

## Manifestările clinice și etiopatogenia ticurilor și ale sindromului Gilles de la Tourette: revista literaturii

Valeria Sajin\*<sup>1,2</sup>, Stela Odobescu<sup>†1</sup>, Ion Moldovanu<sup>†1</sup>, Nadejda Coțofan<sup>†3</sup>, Lilia Rotaru<sup>†1</sup>

<sup>1</sup>Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău, Republica Moldova; <sup>2</sup>Departamentul de Tulburări de Mișcare și Neuropsihiatria Adulților și Copiilor, Institutul de Neurogenetică, Universitatea din Lübeck, Germania; <sup>3</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

### Autor corespondent:

Valeria Sajin, doctorand,  
Departamentul de Tulburări de Mișcare și Neuropsihiatria Adulților și Copiilor  
Institutul de Neurogenetică  
Universitatea din Lübeck  
str. Maria Goeppert, 1, Lübeck, 23562, Germania  
email: email0601@gmail.com

## Clinical manifestations and etiopathogenesis of tics and Gilles de la Tourette syndrome: a review

Valeria Sajin\*<sup>1,2</sup>, Stela Odobescu<sup>†1</sup>, Ion Moldovanu<sup>†1</sup>, Nadejda Cotofan<sup>†3</sup>, Lilia Rotaru<sup>†1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Neurology and Neurosurgery, Chisinau, Republic of Moldova; <sup>2</sup>Department of the Paediatric and Adult Movement Disorders and Neuropsychiatry, Institute of Neurogenetics, University of Lübeck, Germany; <sup>3</sup>„Nicolae Testemițanu” State Medical and Pharmaceutical University, Chisinau, Republic of Moldova

### Corresponding author:

Valeria Sajin, PhD fellow,  
Department of the Paediatric and Adult Movement Disorders and Neuropsychiatry  
Institute of Neurogenetics  
University of Lübeck  
1, Maria Goeppert str, Lübeck, 23562, Germany  
email: email0601@gmail.com

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

Sindromul Gilles de la Tourette (SGT) este o tulburare neuropsihiatrică caracterizată prin prezența ticurilor. Viziunea medicală asupra manifestării clinice și a patogeniei ticurilor s-a modificat substanțial în ultimii ani grație noilor studii științifice ce atribuie cauza SGT disfuncției dezvoltării neuronale, astfel plasând afecțiunea respectivă printre cele de origine neurologică, dar nu psihiatrică sau psihogenă.

### Scopul cercetării

De a oferi o prezentare a principalelor date actuale despre clinica și etiopatogenia SGT și a ticurilor.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Un volum mare de informație nouă despre ticuri și SGT apare permanent și trecerea în revistă a literaturii în acest domeniu permite însușirea mai rapidă a informației. Un articol de sinteză, cuprinzând ultimele date din literatura mondială, va facilita perceperea informației de către specialiștii din domeniul medical din Republica Moldova, fapt care va permite ameliorarea diagnosticării precoce a ticurilor cu implicații terapeutice importante.

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

Gilles de la Tourette syndrome (GTS) is a neuropsychiatric disorder characterized by the presence of tics. The medical opinion about the clinical manifestations and pathogenesis of tics has substantially changed in the last years due to the results of scientific studies that assign the cause of GTS to the dysfunction of the neuronal development, placing it among the neurological disorders and not among the psychiatric or psychogenic ones.

### Research purpose

To provide an overview of current data on the clinic and etiopathogenesis of GTS and tics.

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

A large amount of new information about tics and GTS appears all the time, and a review of the literature allows quick acquisition of the presented data. A synthesis of the latest worldwide data facilitates perception of information by the medical professionals from the Republic of Moldova, which consequently will improve the early diagnosis of tics with important therapeutic implications.

### Rezumat

**Introducere.** Ticurile au o prevalență de cel puțin 3-4%, iar sindromul Gilles de la Tourette (SGT) – de aproximativ 1% din populația generală. În ultimul timp, viziunea asupra etiopato-

### Abstract

**Introduction.** Tics have a prevalence of at least 3-4%, while Gilles de la Tourette's syndrome (GTS) – of about 1% of the general population. Since recently, the perspective on the

geniei și manifestării clinice a ticurilor a fost modificată prin rezultatele noilor studii științifice. Datele curente au un impact major asupra diagnosticului și tratamentului ticurilor. Uneori, din cauza volumului impresionant de informație nouă din domeniul medical, aceste schimbări trec neobservate de către neurologi și alți specialiști medicali. Astfel, în lucrarea de față ne-am propus să oferim o informație actuală exhaustivă despre clinica și etiopatogenia ticurilor și a SGT.

**Materiale și metode.** Au fost selectate articolele din baza de date PubMed, care conțin cuvintele-cheie „Tourette” și „tic disorder”, (din l. engl. – „tulburare de ticuri”). Din aceste articole a fost culeasă și prelucrată informația ce ține de manifestarea clinică și etiopatogenia ticurilor și SGT.

**Rezultate.** Ticurile sunt considerate actualmente drept manifestarea tulburării maturizării cerebrale. Prezența frecventă a comorbidităților susține opinia despre SGT și ticuri drept o afecțiune neurologică cu componentă psihiatrică. Spectrul ticurilor include de la manifestări minore, tranzitorii, până la SGT sever, persistent pe parcursul întregii vieți. Etiopatogenia lor nu este pe deplin clară, implicând modificările circuitelor cortico-striato-talamo-corticale. Combinația factorilor genetici și celor ai mediului ambiant joacă un rol important în apariția ticurilor.

**Concluzii.** SGT și ticurile reprezintă o tulburare de dezvoltare cerebrală, deseori tranzitorie și cu rezoluție spontană. Cunoașterea particularităților clinice și etiopatogenice ale ticurilor permite de a le diferenția de alte maladii (psihogene, psihiatrice, neurologice), care necesită o altfel de abordare terapeutică.

