notă: \* – adaptat după Ghidul European al sindromului Tourette și tulburării de ticuri, partea II [22]. Cu *italic* sunt marcate medicamentele aprobate în Republica Moldova. Neurolepticele tipice nu sunt incluse, din cauza existenței multiplelor medicamente cu efecte adverse mai slabe și/sau mai rare.

Abrevieri: <sup>†</sup> – tulburare de hiperactivitate și deficit de atenție; <sup>‡</sup> – sindromul Gilles de la Tourette; <sup>§</sup> – tulburare obsesiv-compulsivă; <sup>||</sup> – tensiune arterială; <sup>¶</sup> – electrocardiografie; <sup>\*\*</sup> – simptomatică extrapiramidală.

#### *Managementul pacienților cu ticuri ce necesită tratament: metode medicamentoase*

La moment, nu se cunoaște mecanismul etiopatogenic precis al ticurilor, de aceea, în tratamentul SGT și a tulburării de ticuri se utilizează medicamentele ce acționează asupra diferitor sisteme de neuromediatorii (dopaminergic, serotoninergic, noradrenergic, glutamatergic, GABA-ergic, colinergic, opioid etc.). Evaluând eficiența terapiei medicamentoase, este important de a lua în considerație evoluția spontană fluctuantă a ticurilor. Dacă perioada de remisiuni spontană sau, invers, de intensificare a ticurilor întâmplător coincide cu administrarea medicamentului, aceasta poate induce concluzii false despre eficiența acestuia.

Inițierea tratamentului se face cu doze mici, care se măsoară treptat fiecare săptămână, până la obținerea efectului dorit. De obicei, nu se vizează eliminarea totală a ticurilor, care nici nu este întotdeauna posibilă, ci diminuarea lor. Dozele medicamentelor utilizate pentru tratamentul tulburării de ticuri și SGT deseori sunt cu mult mai slabe, decât în cazul altor maladii, tratate cu aceleași substanțe. După o anumită perioadă de tratament eficient (câteva luni) se încearcă de a diminua doza medicamentului utilizat sau de a-l stopa treptat. Este necesar să se țină cont de faptul, că medicamentele existente doar suprimă ticurile pe perioada administrării tratamentului [22, 31-36].

Timp de 40 de ani în terapia ticurilor se utilizează *blocanții receptorilor dopaminergici* post-sinaptici D2, ele fiind efi-

most widely used and very efficient anti-tics drugs, they can cause severe side-effects (extrapyramidal symptoms, hyperprolactinemia, and abnormality of the cardiac repolarization) [22, 31, 40-42]. At the same time, although the reasons have not been identified, the neuroleptic-induced tardive dyskinesia is rare in GTS patients [43]. Atypical neuroleptics are primarily recommended for the treatment of tic disorder and GTS because they have less side-effects than typical neuroleptics [22, 31-42].

In the Republic of Moldova the following neuroleptics are accessible of all atypical neuroleptics recommended for the treatment of tics: olanzapine, quetiapine, and risperidone [11]. Out of these, risperidone is the most efficient. The way of administration and the dosage of these drugs are presented in Table 2.

The atypical neuroleptic aripiprazol is largely used in the worldwide practice; it has a good effect on tics in patients older than 6 years and less side-effects than other neuroleptics. This drug is not available in the RM. Aripiprazol should be started in very small doses (1.25-2.5 mg/day) and increased by 1.25-2.5 mg every week or by 5 mg every 2 weeks until the desired effect (the lower intensity and frequency of tics) is observed. The usual maintenance doses are 3-5 mg/day, in case of severe tics they could be progressively increased until 10-15 mg/day. Aripiprazol has a good effect on tics, which could be seen in 70% of cases [31, 44-46].

**Table 2.** Medication recommended in international guidelines for the Gilles de la Tourette syndrome and tic disorder\*.

Drug	Indication	Loading dose (mg/day)	Therapeutical dose (mg/day)	Frequent side effects	Paraclinical examinations at the start of the treatment and its maintenance
<b>Alpha-adrenergic agonists</b>					
<i>Clonidine</i>	ADHD <sup>†</sup> /GTS <sup>‡</sup>	0.05 or 0.1 patch	0.1-0.4 (divided in 1-4 doses) patch – 0.1-0.3	Orthostatic hypotension, sedation, somnolence, xerostomia, headache	BP <sup>  </sup> , ECG <sup>¶</sup>
Guanfacine		0.5-1.0	1.0-4.0 (in 1-2 doses)		
<b>Atypical neuroleptics</b>					
Aripiprazole	GTS	2.5	2.5-3.0	Sedation, akathisia, ES <sup>**</sup> , headache, increased appetite (less than other neuroleptics), orthostatic hypotension	Blood count, BP, ECG, weight, transaminases, blood glucose
<i>Olanzapine</i>	GTS/OCD <sup>§</sup>	2.5-5.0	2.5-20.0 (once a day)	Sedation, increase in appetite, akathisia	
<i>Quetiapine</i>	GTS	25-50	100-600 (in 2 doses)	Sedation, increase in appetite, agitation, orthostatic hypotension, rarely – ES	Blood count, BP, ECG, weight, electrolytes, transaminases, prolactin, lipid profile, blood glucose
<i>Risperidone</i>	GTS/OCD	0.25	0.25-6.0 (in 2 doses)	Sedation, increase in appetite, orthostatic hypotension, depression and dysphoria, rarely – ES	
<b>Benzamides</b>					
<i>Sulpiride</i>	GTS/OCD		2-10 mg/kg (in 2-3 doses)	Sedation, dyssomnia, increased weight, hyperprolactinemia with amenorrhea and galactorrhoea	Blood count, ECG, weight, transaminases, prolactin, electrolytes
Tiapride	GTS		2-10 mg/kg (in 2-3 doses)		

Note: \* – adapted from the Clinical European Guidelines for Tourette syndrome and tic disorders, part II [22]. The drugs approved in the Republic of Moldova are marked in *italic*. The typical neuroleptics are not included, because nowadays there are other medications with milder or lesser side-effects.

Abbreviations: <sup>†</sup> – attention deficit hyperactivity disorder; <sup>‡</sup> – Gilles de la Tourette syndrome; <sup>§</sup> – obsessive-compulsive disorder; <sup>||</sup> – blood pressure; <sup>¶</sup> – electrocardiography; <sup>\*\*</sup> – extrapyramidal symptomatic.

ciente în aproximativ 70% de cazuri [37]. Din grupul acestor medicamente fac parte *neurolepticele*, atât tipice (haloperidol, pimozid), cât și atipice (olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprazidona, aripiprazol). Deși neurolepticele reprezintă cea mai pe larg utilizată și foarte eficientă clasă de medicamente pentru tratamentul ticurilor, ele posedă efecte adverse severe (simptomatică extrapiramidală, hiperprolactinemie, alterarea repolarizării cardiace) [22, 31, 40-42]. În același timp, din motive încă neclare, diskinezia tardivă indusă de neuroleptice este rar întâlnită la pacienții cu SGT [43]. Deoarece neurolepticele atipice au mai puține efecte secundare decât cele tipice, ele sunt prioritar recomandate pentru tratamentul tulburării cronice de ticuri și a SGT [22, 31-42].