**Cuvinte cheie:** ticuri, tulburare de ticuri, sindromul Gilles de la Tourette

## Introducere

În ultimii ani rezultatele cercetărilor științifice au modificat semnificativ imaginea tabloului clinic și etiopatogeniei ticurilor și sindromului Gilles de la Tourette (SGT). S-a descoperit baza neurologică a acestor afecțiuni, fiind posibilă, dar nu și obligatorie, asocierea diverselor comorbidități psihiatrice și psihologice. Lărgirea spectrului ticurilor, care include ticurile ușoare tranzitorii până la SGT sever exprimat, a contribuit la creșterea semnificativă a prevalenței și incidenței ticurilor, care nu mai sunt o afecțiune rară. Trecerea de la percepția ticurilor drept „maladie” la „tulburare de dezvoltare neurală” are un impact major asupra abordării terapeutice a ticurilor (cele ușoare sau fără impact socio-psihologic semnificativ pot fi lăsate netratate, de cele mai dese ori dispărând spontan).

În Republica Moldova ticurile frecvent sunt interpretate incorect drept o afecțiune psihogenă sau psihiatrică, de aceea managementul lor de multe ori nu corespunde standardelor internaționale. De asemenea, tratamentul medicamentos este preferat strategiei „așteaptă și observă” (în l. engl. „wait and observe approach”), care, la moment, este recomandat ticurilor ușoare și celor ce au un impact socio-psihologic negativ.

Înțelegerea etiopatogeniei ticurilor și a SGT, cunoașterea

etiopatogenia și manifestările clinice a ticurilor a fost semnificativ modificată prin rezultatele noilor studii științifice. Datele curente au un impact major asupra diagnosticului și tratamentului ticurilor. Uneori, din cauza volumului impresionant de informație nouă din domeniul medical, aceste schimbări trec neobservate de către neurologi și alți specialiști medicali. Astfel, în lucrarea de față ne-am propus să oferim o informație actuală exhaustivă despre clinica și etiopatogenia ticurilor și a SGT.

The aim of this study was to present the current comprehensive information about the clinic and etiopathogenesis of tics and GTS.

**Materials and methods.** Articles containing the keywords „Tourette” and „tic disorder” were selected from the PubMed database. Information on the clinical manifestations and etiopathogenesis of tics and GTS was collected and processed.

**Results.** Tics are currently considered as manifestation of dysfunction of the brain development. The frequency of comorbidities supports the opinion that GTS and tics represent neurological disorder with a psychiatric component. The spectrum of tic disorders ranges from minor transient tics to the severe lifelong persistent GTS. Their etiopathogenesis is not completely clear, with a possible implication of the cortico-striato-thalamo-cortical circuits. The combination of genetic and environmental factors plays an important role in the tics' onset.

**Conclusions.** GTS and tics are developmental brain disorder, frequently being transient and with the spontaneous resolution. The knowledge of the clinic and etiopathogenesis of the tics allows distinguishing them from other diseases (psychogenic, psychiatric, neurological ones) requiring a different treatment.

**Key words:** tics, tic disorders, Gilles de la Tourette syndrome

## Introduction

In the last years the results of the scientific research significantly changed the image of the clinical presentation and etiopathogenesis of the Gilles de la Tourette syndrome (GTS). The neurological basis for these disorders was discovered; while its association with different psychiatric and psychological comorbidities is possible, but not compulsory. The expansion of the tics' spectrum, which ranges now from the mild transient tics to severe GTS, contributed to an important increase in the prevalence and incidence of tics, which are no longer a rare disease. The move from perception of tics as „a disease” to „a neural developmental disorder” has a major impact on the therapeutic approach to them (the mild ones, or those without any big socio-psychological impact could be left untreated and usually disappear spontaneously).

In the Republic of Moldova, tics are frequently wrongly interpreted as psychogenic or psychiatric disease; therefore their management often does not meet international standards. Also, the drug therapy is the preferred strategy, while nowadays „wait and observe approach” (especially for mild tics and those without any negative socio-psychological impact) is the recommended one.

manifestărilor tipice ale acestora sunt importante pentru diagnosticul diferențial (distingerea ticurilor de alte mișcări psihogene, stereotipii, ticuri secundare, deprinderi, etc.) și elaborarea unei strategii terapeutice individuale corecte.

Obiectivele acestui articol includ prezentarea succintă a simptomatologiei (neurologice și psihiatrice) a SGT și a punctului de vedere contemporan asupra etiopatogeniei ticurilor.

### Materiale și metode

Sursa de informație a fost reprezentată de articolele din baza de date online PubMed (serviciul Bibliotecii Naționale de Medicină a Institutului Național de Sănătate al Statelor Unite; *US National Library of Medicine, National Institute of Health*) [1]. A fost efectuată căutarea după cuvintele-cheie „Tourette” și „tic disorder” (tulburarea de ticuri) printre publicațiile de până în iunie 2014. După examinarea titlurilor articolelor găsite, au fost alese cele ce, potențial, puteau să conțină date referitoare la etiologia, patogenia și clinica ticurilor și a SGT. Textele integrale ale acestor articole (în cazul posibilității de a le obține) au fost analizate, iar informația a fost împărțită în 2 categorii. Prima categorie a inclus datele ce țin de manifestarea clinică a ticurilor și SGT, cu următoarele subcategorii: definiția și descrierea ticurilor și SGT, fenomenele senzorii în ticuri, epidemiologia ticurilor, evoluția naturală a ticurilor, diagnosticul ticurilor, comorbidități. A doua categorie a cuprins informația referitoare la etiopatogenia ticurilor și SGT, cu subcategoriile: factorii genetici, factorii mediului ambiant, aspectul anatomic și patofiziologic. Rezultatele studiilor recente au avut prioritate față de ipotezele vechi. Rezultatele, reproduse în cadrul mai multor studii, sau susținute de către datele altor teste sau experimente, au avut prioritate față de studii unice cu rezultate neconfirmate sau contradictorii. Concluziile revistelor de literatură existente au fost examinate critic.

Ulterior, informația a fost sistematizată cu prezentarea principalelor aspecte ale viziunii contemporane asupra ticurilor și SGT.

### Rezultate

#### *Prelucrarea informației*

În baza de date PubMed au fost găsite 5338 de articole conform criteriilor căutării (publicate între anii 1949 și 2014), dintre care 994 au fost identificate drept „review”. După analiza titlurilor, 2694 articole au fost calificate drept probabil relevante pentru tema *review*-ului dat (marea majoritate fiind în limba engleză, unele – în franceză și germană, ocazional – în română, rusă și italiană); 464 dintre ele au fost articole de tip „review”. A fost posibil de a obține accesul la textul integral al 1870 de articole. La necesitate (pentru a clarifica unele aspecte) a fost consultată literatura adițională.

În bibliografia finală au fost incluse sursele indispensabile pentru formularea ideilor textului dat (în număr de 113).

#### *Definiția și descrierea ticurilor și SGT*

Ticurile reprezintă mișcări sau vocalizări bruște, rapide, recurente, aritmice, cu o frecvență, tip și intensitate variabile, ce apar de obicei în salve și sunt efectuate fără vreun scop

Understanding etiopathogenesis of the tics and GTS and knowing their typical manifestations is important for the differential diagnosis (to distinguish the tics from other psychogenic movement, stereotypies, secondary tics, habits etc.) and for the development of the right individual therapeutic strategies.

The objectives of this article include a brief presentation of the clinical (neurological and psychiatric) symptomatology of GTS, as well as of the contemporary point of view on the etiopathogenesis of tics.

### Materials and methods

The source of information was represented by the articles from the PubMed online database (US National Library of Medicine, National Institute of Health) [1]. We performed the search by the key words „Tourette” and „tic disorder” in the publications before June 2014. After examination of the titles of the identified papers, those which could potentially contain data referring to the etiology, pathogenesis and clinic of the tics and GTS were selected. The complete texts of these articles (when it was possible to obtain them) were analysed, and information was divided in two categories. The first category included data which referred to the clinical manifestations of the tics and GTS with the following subcategories: definition and description of tics and GTS, sensory phenomena in tics, epidemiology of tics, natural evolutions of tics, diagnosis of tics, comorbidities. The second category encompassed the information about the etiopathogenesis of tics and GTS with sub-categories such as: genetic factors, environmental factors, anatomical and pathophysiological aspect.

The results of the recent studies were preferred to the old hypotheses. The results reproduced in multiple studies or supported by the data of other tests or experiments had priority compared to the unique non-confirmed or contradictory studies. The conclusions of the existent reviews were critically examined.

Afterwards, the information was systematised and the most important aspects of the contemporary point of view on the tics and GTS were presented.

### Results

#### *Processing of the information*

5338 articles corresponding to the applied search criteria (published between years 1949 and 2014), of which 994 were identified as „review”, were found in PubMed database. An analysis of titles was performed, and 2694 of articles were categorized as probably relevant for the topic of this review (the majority of them were published in English, some – in French and German, and even less – in Romanian, Russian and Italian); 464 of them were review articles. It was possible to obtain a non-restricted access to 1870 articles. For the purpose of clarifying some aspects, additional sources of literature were also consulted with.

The final bibliography contains the sources, which were indispensable for formulation of ideas of the present text (a total of 113 sources).

specific [2]; ele pot fi suprimate voluntar pe o anumită perioadă de timp și sunt deseori precedate de fenomene senzitive specifice.

Ticurile se clasifică în: *motorii* și *vocale*. De asemenea, există noțiuni contradictorii referitoare la ticurile senzorii și cele cognitive.

Ticurile *motorii* implică mușchii unici sau grupuri de mușchi și pot să apară concomitent cu unele mișcări normale, precedând sau urmându-le sau să fie în afara contextului unor mișcări, în repaus. Ticurile motorii se divizează în cele *simple* (ce implică un grup restrâns de mușchi, de ex.: clipitul ochilor, rotirea bruscă a capului, ridicarea umărului, grimasele mușchilor mimici, mioclonusul palatal etc.) și *complexe* – de ex., săritul, flexiunea generalizată a corpului, întinderea mâinii spre un obiect, fără ca persoana cu ticuri să aibă nevoie de acesta; netezirea unui obiect sau a unei părți a corpului; efectuarea câtorva pași într-o secvență anumită cu mișcarea picioarelor într-un mod particular, palipraxia (repetarea mișcărilor proprii), copropraxia – ticurile sub forma gesturilor obscene (este destul de rară, întâlnindu-se la aproximativ 5-6% dintre persoanele cu ticuri [3]).

Ticuri *fonice (vocale)* sunt definite drept sunete produse la trecerea aerului printre coardele vocale, gură sau nas. Termenul de ticuri „fonice” este preferat actualmente, deoarece unele sunete pot fi produse fără a fi necesară trecerea aerului prin coardele vocale [4]. Ticurile fonice pot fi verbale (cuvinte, fraze) și non-verbale (sunete). Cele mai frecvente din acest tip de ticuri sunt: tusea, producerea sunetelor sibilante sau ronflante (ticuri fonice simple). Ticurile fonice complexe constau din cuvinte sau fraze, cel mai renumit tip fiind coprolalia (pronunțarea cuvintelor necenzurate), deși aceasta este prezentă doar la 1/3 din pacienții cu SGT [3].

Unii cercetători au descris ticurile senzorii. Ele sunt definite drept senzații somatice, ce sunt: (a) tranzitorii și recurente; (b) simțite aproape de piele; (c) localizabile de către pacienți și recunoscute ca stereotipice și uzuale; (d) pot fi asociate cu un răspuns vocal sau motor, însă acest răspuns este voluntar și nu reprezintă ticul; (e) nu sunt cauzate de o altă patologie; (f) nu reprezintă o necesitate, ce precede ticul (*urge*-ul premonitor) și nu sunt ușurate de efectuarea ticului motor [4].

Ticurile cognitive (sau „jocul mental”), prezente la adolescenți și adulți, sunt, de obicei, numite „impulsuri”, pentru a fi deosebite de obsesii anxioase prezente la pacienții cu sindromul obsesiv-compulsiv (SOC), ce este o comorbiditate frecventă la pacienții cu ticuri. Ticurile cognitive includ ecofenomene ce au loc în mintea persoanei, jocul mintal, calculul fără vreun scop anumit (aritmomania), gânduri repetitive agresive și sexuale.