În Republica Moldova, sunt disponibile următoarele neuroleptice atipice din cele recomandate pentru tratamentul ticurilor: olanzapina, quetiapina și risperidona [11]. Cea mai bine cunoscută este eficiența risperidonei în terapia ticurilor. Modul administrării și dozele acestor medicamente sunt prezentate în Tabelul 2.

Neurolepticul atipic aripiprazol este pe larg utilizat în practica mondială, având un efect bun asupra ticurilor la adulți și copii mai mari de 6 ani, cu mai puține efecte adverse comparativ cu alte neuroleptice. Acest medicament nu este disponibil în RM. Tratamentul cu aripiprazol se inițiază cu doze mici (1,25-2,5 mg/zi), ele fiind majorate cu 1,25-2,5 mg fiecare săptămână sau cu 5 mg fiecare 2 săptămâni, până la diminuarea ticurilor (de obicei, sunt necesare doze de 3-5 mg/zi, iar în cazul ticurilor

The *alpha-adrenergic agonist* such as clonidine and guanfacine have less side effects and yet less efficacy. Only clonidine is available in the RM [11]. There are no large-scale studies investigating the role of clonidine in the tics' treatment, but the small trials concluded that it has a better effect on tics in patients with a comorbid ADHD and has a positive influence on the ADHD symptomatic [39, 47-51]. This drug is used in doses of 0.0025-0.0055 mg/kg/day in tablets or as a patch 0.1-0.3 mg/day (the patch is not disponibile in the RM). Usually it is started with 0.05 mg/day, preferably taken before sleep. The dose is gradually increased. The maximal maintenance dose is of 0.3-0.4 mg/day divided in 2-3 doses [20, 22, 31, 51]. Side effects of clonidine are presented in table 2.

*Benzamides* (tiapride, sulpiride, and amisulpride) represent another group of drugs used for the tics' therapy, acting on the D2 dopaminergic receptors of the ventral striatum and limbic system, as well as on the 5HT3 and 5HT4 serotonin receptors [22, 31, 41, 52]. There are no large-scale studies on amisulpride. Sulpiride has proven effective against tics in 59% of studies [51]. This drug is accessible in the RM. The particularities of the sulpiride administration are presented in Table 2.

*Benzodiazepines*, GABA-ergic modulators, have a long history of usage in GTS. Although they are efficient in the tics' treatment (more efficient than clonidine since the positive result is present in about 71% of cases [53]), their use is limited by the development of dependency in some weeks and,

extrem de severe fiind admisibil doze de 10-15 mg/zi). Efectul aripiprazolului asupra ticurilor este destul de pronunțat și se remarcă în aproximativ 70% de cazuri [31, 44-46].

Din medicamentele cu mai puține efecte adverse, însă cu efectul mai slab, fac parte *agoniștii alfa-adrenergici*: clonidina și guanfacina. În RM este disponibilă numai clonidina [11]. La moment, lipsesc trialuri largi ce ar investiga efectul clonidinei asupra ticurilor, însă studiile mici au ajuns la concluzia că ea diminuează semnificativ ticurile, mai ales, la pacienții cu TADH [39, 47-51]. Acest medicament se administrează în doze de 0,0025-0,0055 mg/kg/zi în pastile, sau sub formă de patch 0,1-0,3 mg/zi (patch-ul nu este disponibil în RM). De obicei, se începe cu 0,05 mg/zi, de preferat înainte de culcare, iar ulterior, doza se majorează treptat și se trece la administrare de 2-3 ori/zi. Doza maximală este de 0,3-0,4 mg/zi [20, 22, 31, 51]. Efectele adverse ale clonidinei sunt descrise în Tabelul 2.

*Benzamidele* (tiaprid, sulpirid, amisulprid) reprezintă un alt grup de medicamente utilizate în terapia ticurilor, acționând asupra receptorilor dopaminergici D2 din striatumul ventral și sistemul limbic, și asupra receptorilor serotoninergici 5HT3 și 5HT4 [22, 31, 41, 52]. Efectul amisulpridului a fost descris doar în prezentări de cazuri unice, lipsind studiile de scară largă. Sulpiridul a fost demonstrat a fi eficient contra ticurilor în 59% de cazuri [51]. Acest medicament este disponibil în RM. Particularitățile administrării sulpiridului sunt prezentate în Tabelul 2.

*Benzodiazepinele*, modulatori GABA-ergici, au o lungă istorie de utilizare în SGT. Deși ele sunt efective în tratamentul ticurilor (mai efective decât clonidina, rezultatul pozitiv fiind observat în aproximativ 71% de cazuri [53]), administrarea lor este limitată de dezvoltarea rapidă (peste câteva săptămâni) a dependenței și, în special, a toleranței, devenind necesare doze tot mai mari și o administrare tot mai frecventă [54]. Efectele adverse, de asemenea, sunt destul de importante (sedarea, somnolența, tulburările de memorie de scurtă durată și de concentrare, confuzie, ataxie, reacții paradoxale de insomnie, anxietate). Reacțiile de sevraj sunt pronunțate: anxietate, insomnie, fobii, reacții psihotice, tremor, cefalee, diskinezii etc., de aceea este interzisă stoparea bruscă a medicamentului. Din benzodiazepine face parte clonazepamul (cu doze inițiale de 0,125-0,5 mg/zi și cele de susținere de până la 6 mg/zi). El este, uneori, administrat pentru un tratament de scurtă durată (zile-săptămâni) în timpul perioadelor de agravare a ticurilor [55].

*Tetrabenazina*, inhibitorul transportorului vezicular de tip 2 al monoaminelor, vizează stocurile presinaptice ale dopaminei și serotoninei și blochează receptorii dopaminergici postsinaptici. Tetrabenazina nu este disponibilă în RM. Ea este pe larg utilizată în lume pentru tratamentul ticurilor, fiind medicamentul de primă intenție în Statele Unite ale Americii [22, 31, 40, 56]. Eficiența tetrabenazinei asupra ticurilor a fost prezentată diferit în diverse studii, oscilând de la 33% la 94% [57].