#### *Sindromul Gilles de la Tourette (SGT)*

Savantul Georges Albert Edouard Brutus Gilles de la Tourette, în 1885, a descris 9 pacienți cu ticuri motorii și fonice. Această entitate nozologică a fost evocată cu 12 ani mai înainte de către medicul J. M. G. Itard, precum și de către A. Trouseau [6-7], însă afecțiunea, până la urmă, a devenit cunoscută sub denumirea sindromul Gilles de la Tourette.

Etiologia afecțiunii a fost atribuită cauzelor psihogene până în anii 60 ai secolului XX, când a fost descris efectul benefic al

#### *Definition and description of tics and GTS*

Tics are sudden, rapid, recurrent, arrhythmic movements and vocalizations in variable frequency, type and intensity, which usually appear in bouts and are performed without any specific purpose [2]; they can be voluntarily suppressed for a certain period of time and are often preceded by specific sensory phenomena.

Tics are classified in *motor* and *vocal* ones. Additionally there are contradictory notions of sensory and cognitive tics. The *motor* tics involve the single muscles or groups of muscles and may occur simultaneously with normal movements, preceding or succeeding them, or occur without any movement, in rest. The motor tics are grouped into simple ones (involving a restricted group of muscles, e.g., eye blinking, sudden head rotation, shoulder lifting, grimaces of the mimic muscles, palatal myoclonus etc.) and complex ones, e.g., jumping, body flexion, touching an object or of a part of the body without any particular reason, a particular gait with steps performed in a particular way, palipraxia (repetition of one's own movement), copropraxia – tics manifested as obscene gesticulations (which is rare, occurring in only about 5-6% of people with tics [3]).

The *phonic (vocal)* tics are defined as sounds produced by the passage of the air through the vocal cords, mouth or nose. The term of „phonic tics” is a preferred one nowadays, since some sounds can be produced without the implication of the vocal chords [4]. The phonic tics can be verbal (words, phrases) and nonverbal (sounds). The most common of this type of tics are cough, sibilant or roaring sounds (simple phonic tics). The complex phonic tics consist of words or phrases, the most famous type being the coprolalia (censored words), although it is present only in 1/3 of patients with GTS [3].

Some researchers also described the sensory tics. They are defined as the somatic sensations that are: (a) transient and recurrent; (b) felt under (just nearby) or at the skin level; (c) localisable by the patients and recognised as stereotypical and usual; (d) can be associated with a motor or vocal response, but this one is voluntary and does not represent the tic; (e) are not caused by any other pathology; (f) differ from a premonitory urge and are not relieved by the motor tic [4].

The cognitive tics (or the „mental play”) are present in adolescent and adults, and are usually named „impulsions” to differentiate them from the anxious obsessions present in patients with the obsessive-compulsive syndrome (OCD), which is a frequent comorbidity of tics. The cognitive tics include the echophenomena that takes place in one's mind, mental play, counting without any purpose (aritmomania), repetitive aggressive and sexual thoughts.

#### *The Gilles de la Tourette syndrome (GTS)*

In 1885, scientist Georges Albert Edouard Brutus Gilles de la Tourette described 9 patients with motor and phonic tics. This nosologic entity was evoked 12 years earlier by the physician J. M. G. Itard, as well as by A. Trouseau [6-7], but the disorder is known as Gilles de la Tourette syndrome.

Until the 1960s, the disorder's etiology was attributed to the psychogenic causes, but afterwards the beneficial effect of the neuroleptics on the tics was described, and in some persons the secondary tics, which appeared after the organ-

neurolepticelor asupra ticurilor și, la unele persoane, au fost obiectivizate ticuri secundare apărute după afectarea organică a creierului. La moment, SGT este considerat drept o afecțiune neurologică, ce poate fi comorbidă cu cele comportamentale psihiatrice, precum ar fi tulburarea hiperkinetică de deficit de atenție (THDA; l. engl. *attention-deficit/hyperactivity disorder*) și tulburarea obsesiv-compulsivă a personalității (TOC, l. engl. *obsessive-compulsive disorder*).

#### Clasificarea ticurilor

Clasificarea ticurilor în Manualul Diagnostic și Statistic, ediția a 5-a (DSM-5) [8], prevede:

- **Sindromul Gilles de la Tourette:** (1) combinarea multiplelor ticuri motorii cu cel puțin un tic fonice (vocal), ce au fost prezente în aceeași perioadă de timp, dar nu numai deodată 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., stimulanti).

- **Tulburarea persistentă (cronică) 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., stimulanti); (5) ticurile nu se includ în criteriile pentru sindromul Tourette.

- **Tulburarea tranzitorie (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., stimulanti); (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*). Ticurile cognitive și senzitive nu sunt incluse în DSM-5 și nu au criterii bine definite.

#### Fenomenele senzorii în ticuri

Ticurile și SGT nu se manifestă doar prin simptomatologia motorie, dar includ și fenomene senzorii, principalele dintre care sunt senzațiile premonitorii și necesitatea premonitorie.

Senzațiile premonitorii sunt localizate la nivelul cutanat sau muscular și sunt reprezentate prin senzație de amorțeală, furnicături, de rece, cald, arsură, usturime, presiune etc. și pre-

ic lesion of the brain, were objectivised. At the moment, GTS is viewed as a neurological disorder, which can be comorbid with psychiatric behavioural disorders such as attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and obsessive-compulsive disorder (OCD).

#### Classification of tics

Diagnostic and Statistical Manual Text Revision, fifth edition (DSM-5) [8] classifies tics as:

- **Gilles de la Tourette syndrome:** (1) Both multiple motor and one or more vocal tics have been present at some time 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 physiological 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 physiological effects of a substance (e.g., cocaine) or another medical condition (e.g., Huntington's disease, postviral encephalitis); (5) Criteria have never been met for Tourette's disorder.

- **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 Tourette's disorder or persistent (chronic) motor or vocal tic disorder.

- **Non-specified tic disorder:** tics those are not included in other groups of tics (e.g., the ones that appeared after the age of 18, the ones persisting less than 4 weeks etc.).

- **Other specified tics:** refers to the secondary tics with the specified cause.

The tics in DSM-5 are included in the section „Neurodevelopmental Disorders”, category „Motor Disorders”. The cognitive and sensitive tics are not included into the DSM-5 and have no defined criteria.