Rareori se indică *injecții de toxină botulinică*, fiind o opțiune terapeutică locală contra ticurilor, mecanismul de acțiune fiind explicat prin chemodenervare focală, cu influență asupra componentului sensorial [61]. Eficiența toxinei botulinice este variabilă. De obicei, ea se utilizează pentru tratamentul ticurilor unice simple motorii, mai ales, la nivelul gâtului și a feții,

particularly, tolerance (progressively higher doses administered with an increasing frequency are needed) [54]. Benzodiazepines also have other major side effects, e.g. sedation, somnolence, short-memory disturbance, concentration disorder, confusion, ataxia, paradoxal insomnia, and anxiety). The withdrawal can lead to important reactions such as anxiety, insomnia, phobias, psychotic reactions, tremor, headaches, dyskinesias etc., therefore, the treatment discontinuation should be gradual. One of benzodiazepines used for the tics' therapy is clonazepam (the initial dose of 0.125-0.5 mg/day and maintenance dose until 6 mg/day). It could sometimes be used as short-term acute treatment (days-weeks) in case of violent tics [55].

*Tetrabenazine*, a vesicular monoamine transporter type 2 inhibitor, depletes the presynaptic stock of dopamine and serotonin and blocks the postsynaptic dopamine receptors. Tetrabenazine is not available in the RM. It is largely used worldwide for the tics' therapy, being the first intention drug in the United States of America [22, 31, 40, 56]. The beneficial action of tetrabenazine on tics was proved in many studies ranging between 33% and 94% [57].

The *injections of botulinum toxin* could be a local therapeutic option against tics. Their action is explained by a focal denervation that has an influence on the sensory component of the tics-related brain circuits [61]. The efficacy of the botulinum toxin is variable. It could be used for the treatment of simple motor tics, especially in the face and neck area, the dosage being of 2500-3000 U [31]. The side effects include hypophonia, ptosis, and temporary loss of muscular force.

For *other medications* (cannabinoids [59], ecopipam, topiramate, nicotine, fluphenazine, etc.) there are either no sufficient clinical studies to establish their effect on tics, or the severe adverse effects limit their use in GTS [60, 61]. There are no large scale studies confirming the efficacy of the valproic acid on tics, and the side effects after the long-term therapy with this drug (teratogenicity, endocrine hormonal side effects, and hepatotoxicity) limit its use, especially in women of childbearing age and in children. Thus, valproate is no longer recommended for the tics' treatment [62].

The coexistence of comorbidities implies an adjuvant treatment of ADHD (e.g., clonidine and methylphenidate) [63] or OCD (e.g., sertraline, fluoxetine, and fluvoxamine) [64] in regular doses.

The European guidelines for GTS and other tic disorders recommend initiating pharmacotherapy with risperidone as the first line medication, and clonidine – as the second line medication, followed by aripiprazol [22]. The data of the multiple studies conducted after the publication of these guidelines confirm the high efficacy and good tolerability of aripiprazol, and this drug is nowadays widely used for the treatment of tics [21, 44-46, 65].

*Management of patients needing treatment: surgical methods*

GTS is considered refractory to treatment if there is no response to 3 different drugs including neuroleptics of both



dozele utilizate fiind de 2500-3000 U [31]. Efectele adverse includ hipofonia, ptoza, slăbiciunea musculară temporară.

În cazul *altor medicamente* (cannabinoizi [59], ecopipam, topiramate, nicotina, flufenazina etc.) fie nu există studii clinice suficiente pentru a stabili efectul lor asupra ticurilor, fie efectele secundare grave limitează semnificativ administrarea lor în SGT [60, 61]. Nu există studii de scară largă ce ar confirma efectul acidului valproic asupra ticurilor, iar efectele adverse ce apar la administrarea de lungă durată a acestui medicament (efectul teratogen, efectele hormonale endocrine, hepatotoxicitate) îi limitează prescrierea, mai ales la femeile de vârstă aptă de reproducere și la copii. Astfel, la moment, valproatul nu este recomandat pentru tratamentul ticurilor [62].

Existența comorbidităților implică tratamentul adăugător indicat pentru TADH (de ex., clonidina, metilfenidat) [63], TOC (de ex., sertralina, fluoxetina, fluvoxamina) [64] în doze uzuale.

Ghidul european al sindromului Gilles de la Tourette și tulburării de ticuri recomandă în cazul inițierii terapiei medicamentoase risperidona ca tratament de primă alegere, clonidina – drept unul de a doua linie, urmând aripiprazolul [22]. Datele multiplelor studii, realizate după publicarea ghidului dat, sugerează o eficiență înaltă și tolerabilitate bună a aripiprazolului, acesta fiind prescris tot mai frecvent pentru tratamentul ticurilor [21, 44-46, 65].

#### *Managementul pacienților cu ticuri care necesită tratament: metode neurochirurgicale*

SGT este numit refractar la tratament, în cazul eșecului a trei medicamente diferite, inclusiv neuroleptice de ambele tipuri – tipice și atipice (însă nu „sau tipice, sau atipice”), cu dozaje adecvate, administrate pe o perioadă suficientă de timp, fără vre-o ameliorare semnificativă a ticurilor sau cu apariția efectelor adverse severe, care impun întreruperea tratamentului [66-69]. Dacă este posibil, în acest caz se încearcă tratamentul comportamental (cel puțin 12 sesiuni). Drept o opțiune terapeutică acestor pacienți li se poate propune stimularea cerebrală profundă (l. engl. *Deep Brain Stimulation*, DBS) [20, 23, 66-70]. Din cauza complicațiilor majore posibile [71-73], această metodă este limitată la ticuri severe. Selecția candidaților pentru DBS se efectuează după criteriile riguroase [67, 69, 70, 74]. DBS se efectuează la nivelul diferitor structuri ale striatumului (mai frecvent – *globus pallidus internus*) și talamusului. La momentul actual, în RM nu se efectuează tratamentul neurochirurgical al SGT.

#### *Alte metode de tratament al ticurilor*

Utilizarea acupuncturii, meditației, masajului, metodelor fizioterapeutice, fitoterapiei dau rezultate contradictorii și mecanismul acțiunii lor asupra ticurilor nu este clar la moment [22]. Ticurile diminuează în timpul relaxării (ascultarea muzicii, odihna) sau concentrării atenției asupra altor lucruri (de ex., în timpul jocurilor video), de aceea activitățile care relaxează pacientul sau îi consumă atenția, alese în mod individual, pot fi benefice. Din motive încă neclare, activitatea fizică și, mai ales, înotul, diminuează temporar ticurile.

Stimularea magnetică transcraniană [55, 75] este o metodă experimentală de tratament, rezultatele ei fiind variabile și deseori nereproductibile [23, 55, 74].

types – typical and atypical (but not “typical or atypical”), adequately dosed and administered for a sufficiently long period of time, without any significant amelioration of tics or with development of severe side effects imposing the discontinuation of the treatment [66-69]. If possible, at least 12 sessions of behavioural therapy should also be attempted. If nothing helps, deep brain stimulation could be offered as another therapeutic option (DBS) [20, 23, 66-70]. Because of the possibility of major complications [71-73], this method is limited to severe tics. The selection of the candidates for DBS is based on rigorous criteria [67, 69, 70, 74]. The DBS' targets are represented by different regions of striatum (e.g. *globus pallidus internus*) and thalamus. At the moment, the neurosurgical treatment of GTS is not available in the RM.

#### *Other methods of the tics' treatment*

Acupuncture, meditation, massage, phytotherapy, and physiotherapeutical methods give contradictory results, and the mechanism of their action on tics is not clear yet [22]. By relaxing (listening to the music and resting) or directing attention towards the other things (e.g. computer games), one could have less tics than usually, and this kind of activities could be beneficial if individually adjusted. The physical activity, especially swimming, decreases tics, but the etiopathology of this effect is not yet clear.

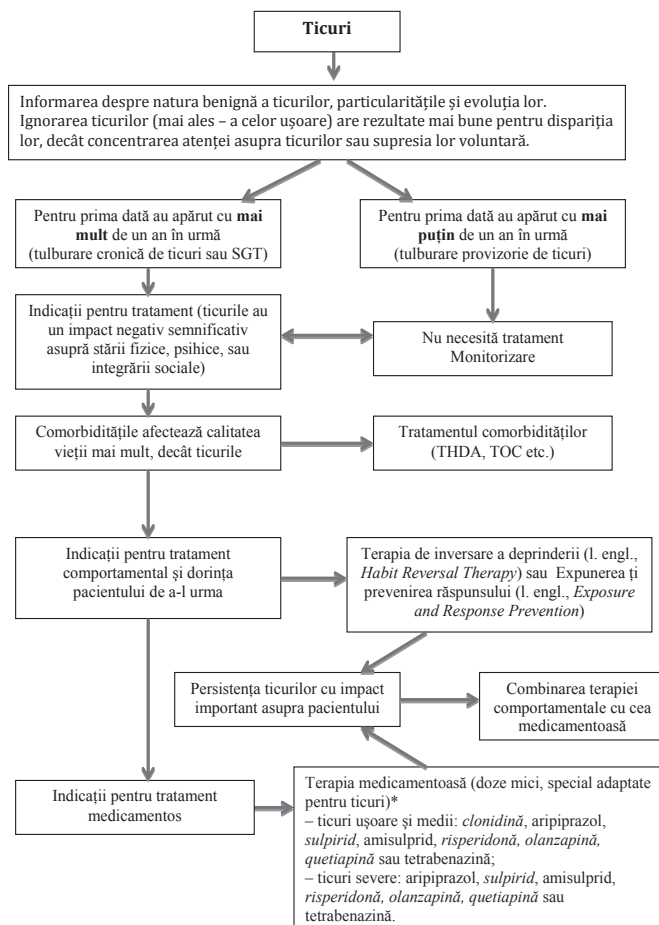
The transcranial magnetic stimulation [55, 75] represents an experimental treatment method the results of which are varied and not usually reproducible [23, 55, 74].

The algorithm of the therapeutical management of tics is presented in Figure 2.

#### **Discussion**

Tics represent the clinical manifestation of the neurodevelopmental disorder and belong to the spectrum of disorders including transient tics, chronic tics, GTS, ADHD, and OCD. The phenotype and intensity of tics may significantly vary from the barely observable and rare to the violent and frequent tics. The right diagnosis of tics is the key element of their successful therapeutic management. The diagnosis of tics usually requires nothing more than the detailed anamnesis and minutive physical examination of the patient. Only if there is an atypical presentation of tics and another disease is suspected, other investigations could be necessary for the purpose of differential diagnosis, e.g. laboratory analysis, brain imagery, electroencephalography etc. Secondary tics are accompanied by the clinical symptoms of the subjacent disease. Some tics can be confounded with the chorea, myoclonus, ballism, psychogenic movements etc., and vice-versa.

In childhood, tics frequently disappear spontaneously after several weeks or months, and do not need treatment. The chronic tics could persist for years and decrease at the age of 18-20. Only the tics negatively impacting the physical state of the child (cause pain or body lesions) or affecting the social life of the patients require treatment. Providing the psychological support and informing about the benign nature of tics and the probability of their spontaneous resolution could be



**Psihoterapia:** inutilă pentru tratamentul ticurilor, dar poate ameliora conflictele interpersonale (de ex., în familie) cauzate de ticuri. **Tehnicile de relaxare, masajul:** pot diminua intensitatea ticurilor; eficiență neclară, acțiune simptomatică. **Activitatea fizică, înotul:** efect benefic asupra ticurilor. **Ignorarea ticurilor:** favorizează diminuarea și dispariția lor. **Clonazepam:** risc înalt de dependență și toleranță, sevraj, efecte adverse importante; rareori, se utilizează pentru câteva zile pentru cuparea ticurilor violente. **Neurolepticele tipice** (ex., haloperidol): efecte adverse majore, pentru tratamentul ticurilor se preferă neuroleptice atipice. **Valproat:** efecte adverse importante, acțiune insuficientă asupra ticurilor. **Stimularea cerebrală profundă:** în cazul ticurilor refractare la tratament; criteriile de selecție stricte; nu este disponibilă, la moment, în Republica Moldova.

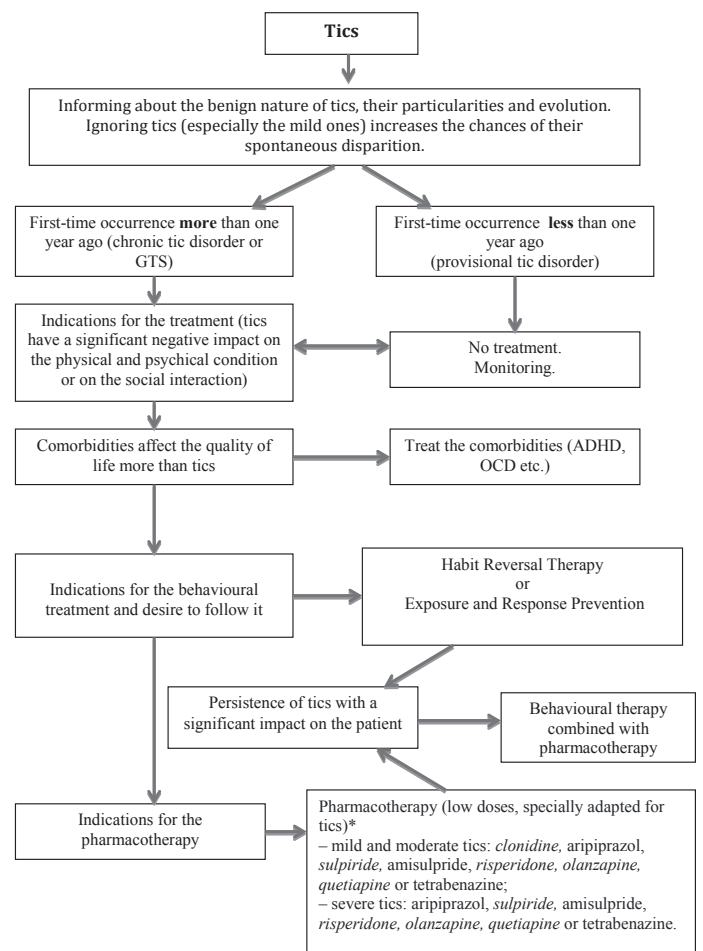
**Fig. 2** Algoritm de alegere a tratamentului ticurilor (adaptat după Ghidul European al sindromului Tourette și tulburării de ticuri [22]).