#### Sensory phenomena in tics

The tics and GTS are not manifested exclusively by the motor symptomatology, but also include the sensory phenomena, the most important of which being the premonitory sensations and the premonitory urge.

The so-called „premonitory sensations” are localized at the skin or muscle levels and represent a kind of numbness, tingling, cold or hot feeling, burning, burning, pressure etc. They precede tics in the respective body regions [9-14]. The „premonitory urge” is a specific uncomfortable sensation of the imminent need to perform the tic, which is usually followed by the tic and decreased or totally abolished by it.

The physiological urge to perform something is also present in healthy people and is associated with some normal

cede ticul în regiunea respectivă [9-14]. *Urge*-ul premonitor (senzația de necesitate premonitorie) este o percepție specifică, neplăcută, de necesitate iminentă de a efectua ticul, care, de obicei, este urmată de tic și diminuată sau chiar abolită de acesta.

*Urge*-ul fiziologic de a efectua ceva este prezent și la persoanele sănătoase, fiind asociat cu așa comportamente normale, ca deglutiția, căscatul, clipitul, strănutul, tuse, micțiune etc. [15]. De obicei, aceste procese fiziologice sunt precedate de senzații particulare (senzația de prezența alimentelor la nivelul rădăcinii limbii, senzația de iritație în cavitatea nazală, senzația de plenitudine a vezicii urinare), dar adevăratul *urge*, adică necesitatea de a efectua o acțiune, apare după un anumit timp de supresiune voluntară a efectuării imediate a acestei acțiuni [15].

În același timp, ticurile nu sunt efectuate voluntar ca răspuns la senzația de necesitate. Voluntară poate fi doar inițierea, supresiunea, întreruperea ticului, iar procesul însuși este automatizat, semiconștient. Cauza prezenței *urge*-urilor în SGT nu este încă, actualmente, cunoscută.

#### *Epidemiologia ticurilor și SGT*

În trecut se considera că SGT și ticurile sunt rare, însă studiile epidemiologice recente au demonstrat o frecvență mult mai mare în populație a SGT, cu o prevalență de 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 [2, 16, 17]. Prevalența doar a ticurilor cronice motorii și a celor vocale este de aproximativ 3-4% în populația generală (adulți și copii) [29]. Ticurile sunt mai frecvente la copii în comparație cu adulți și sunt mai des întâlnite la persoanele de sex masculin (raportul băieți:fete de aproximativ 3-4:1) [2, 19, 20].

Prevalența exactă a ticurilor în Republica Moldova nu este cunoscută la moment.

#### *Evoluția ticurilor*

Evoluția naturală a ticurilor cronice, de regulă, are un decurs tipic. Ticurile, unul sau mai multe, apar mai frecvent la vârsta de 3-8 ani [20-22], majoritatea persoanelor fiind deja simptomatică spre vârsta de 10 ani, cu diversificarea ulterioară a ticurilor. Doar rareori ticurile vocale preced apariția celor motorii [1, 19]. Intensitatea și severitatea ticurilor fluctuează pe parcursul anilor, uneori survenind remisiuni temporare complete, chiar și fără tratament. Ticurile, de regulă, sunt cele mai severe în adolescența precoce (8-12 ani) [4, 20, 21]. După vârsta de 18 ani, în 90% cazuri, ticurile diminuează semnificativ sau chiar dispar (deși dispariția totală se atestă doar la 10-30%) [2, 4, 20-26].

#### *Diagnosticul ticurilor*

Diagnosticul ticurilor este realizat prin intermediul observațiilor clinice, criteriilor DSM-5 pentru tulburări de ticuri (descrise mai sus) sau celor ale Clasificării Internaționale a Maladiilor, ediția a X-a (l. engl. *International Classification of Diseases, 10th edition, ICD-10*) [27], iar examenele paraclinice pot fi utile în anumite cazuri pentru diferențierea ticurilor primare de cele secundare, precum și de alte manifestări neurologice.

Ticurile secundare sunt rare, și doar excepțional reprezintă manifestarea izolată a maladiei – de obicei, ele sunt acom-

behaviour, such as swallowing, yawning, blinking, sneezing, coughing, micturition etc. [15]. Usually these physiological processes are preceded by particular sensations (the sensation of food presence on the tongue, the sensation of irritation in the nasal cavity, the sensation of fullness of the bladder), but the real urge, or the need to perform an action, occurs only after some voluntary suppression of this action [15].

At the same time, tics are not a voluntary response to the urge. Only their initiation, suppression or disruption of the performance can be voluntary, while the entire process is automatized and semi-conscious. The cause of the urge's presence in GTS is not known yet.

#### *Epidemiology of tics and GTS*

In the past it was considered that GTS and tics represented the rare diseases, but recent epidemiological studies have shown a significantly higher frequency of GTS in the population, than it was hypothesized, the prevalence being 0.3-1% of the population depending on the age group included in the epidemiological study: on average, of about 1-2% in children and 0.3-0.5% in adults [2, 16, 17]. The prevalence of only chronic motor tics and vocalizations in the general population (adults and children) is of about 3-4% [29]. Tics are more common in children compared to adults and are more common in males (ratio boys: girls of about 3-4:1) [2, 19, 20].

The exact prevalence of tics in Moldova is not known at the moment.

#### *Evolution of the tics*

The natural evolution of tics usually has a typical course. For the first time, one or more tics appear more often at the age of 3-8 [20-22], and the majority of people already have symptoms by the age of 10, with the ulterior diversification of tics. In some rare cases, the vocal tics precede the motor ones [1, 19]. The intensity and severity of tics fluctuates continuously and complete temporary remissions are possible even without any treatment. Tics usually are most severe in the early adolescence (8-12 years old) [4, 20, 21]. After the age of 18, in 90% of cases tics significantly decrease or even disappear (however, the complete disappearance is confirmed only in 10-30% of cases) [2, 4, 20-26].

#### *Diagnosis of tics*

The diagnosis of tics is done using clinical observations, aforementioned DSM-5 criteria for the tic disorder or those of the International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> edition, (ICD-10) [27] while paraclinical examinations could be useful in some particular cases in order to differentiate primary from secondary tics, as well as from other neurological features.