\* – cu italic sunt scrise medicamentele disponibile, la moment, în Republica Moldova. Abrevieri: SGT – sindromul Gilles de la Tourette; THDA – tulburare de hiperactivitate și deficit de atenție; TOC – tulburare obsesiv-compulsivă.

Algoritm de management terapeutic al ticurilor este prezentat în Figura 2.

### Discuții

Ticurile nervoase primare reprezintă manifestarea clinică a tulburării de maturizare a creierului și fac parte dintr-un spectru larg de afecțiuni, care includ ticuri tranzitorii, ticuri cronice, SGT, TADH și TOC. Fenotipul și intensitatea ticurilor variază semnificativ – de la cele abia observabile și rare la unele persoane afectate, până la cele violente și frecvente la altele. Diagnosticul corect al ticurilor este elementul-cheie al abordării lor terapeutice de succes. Diagnosticarea ticurilor,



**Psychotherapy:** not useful for the causal treatment of tics, could decrease interpersonal conflict (e.g. in the family) caused by tics. **Relaxation techniques, massage:** of unclear efficiency symptomatic effects, could decrease the intensity of tics. **Physical activity, swimming:** beneficial action on tics. **Ignoring tics:** promotes the decrease and disappearance of tics. **Clonazepam:** high risk of dependence and tolerance, withdrawal, important side effects; could sometimes be useful to abort the violent tics. **Typical neuroleptics** (e. g., haloperidol): major side effects, the atypical neuroleptics are preferred for the tics' treatment. **Valproate:** important side effects, insufficient influence on tics. **Deep brain stimulation:** limited to the tics refractory to the treatment, rigorous

**Fig. 2** Algorithm of selection of the tics' treatment (adapted from the Clinical European Guidelines for Tourette syndrome and tic disorders [22]).

\*Therapeutical options available in the Republic of Moldova are marked in italic. Abbreviations: GTS – Gilles de la Tourette syndrome; ADHD – attention deficit hyperactivity disorder; OCD – obsessive-compulsive disorder.

much more important than pharmacotherapy. Social problems could be decreased by providing explicit information the patient's relatives, colleagues, and friends about the origin and particularities of tics. A recent theory affirms that chances of convalescence are higher if the affected person and other people would try to ignore tics, which, nevertheless, could be difficult in case of severe tics.

GTS and tic disorders do not have any psychogenic cause. Therefore, the psychotherapy is not useful for treating tics. At the same time, the psychologist's help is needed to treat the accompanying depression, low self-esteem, and psychosocial problems.

în majoritatea cazurilor, necesită doar culegerea detaliată a anamnezei și examinarea fizică atentă, inclusiv, cea neurologică a pacientului. Doar în cazul prezentării atipice a ticurilor, fiind suspectată altă maladie, pentru diagnosticul diferențial se utilizează testele de laborator, imagistica cerebrală, electroencefalografia etc. Ticurile secundare, de obicei, sunt asociate cu altă simptomatologie neurologică. Unele ticuri pot fi confundate cu coree, mioclonus, balism, mișcărilor psihogene ș.a., precum și viceversa.

Majoritatea ticurilor la copii dispar spontan timp de câteva săptămâni sau luni, și nu necesită tratament. Alte ticuri, cronice, pot să persiste timp de ani de zile, diminuând spre vârsta de 18-20 de ani. Numai o parte din aceste ticuri, cu un impact important asupra stării fizice a pacientului (provoacă durere sau leziuni corporale) sau asupra încadrării lui sociale, necesită tratament. Suportul psihologic și explicarea naturii benigne a ticurilor și a posibilității rezoluției totale spontane, deseori pot fi cu mult mai importante, decât tratamentul medicamentos. Problemele sociale pot fi semnificativ diminuate prin informarea persoanelor din ambianța pacientului despre natura ticurilor și particularitățile acestora. O teorie recentă afirmă, că șansele de dispariție a ticurilor se majorează, dacă persoana afectată și cei din jurul ei încearcă să le ignore (ceea ce este mai ușor în cazul ticurilor slabe sau medii).

SGT și tulburarea de ticuri nu au cauze psihogene. De aceea, psihoterapia nu este utilă în tratamentul ticurilor. În același timp, poate fi necesară consultația psihologului dacă ticurile cauzează stări depresive, autoapreciere joasă, probleme psihosociale cu rudele și colegii.

Metodele comportamentale de tratament au eficiență variată la diferiți pacienți. Utilitatea lor este controversată: facilitarea supresiunii voluntare a ticurilor diminuează observabilitatea lor, însă, în același timp, concentrarea atenției asupra ticurilor le stimulează. Aceste metode necesită perseverență din partea pacientului și pot fi complicate pentru viața cotidiană.

Tratamentul medicamentos recomandat al ticurilor include antagoniști dopaminergici (mai ales, neuroleptici atipici, precum aripiprazol, quetiapina, risperidona), agoniști alfa-adrenergici (clonidina), benzamide (sulpirid, amisulprid), tetrabenazină. Nu toate aceste medicamente sunt disponibile în Republica Moldova. Clonazepam nu este medicamentul de primă intenție în tratamentul ticurilor, din cauza dezvoltării rapide a dependenței și toleranței. Totuși, acest medicament poate fi utilizat pe un timp scurt pentru cuparea intensificărilor spontane ale ticurilor violente. Acidul valproic nu se recomandă pentru terapia ticurilor, din cauza eficienței mai slabe comparativ cu medicamentele sus-enumerate și a efectelor secundare importante, în cazul administrării de durată, mai ales, asupra unui creier în maturizare (la copii), precum și a efectelor teratogene posibile (limitarea administrării la femei de vârsta reproductivă).

Metodele neurochirurgicale constau din stimularea cerebrală profundă a structurilor striatale sau talamusului. Ele se indică doar pacienților cu ticuri rezistente la tratamentul medicamentos aplicat, selecția indicațiilor fiind efectuată conform criteriilor riguroase. Stimularea cerebrală profundă la pacienți cu SGT nu este practică în RM.

The behavioural therapies have varied effectiveness in different patients. Their utility remains controversial. The facilitated voluntary suppression of tics decreases their observability but focusing attention on tics increases them. Behavioral methods need perseverance and could be difficult to practice in everyday life.

The pharmacological treatment of tics includes dopaminergic antagonists (especially the atypical neuroleptics, e.g. aripiprazol, quetiapine, and risperidone), alfa-adrenergic agonists (clonidine), benzamides (sulpiride and amisulpride), and tetrabenazine. Not all of these drugs are available in the Republic of Moldova. Clonazepam is not the first-intention medication for tics because of the rapid development of dependence and tolerance. However, it could be used as an acute treatment to terminate the spontaneous increase of violent tics during the natural tics' fluctuations. Valproic acid is less efficient than the aforementioned drugs and could cause drastic side effects, especially on the brain in development (in children), as well a possible teratogenicity (when used in women of childbearing age), if administered for a long period of time. It is no longer recommended for the tics' treatment.

The neurosurgical methods consist of the deep brain stimulation of the striatal structures and thalamus. They are indicated for severe tics resistant to all other treatments. Candidates are selected according to the rigorous criteria. The deep brain stimulation is not available in the RM.

Tics fluctuate spontaneously and could even disappear for weeks or months. Therefore, the treatment should be adapted to these fluctuations, and sometimes the dosage should be progressively decreased or the drug administration should even be terminated.

The studies exploring other medication methods (acupuncture, phytotherapy, massage, meditation etc.) give contradictory results, although rest and relaxation decrease tics. The physical activity and swimming have a positive influence on tics as well as taking the focus of attention off tics.

Patients with tic disorders or GTS could frequently, but not always, have specific psychiatric comorbidities, such as ADHD and OCD. Similarly to tics, these disorders are caused by the dysfunction of the cortico-striato-thalamo-cortical circuits. The treatment of these comorbidities could significantly ameliorate the quality of life of a patient.

## Conclusions

1) The recommendations referring to the diagnosis and treatment of tics were considerably modified to correspond to the results of the recent scientific studies. The diagnosis of tics should be based on the clinical observation and minacious anamnesis. Not all patients with primary provisional or chronic tics or GTS need to be treated, and only some of them need pharmacological treatment. The most used drugs against tics are clonidine, risperidone, sulpiride, and aripiprazol (the last is not available in the RM).

2) The adequate management of tics and their comorbidi-

Ticurile fluctuează în timp de sine stătător și uneori dispar pe săptămâni sau luni. De aceea, tratamentul lor trebuie să fie adaptat la aceste fluctuații, cu diminuarea progresivă lentă a dozelor, iar uneori – cu stoparea totală a medicamentului.

Rezultatele studiilor efectuate asupra altor metode de tratament (acupunctura, fitoterapia, masajul, meditația etc.) au dat rezultate contradictorii, deși în timpul oricărei relaxări și calmări, ticurile diminuează. Activitatea fizică și înotul au un efect bun asupra ticurilor, precum și activitățile ce concentrează atenția asupra altor lucruri.

Deseori, însă nu întotdeauna, pacienții cu tulburare de ticuri sau SGT, prezintă niște comorbidități psihiatrice specifice – THAD și OCD. Afecțiunile date, precum și ticurile, sunt cauzate de disfuncția circuitelor cortico-striato-talamo-corticale. Tratamentul acestor comorbidități poate ameliora semnificativ calitatea vieții pacienților cu ticuri.

### Concluzii

1) Ținând cont de rezultatele studiilor științifice recente, recomandările de diagnostic și tratament ale ticurilor au suferit modificări considerabile. Diagnosticul ticurilor se bazează pe observare clinică și anamneză minuțioasă. Nu toți pacienții cu ticuri primare (tulburare tranzitorie sau cronică de ticuri, SGT) au nevoie să fie tratați; doar unii necesită tratament medicamentos. Medicamentele cele mai frecvent utilizate și recomandate sunt: clonidina, risperidona, sulpiridul și aripiprazolul (ultimul nu este disponibil în RM).

2) Managementul adecvat al ticurilor și comorbidităților asociate reprezintă elementul-cheie în asigurarea pentru pacienți a unei calități mai bune a vieții și unei integrări maxime în societate.

### Declarația de conflict de interese

Valeria Sajin a beneficiat în anul 2013 de burse pentru cercetare în domeniul sindromului Gilles de la Tourette de la Societatea Europeană pentru Studiul Sindromului Tourette (l. engl. *European Society for the Study of Tourette Syndrome*) (COST Action BM0905) și de la Federația Europeană a Societăților de Neurologie (l. engl. *European Federation of Neurological Societies*).

Ion Moldovanu: nimic de declarat.

Stela Odobescu: nimic de declarat.

### Contribuția autorilor

VS a propus conceptul și designul manuscrisului, a efectuat selecția literaturii, a contribuit la elaborarea și redactarea textului manuscrisului. SO și IM au contribuit la elaborarea manuscrisului și redactarea lui. Manuscrisul final a fost citit și aprobat de către toți autorii.

ties assures a good quality of life of the patients and their optimal social integration.

### Declaration of conflicting interests

In 2013, Valeria Sajin received the scholarships for the research in Gilles de la Tourette syndrome's domain from the European Society for the Study of Tourette Syndrome (COST Action BM0905) and from the European Federation of Neurological Societies.

Ion Moldovanu: nothing to declare.

Stela Odobescu: nothing to declare.

### Authors' contribution

VS proposed the concept and design of the present manuscript, performed the selection of the literature and contributed to the drafting of the text. SO and IM contributed to the drafting and editing of the manuscript. The final manuscript was read and approved by all the authors.