The secondary tics are rare and only in rare cases they are the only manifestation of the disease; usually they are associated with other pathological motor symptoms, the fact that differentiates them from the primary tics.

When tics are manifested atypically, or if they coexist with other symptoms, it is important to make the differential diagnosis with hereditary diseases (primary dystonia; neuroacanthocytosis; Wilson's disease or other abnormalities of the copper's metabolism; Hallervorden-Spatz disease (or other disturbances of iron's metabolism); Huntington's [47]; Duchenne's muscular dystrophy; Lesch-Nyhan syndrome (disor-

paniate de o altă simptomatologică neurologică motorie patologică, ceea ce le diferențiază de ticurile primare.

În cazul manifestării atipice a ticurilor sau coexistenței altor simptome, este necesar de a efectua diagnosticul diferențial cu: maladii ereditare (distonia primară; neuroacantocitoza; maladia Wilson sau alte anomalii ale metabolismului cuprului; Maladia Hallervorden-Spatz sau alte tulburări ale metabolismului fierului; maladia Huntington [47]; distrofia musculară Duchenne; sindromul Lesch-Nyhan [tulburarea metabolismului purinic]; fenilketonuria; scleroza tuberoasă); maladii infecțioase și autoimune (encefalita virală, boala Creutzfeld-Jacob, neurosifilis, coreea Sydenham, afecțiuni pediatrice neuropsihiatrice autoimune, asociate cu infecția streptococică (l. engl. *pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection* – PANDAS) (existența cărora este controversată), boala Lyme, sindromul antifosfolipidic; ticuri induse de administrarea medicamentelor sau altor substanțe [2] (amfetaminei, cocainei, L-DOPA, carbamazepinei, fenitoinii, fenobarbitalului, lamotriginei, cafeinei, antipsihoticelor, paroxetinei, inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei și altor substanțe care blochează receptorii dopaminergici); ticuri induse de intoxicația cu monoxid de carbon; ticuri asociate cu alte tulburări de dezvoltare (afecțiunile spectrului autistic); sindroame cromozomiale (sindromul Down, sindromul Klinefelter, cariotipul XYY, sindromul de X fragil, trisomia X, trisomia parțială 16, sindromul Beckwith-Wiedemann etc.), ticuri posttraumatice (de ex., ticuri după traumatismul umărului) și altele (ticuri post-accident cerebro-vascular cu lezarea circuitului fronto-subcortical, ticuri cauzate de encefalopatie hipoxică-ischemică, maladii neurodegenerative etc.) [28, 29]. Ticurile nu au cauză psihologică: ele pot fi majorate în situații de stres, însă nu sunt cauzate de acesta. Mișcărilor psihogene au criterii de diagnostic distincte de cele ale ticurilor și este important de a diferenția aceste două entități diagnostice, deoarece ele necesită un tratament diferit. Este necesar de a deosebi ticurile și de maladii psihiatrice pure.

Alte afecțiuni ce se pot manifesta prin mișcări, senzații, manifestări cognitive și vocale similare ticurilor, sunt: stereotipiile, deprinderile, manierismele, ritualele, epilepsiile (mai ales, cele mioclonice – epilepsia juvenilă mioclonică; automatisme post-ictale etc.), comportament de autoagresivitate, neliniștea motorie, anxietate, akatizia, compulsii, hiperekplexia, tulburări somatoforme, myriachit, latah, mioclonii ș.a. [29].

Există categorii de pacienți cu ticuri fără comorbidități psihiatrice, pacienți cu comorbidități ușoare (depresia, TOC și THDA ușoare etc.) și pacienți cu comorbidități grave, abordarea terapeutică corectă fiind diferită în dependență de simptomatologie.

Diagnosticul ticurilor trebuie să fie ghidat de observația clinică, iar analizele și testele exhaustive sunt necesare doar în cazul semnelor neurologice sugestive pentru existența altor maladii. În cazul prezentării tipice diagnosticarea ticurilor, de obicei, nu necesită nici efectuarea electroencefalografiei, nici a imagisticii cerebrale.

#### *Comorbiditățile ticurilor*

Se consideră, că aproximativ 90% dintre cei cu SGT și 60-90% dintre persoanele cu ticuri cronice, care se adresează la

der of purine metabolism); fenilketonuria; tuberous sclerosis); infectious and autoimmune diseases (viral encephalitis, Creutzfeld-Jacob's disease, neurosyphilis, Sydenham's chorea, pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) (however, their existence is controversial), Lyme's disease, antiphospholipid syndrome); tics induced by the medications or other substances [2] (amphetamine, cocaine, L-DOPA, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, lamotrigine, caffeine, antipsychotic drugs, paroxetine, selective serotonin reuptake inhibitors and other substances that block the dopaminergic receptors); tics induced by the carbon monoxide poisoning; tics associated with other development disorders (autistic spectrum disorders); chromosomal syndromes (Down's syndrome, Klinefelter's syndrome, karyotype XYY, fragile X syndrome, X trisomy, partial trisomy 16, Beckwith-Wiedemann's syndrome etc.); post-traumatic tics (e.g. after the shoulder's trauma); and others (post-stroke tic with the lesion at the fronto-subcortical circuit level, tics caused by the hypoxic-ischaemic encephalitis or neurodegenerative diseases, etc.) [28, 29]. Tics do not have any psychological etiology: they can increase in some stressful situations but are not caused by them. The psychogenic movement disorders have other diagnostic criteria, different from those of tics, and it is important to differentiate these two diagnostic entities because they require different treatments. It is also necessary to distinguish tics from the pure psychiatric diseases.

Other diseases which can express themselves through movements, sensations, cognitive and vocal manifestations similar to tics are stereotypies, habits, mannerisms, rituals, epilepsies (especially the myoclonic ones; post-ictal automatism etc.), auto-aggressive behaviours, motor restlessness, anxiety, akathisia, compulsions, hyperekplexia, somatophorm disorders, myriachit, latah, myoclonus, and others [29].

There are some categories of patients with tics without any psychiatric comorbidity, patients with mild comorbidities (mild depression, mild OCD and ADHD etc.), and patients with serious comorbidities; therefore, the medical approach should be determined by the individual symptomatology.

The diagnosis of tics should be guided by the clinical observation, while the exhaustive analysis and tests are necessary only if there are neurological signs that suggest other diseases. In the case of typical presentation, there is usually no need of encephalography or brain imagery to diagnose tics.

#### *Comorbidities of tics*

It is estimated that about 90% of patients with GTS and 60-90% of those with chronic tics who visit physician for this problem (so-called „clinical population”) have psychiatric comorbidities – attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD), obsessive-compulsive disorder (OCD) etc. [20]. But the populational studies which also included people who have not previously addressed a physician because of their tics, concluded that the prevalence of OCD is about 20-40% [22, 25, 33], and the prevalence of the ADHD is of 15-40% [34]. The chronic vocal tics are more frequently comorbid with ADHD and OCD compared with the motor ones [22]. According to the results of clinical studies the three disorders (GTS, ADHD and

medic (așa-numita „populația clinică”) au comorbidități psihiatrice – tulburare hiperkinetică de deficit de atenție (THDA), tulburare obsesiv-compulsivă (TOC) ș.a. [20]. Însă studiile populaționale, ce au inclus și persoane cu ticuri, care nu au realizat anterior o consultație medicală pe motivul lor, au conchis că prevalența TOC este de aproximativ 20-40% [22, 25, 33], iar cea a THDA – de 15-40% [34]. Ticurile cronice vocale mai frecvent sunt comorbide cu THDA și TOC în comparație cu cele motorii [22]. Toate cele 3 afecțiuni (SGT, THDA și TOC) au fost prezente concomitent la 18-34% de persoane [59] conform rezultatelor studiilor clinice, iar conform celor populaționale – la 8-9% [22, 34, 35]. Comorbiditatea înaltă a ticurilor, THDA și TOC este explicată prin mecanisme etiopatogenetice comune, cu implicarea acelorași circuite cerebrale și neuromediatorii (dopaminei, noradrenalinei, acetilcolinei, acidului gamma-aminobutiric, histaminei) și prin cauze genetice comune [36-40].

Persoanele cu ticuri și SGT, mai des decât populația generală, prezintă accese de agresivitate [41-43], depresie majoră, tulburări de anxietate și fobii [33]. Comportamentul autoagresiv poate fi prezent la 29-60% de persoane cu SGT [44-45].

Pacienții cu tulburările din spectrul autistic deseori prezintă ticuri [28, 45], fiind presupusă baza genetică comună a acestor două afecțiuni (de exemplu, gena neurologinei 4 – NLGN4X) [46].

Tulburările de dispoziție sunt frecvente la persoanele cu SGT [32]: distimia, tulburarea bipolară, depresia sunt prezente în 13-76% de cazuri. Starea depresivă la persoanele cu ticuri poate fi provocată de către medicamentele utilizate – agenți antidopaminici (antipsihotice tipice și atipice, clonidina, flunarizina, tetrabenazina etc.), de către dificultățile de interacțiune socială din cauza ticurilor existente sau poate fi indusă de disfuncția circuitelor cerebrale și a neurotransmițătorilor [32].

SGT și ticurile pot fi comorbide cu tulburările de somn (mișcări corporale și treziri frecvente, latența prelungită și eficiența scăzută a somnului etc.) [47]. În același timp, afectarea somnului nocturn poate majora severitatea ticurilor în timpul zilei.

#### *Etiopatogenia ticurilor*

Ticurile sunt un fenomen ce reflectă un mod particular de maturizare a creierului și reprezintă, probabil, un fenomen fiziologic normal în cazul în care apar pe un scurt timp și dispar spontan. În cazul unor tulburări de dezvoltare neurală ticurile pot să persiste un timp mai lung, însă cedează sau diminuează semnificativ spontan spre sfârșitul adolescenței, odată cu maturizarea cerebrală definitivă. Ticurile foarte puternice și/sau persistente la adulți trădează modificările neuronale existente, însă bazele anatomice și fiziologice ale acestora încă nu sunt suficient cunoscute.

*Factorii genetici.* Studiile contemporane pledează pentru faptul, că sindromul Tourette are cauze genetice eterogene, un rol important jucându-l și factorii mediului ambiant. Există atât cazuri sporadice de ticuri, fără prezența altor afecțiuni și comorbidități în familie chiar în cazul unui anamnezic detaliat, cât și agregări familiale importante. Cercetările efectuate asupra membrilor de familie ai persoanelor cu ticuri sugerează etiologia genetică comună a SGT, ticurilor cronice și a

OCD) were concomitantly present in 18-34% of people [59], while according to the populational studies – in 8-9% [22, 34, 35]. The high comorbidity of tics, ADHD and OCD is explained by the common etiopathogenic mechanisms with the implication of the same cerebral circuits and same neuromediators (dopamine, noradrenaline, acetylcholine, gamma-aminobutyric acid, histamine), as well as by the shared genetic causes [36-40].

People with tics and GTS have attacks of aggressivity [41-43], major depression, anxiety disorder and phobias [33] more frequently than the general population; 29-60% of people with GTS exhibit auto aggressive behaviour [44-45].

Patients with the autistic spectrum disorder often have tics [28, 45], and a similar genetic basis of these two disorders (e.g., the gene of the neurologine 4 – NLGN4X) is being suspected [46].

The behaviour disorders are frequent in patients with GTS: the dysthymia, bipolar disorder, depression are found in 13-76% of cases [32]. The depressive state in people with tics can be provoked by medications – antidopaminergic drugs (typical and atypical antipsychotics, clonidine, flunarizine, tetrabenazine etc.), by the difficulties in social interaction because of the existent tics, or can be induced by the dysfunction at the level of particular brain circuits and neurotransmitters [32].

The GTS and tics can be comorbid with sleep disorders (frequent body movements and awakenings, increased latency and decreased efficiency of sleep, and others) [47]. Concomitantly, the impaired night sleep can increase the severity of tics during the day.