## Referințe / references

1. Cath, D., Hedderly T, Ludolph A., Stern J, Murphy T, Hartmann A., Czernecki V, Robertson M., Martino D., Munchau A., Rizzo R., and ESSTS Guidelines Group. 2011. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part I: assessment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2011; 20 (4): 155-71 <http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21445723>
2. Centers for Disease, Control, and Prevention. Prevalence of Diagnosed Tourette Syndrome in Persons Aged 6-17 Years, United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2009; 58 (21): 581-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19498335>
3. Robertson M. The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome. Part 1: the epidemiological and prevalence studies. *J Psychosom Res*, 2008; 65 (5): 461-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18940377>
4. Scharf J, Miller L., Gauvin C., Alabiso J., Mathews C., Ben-Shlomo Y. Population prevalence of Tourette syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, 2015; 30 (2): 221-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25487709>
5. Jankovic, J., Kurlan R. Tourette syndrome: evolving concepts. *Mov Disord*, 2011; 26 (6): 1149-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21484868>
6. Scahill L., Specht M., Page C. The prevalence of tic disorders and clinical characteristics in children. *J Obsessive Compuls Relat Disord*, 2014; 3 (4): 394-400.
7. Coțofan N., Sajin V., Odobescu S., Moldovanu I. Prevalence estimates of tics in pre-school children in the Republic of Moldova. Poster session presented at the 1st World Congress on Tourette Syndrome & Tic Disorders, June 24-25, 2015. London, UK.
8. Worbe Y, Marrakchi-Kacem L., Lecomte S., Valabregue R., Poupon F., Guevara P. *et al.* Altered structural connectivity of cortico-striato-pallido-thalamic networks in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*, 2015; 138 (Pt2): 472-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25392196>
9. Caurín B., Serrano M., Fernández-Alvarez E., Campistol J., Pérez-Dueñas B. Environmental circumstances influencing tic expression in children. *Eur J Paediatr Neurol*, 2014; 18 (2): 157-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210363>
10. PubMed [Internet]. Bethesda (MD): USNational Library of Medicine. "PubMed.gov". Disponibil la adresa: [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>]. Accesat pe: 31.03.2015
11. Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale. Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor. Disponibil la adresa: [<http://infomed.amed.md>]. Accesat pe: 31.03.2015
12. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5<sup>th</sup> ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. <http://www.cdc.gov/ncbddd/tourette/diagnosis.htm>
13. Martino D., Mink J. Tic disorders. *Continuum (Minneapolis)*, 2013; 19 (5): 1287-311. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24092291>
14. Robertson M., Banerjee S., Kurlan R., Cohen D., Leckman J., McMahon W., Pauls D., Sandor P., van de Wetering B. The Tourette syndrome diagnostic confidence index: development and clinical associations. *Neurology*, 1999; 53 (9): 2108-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10599790>
15. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Tics. 2012. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-012.html>
16. Mejia N., Jankovic J. Secondary tics and tourettism. *Rev Bras Psiquiatr*, 2005; 27 (1): 11-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867978>
17. Jankovic, J., Kurlan R. Tourette syndrome: evolving concepts. *Mov Disord*, 2011; 26 (6): 1149-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21484868>
18. Stillman A., Ercan-Sencicek A., State M. Tourette Disorder Overview. In: Pagon R., Adam M., Ardinger H., Bird T., Dolan C., Fong C., Smith R., Stephens K. (eds.) *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301778>
19. Cohen S., Leckman J., Bloch M. Clinical assessment of Tourette syndrome and tic disorders. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013; 37 (6): 997-1007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23206664>
20. Malaty I., Akbar U. Updates in medical and surgical therapies for Tourette syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2014; 14 (7): 458. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24871966>
21. Fournier P., Desombre H., Broussolle E. From tic disorders to Tourette syndrome: current data, comorbidities, and therapeutic approach in children. *Arch Pediatr*, 2014; 21 (6): 646-51. [Article in French]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24815597>
22. Roessner V., Plessen K., Rothenberger A., Ludolph A., Rizzo R., Skov L., Strand G., Stern J., Termine C., Hoekstra P. ESSTS Guidelines Group. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2011; 20 (4): 173-96 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21445724>
23. Steeves T., McKinlay B., Gorman D., Billingham L., Day L., Carroll A., Dion Y., Doja A., Luscombe S., Sandor P., Pringsheim T. Canadian guidelines for the evidence-based treatment of tic disorders: behavioural therapy, deep brain stimulation, and transcranial magnetic stimulation. *Can J Psychiatry*, 2012; 57 (3): 144-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22398000>
24. Nussey C., Pistrang N., Murphy T. How does psychoeducation help? A review of the effects of providing information about Tourette syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Care Health Dev*, 2013; 39 (5): 617-27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23461278>
25. Misirlisoy E., Brandt V., Ganos C., Tübing J., Münchau A., Haggard P. The Relation Between Attention and Tic Generation in Tourette Syndrome. *Neuropsychology*, 2014; Dec 8. [Epub ahead of print] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25486384>
26. Verdellen C., van de Griendt J., Hartmann A., Murphy T.; ESSTS Guidelines Group. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part III: behavioural and psychosocial interventions. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2011; 20 (4): 197-207. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21445725>
27. Frank M., Cavanna A. Behavioural treatments for Tourette syndrome: an evidence-based review. *Behav Neurol*, 2013; 27 (1): 105-17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25810162>
28. Scahill L., Woods D., Himle M., Peterson A., Wilhelm S., Piacentini J., McNaught K., Walkup J., Mink J. Current controversies on the role of behaviour therapy in Tourette syndrome. *Mov Disord*, 2013; 28 (9): 1179-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23681719>
29. Dutta N., Cavanna A. The effectiveness of habit reversal therapy in the treatment of Tourette syndrome and other chronic tic disorders: a systematic review. *Funct Neurol*, 2013; 28 (1): 7-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23731910>
30. McGuire J., Piacentini J., Brennan E., Lewin A., Murphy T., Small B.,

- Storch E. A meta-analysis of behavior therapy for Tourette Syndrome. *J Psychiatr Res*, 2014; 50: 106-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24398255>
31. Pringsheim T, Doja A, Gorman D, McKinlay D, Day L, Billingham L., Carroll A., Dion Y., Luscombe S., Steeves T., Sandor P. Canadian guidelines for the evidence-based treatment of tic disorders: pharmacotherapy. *Can J Psychiatry*, 2012; 57 (3): 133-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22397999>
  32. Kurlan R. Treatment of Tourette syndrome. *Neurotherapeutics*, 2014; 11 (1): 161-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24043501>
  33. Rickards H., Cavanna A., Worrall R. Treatment practices in Tourette syndrome: the European perspective. *Eur J Paediatr Neurol*; 2012; 16: 361-364. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22178398>
  34. Thomas R., Cavanna A. The pharmacology of Tourette syndrome. *J Neural Transm*, 2013; 120 (4): 689-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23361655>
  35. Hartmann A., Worbe Y. Pharmacological treatment of Gilles de la Tourette syndrome. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013; 37 (6): 1157-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23137552>
  36. Bachmann C., Roessner V., Glaeske G., Hoffmann F. Trends in psychopharmacologic treatment of tic disorders in children and adolescents in Germany. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2015; 24 (2): 199-207. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24888751>
  37. Shapiro E., Shapiro A., Fulop G., Hubbard M., Mandeli J., Nordlie J., Phillips R. Controlled study of haloperidol, pimozide and placebo for the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 1989; 46 (8): 722-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2665687>
  38. Hartmann A. Clinical pharmacology of nondopaminergic drugs in Tourette syndrome. *Int Rev Neurobiol*, 2013; 112:351-72.
  39. Waldon K, Hill J., Termine C., Balottin U., Cavanna A. Trials of pharmacological interventions for Tourette syndrome: a systematic review. *Behav Neurol*, 2013; 26 (4): 265-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22713420>
  40. Weisman H, Qureshi I., Leckman J., Scahill L., Bloch M. Systematic review: pharmacological treatment of tic disorder – efficacy of antipsychotic and alpha-2 adrenergic agonist agents. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013; 37 (6): 1162-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23099282>
  41. Mogwitz S., Buse J., Ehrlich S., Roessner V. Clinical pharmacology of dopamine-modulating agents in Tourette's syndrome. *Int Rev Neurobiol*, 2013; 112: 281-349.
  42. Egolf A., Coffey B. Current pharmacotherapeutic approaches for the treatment of Tourette syndrome. *Drugs Today (Barc)*. 2014; 50 (2): 159-79. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24619591>
  43. Müller-Vahl K., Krueger D. Does Tourette syndrome prevent tardive dyskinesia? *Mov Disord*, 2011; 26 (13): 2442-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21956454>
  44. Masi G., Gagliano A., Siracusano R., Berloffia S., Calarese T., Ilardo G et al. Aripiprazole in children with Tourette's disorder and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder: a 12-week, open-label, preliminary study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2012; 22 (2): 120-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22375853>
  45. Wenzel C., Kleimann A., Bokemeyer S., Muller-Vahl K. Aripiprazole for the treatment of Tourette syndrome: a case series of 100 patients. *J Clin Psychopharmacol*, 2012; 32 (4): 548-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22722499>
  46. Yoo H., Joung Y., Lee J., Song D., Lee Y., Kim J. et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder. *J Clin Psychiatry*, 2013; 74 (8): e772-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24021518>
  47. Leckman F., Hardin M., Riddle M., Stevenson J., Ort S., Cohen D. Clonidine treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 1991; 48(4): 324-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2009034>
  48. Kurlan R. Tourette's syndrome: are stimulants safe? *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2003; 3 (4): 285-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12930697>
  49. Tourette's Syndrome Study Group. Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial. *Neurology*, 2002; 58 (4): 527-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11865128>
  50. Eapen V., Ward P., Clarke R. Clonidine in Tourette syndrome and sensorimotor gating. *Psychiatry Res*, 2014; 215 (2): 494-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210663>
  51. Roessner V., Schoenefeld K., Buse J., Wanderer S., Rothenberger A. Therapy of tic disorders. [Article in German] *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, 2012; 40 (4): 217-36; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22707120>
  52. Robertson M., Schnieden V., Lees A. Management of Gilles de la Tourette syndrome using sulphiride. *Clin Neuropharmacol*, 1990; 13(3): 229-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2357704>
  53. Goetz C. Clonidine and clonazepam in Tourette syndrome. *Adv Neurol*, 1992; 58: 245-251. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1414629>
  54. Janhsen K., Roser P., Hoffmann K. The problems of long-term treatment with benzodiazepines and related substances. *Dtsch Arztebl Int*, 2015; 112 (1-2): 1-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25613443>
  55. Eddy C., Rickards H., Cavanna A. Treatment strategies for tics in Tourette syndrome. *Ther Adv Neurol Disord*, 2011; 4 (1): 25-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21339906>
  56. Porta M., Sassi M., Cavallazzi M., Fornari M., Brambilla A., Servello D. Tourette's syndrome and role of tetrabenazine: review and personal experience. *Clin Drug Investig*, 2008; 28 (7): 443-59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18544005>
  57. Chen J., Ondo W., Dashtipour K., Swope D. Tetrabenazine for the treatment of hyperkinetic movement disorders: a review of the literature. *Clin Ther*, 2012; 34 (7): 1487-504. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749259>
  58. Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders. *Lancet Neurol*, 2009; 8(9):844-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19679276>
  59. Müller-Vahl K. Treatment of Tourette syndrome with cannabinoids. *Behav Neurol*, 2013; 27(1): 119-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19679276>
  60. Cavanna A., Nani A. Antiepileptic drugs and Tourette syndrome. *Int Rev Neurobiol*, 2013; 112: 373-89. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24295627>
  61. Termine C., Selvini C., Rossi G., Balottin U. Emerging treatment strategies in Tourette syndrome: what's in the pipeline? *Int Rev Neurobiol*, 2013; 112: 445-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24295630>
  62. Yang C., Zhang L., Lin Y, Guo Q. Sodium valproate for the treatment of Tourette's syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*, 2015; 226 (2-3): 411-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25724485>

63. Rizzo R., Gulisano M., Cali P., Curatolo P. Tourette Syndrome and comorbid ADHD: current pharmacological treatment options. *Eur J Paediatr Neurol*, 2013; 17 (5): 421-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23473832>
64. Neri V., Cardona F. Clinical pharmacology of comorbid obsessive-compulsive disorder in Tourette syndrome. *Int Rev Neurobiol*, 2013; 112: 391-414. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24295628>
65. Shprecher D., Schrock L., Himle M. Neurobehavioral aspects, pathophysiology, and management of Tourette syndrome. *Curr Opin Neurol*, 2014; 27 (4): 484-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24978639>
66. Porta M., Sassi M., Menghetti C., Servello D. The need for a proper definition of a "treatment refractoriness" in Tourette syndrome. *Front Integr Neurosci*, 2011; 5: 22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3112313>
67. Porta M., Cavanna A., Zekaj E., D'Adda F., Servello D. Selection of patients with Tourette syndrome for deep brain stimulation surgery. *Behav Neurol*, 2013; 27 (1): 125-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23187143>
68. Schrock L., Mink J., Woods D., Porta M., Servello D, Visser-Vandewalle V. et al., Tourette Syndrome Association International Deep Brain Stimulation Database and Registry Study Group. Tourette syndrome deep brain stimulation: a review and updated recommendations. *Mov Disord*, 2014 Dec 5. [Epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25476818>
69. Müller-Vahl K., Cath D., Cavanna A., Dehning S., Porta M., Robertson M., Visser-Vandewalle V., ESSTS Guidelines Group. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part IV: deep brain stimulation. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2011; 20 (4): 209-17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21445726>
70. Dehning S., Leitner B., Schennach R., Müller N., Bötzel K., Obermeier M., Mehrkens J. Functional outcome and quality of life in Tourette's syndrome after deep brain stimulation of the posteroventrolateral globus pallidus internus: long-term follow-up. *World J Biol Psychiatry*, 2014; 15 (1): 66-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24304122>
71. Zhang J., Ge Y., Stead M., Zhang K., Yan S., Hu W., Meng F. Long-term outcome of globus pallidus internus deep brain stimulation in patients with Tourette syndrome. *Mayo Clin Proc*; 2014; 89 (11): 1506-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25444487>
72. Müller-Vahl K. Surgical treatment of Tourette syndrome. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013; 37 (6): 1178-85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23041074>
73. Piedad J., Rickards H., Cavanna A. What patients with gilles de la tourette syndrome should be treated with deep brain stimulation and what is the best target? *Neurosurgery*, 2012; 71 (1): 173-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22407075>
74. Le K., Liu L., Sun M., Hu L., Xiao N. Transcranial magnetic stimulation at 1 Hz improves clinical symptoms in children with Tourette syndrome for at least 6 months. *J Clin Neurosci*, 2013; 20(2):257-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23238046>