#### *Etiopathogenesis of tics*

Tics are a phenomenon that reflects a particular type of the maturation of the brain and most likely represent a normal physiological phenomenon when appearing for a short time and disappearing spontaneously. When there are some troubles in neural development, tics can persist for a longer time, but disappear or significantly decrease at the end of the adolescence, at the same time with the definitive brain maturation. Very severe and/or persistent tics in adults are determined by the existent neuronal dysfunction, but their anatomical and physiological basis has not been not sufficiently investigated yet.

*Genetic factors.* Contemporary studies suggest that GTS has heterogenic genetic causes, and the environmental factors play an important role in it as well. There are not only sporadic cases of GTS without any other disorders and comorbidities in the family, but also important familial aggregation of the tics. The studies on the relatives of people with tics suggest a shared genetic etiology of the GTS, chronic tics and their common comorbidities – ADHD and OCD, which can be often present in family members of the patients with tics [39].

There were evoked some genes probably responsible for GTS: the genes of different dopaminergic receptors, histaminergic receptors, the gene of the enzyme of the histamine metabolism (L-histidine-decarboxylase) [48], of the dopamine transporter (SLC6A3), some noradrenergic genes, the genes involved in the establishing of the neuronal connexions (NLGN4X [46], SLITRK1 [46, 49-50]), tyrosine-hydroxylase



comorbidităților frecvente ale acestora – THDA și TOC, care deseori pot fi observate la rudele persoanelor cu ticuri [39].

Au fost evocate unele gene candidate responsabile pentru SGT: genele diferitor receptori dopaminergici, receptorilor histaminergici, gena enzimei implicate în metabolismul histaminei (L-histidin-decarboxilazei) [48], transportorului dopaminei (SLC6A3), unele gene noradrenergice, genele ce sunt implicate în formarea conexiunilor neuronale (NLGN4X [46], SLITRK1 [46, 49-50]), gena tirozin-hidroxilazei, gene serotonergice etc. [46, 51]. În prezent se desfășoară studii genetice multicentrice de scală largă, care vizează detectarea genelor cu impact major în apariția și evoluția ticurilor (de ex., studiul multicentric Tic Genetics) [52].

Reieșind din datele cercetărilor genetice și, mai ales, ale studiilor clinice, riscul estimat de a prezenta SGT la frații persoanelor deja afectate este de aproximativ 8%, de a prezenta ticuri cronice – 0-11%, iar de sindrom obsesiv-compulsiv – de 9,7-22% [30, 37, 53, 54]. Acest risc este mai mare pentru băieți decât pentru fete [37].

În general, riscul prezenței SGT la rudele probanzilor afectați este estimat de 9,8-15%, iar prezenței altor ticuri – între 15-20% [37, 55]. Un studiu familial a descoperit prevalența mai mare a comorbidității ticurilor și la rudele de genul feminin a persoanelor cu SGT (60,3% dintre ele prezentând concomitent SGT și TOC) comparativ cu rudele de genul masculin (18,3% cu SGT și TOC) [54].

Rezultatele unui alt studiu susțin că mamele copiilor cu SGT prezintă comorbidități multiple mai frecvent decât tații. A fost menționată prezența concomitentă a TOC și THAD la 18,6% dintre mame și numai la 8,3% dintre tați, iar 7,8% dintre mame au avut SGT asociat cu TOC și THAD, comparativ cu 5,5% dintre tați. La 30% dintre copii cu SGT, ambii părinți au avut ticuri.

Eritabilitatea reprezintă capacitatea de a se transmite de la o generație la alta, fiind un coeficient care nu are unități de măsură și variază de la 0 (minimală), până la 1 (maximală). Eritabilitatea SGT a fost estimată la 0,32 (deviația standard  $\pm 0,16$ ), iar pentru ticurile cronice și SGT – 0,29 (deviația standard  $\pm 0,21$ ) [39], fiind considerată una moderată (mai mică de 0,5). Aceasta înseamnă o implicare importantă a factorilor mediului ambiant în apariția ticurilor. În același timp, un alt studiu de scară largă a detectat o eritabilitate a SGT de 0,58 [56], ceea ce pledează pentru rolul semnificativ al factorilor genetici în apariția SGT.

De asemenea, riscul empiric la descendenții probandului a fost raportat de 22% pentru SGT și mai mare de 50% pentru alte tulburări de ticuri [55], însă intensitatea manifestării poate fi extrem de variabilă. În familii bilineale, cu ambii părinți afectați, riscul de SGT pentru descendenți crește până la 42,8%, comparativ cu 15% în cele unilineale, cu doar un singur părinte prezentând ticuri [55].

**Factorii mediului ambiant.** Influența mediului ambiant joacă un rol important în etiopatogenia SGT și altor ticuri, ceea ce este confirmat prin faptul că, concordanța dintre gemeni monoziagoți pentru aceste afecțiuni este mult mai mică de 100%. În cercetările existente au fost menționați diferiți factori ante- și perinatali posibil asociați cu dezvoltarea ulterioară

gene, serotonergice etc. [46, 51]. Actualmente unele multicentrice large-scale studii au fost conduse cu scopul de a detecta genele cu cel mai mare impact asupra apariției și evoluției ticurilor (e.g., multicentric study Tic Genetics) [52].

Datele din cercetările genetice și în special din studiile clinice arată că pentru frații unei persoane afectate riscul de a avea GTS este de 8%, riscul de a avea ticuri cronice – 0-11%, riscul de a avea OCD – 9,7-22% [30, 37, 53, 54]. Acest risc este mai mare pentru băieți decât pentru fete [37].

În general, riscul de a fi afectat de GTS pentru rudele unei persoane afectate este estimat de 8-15%, în timp ce riscul de a fi afectat de alte ticuri – între 15 și 20% [37, 55]. Un studiu familial a descoperit o prevalență mai mare a comorbidităților în rudele femeilor cu GTS (60,3% dintre ele au prezentat concomitent GTS și OCD) comparativ cu rudele bărbaților (18,3% cu GTS și TOC) [54].

Rezultatele altor studii susțin afirmația că mamele copiilor cu GTS au mai multe comorbidități decât tătii. Coexistența OCD și ADHD a fost observată la 18,6% dintre mame și numai la 8,3% dintre tătii, în timp ce 7,8% dintre mame au avut GTS asociat cu OCD și ADHD, comparativ cu 5,5% dintre tătii. 30% dintre copii cu GTS au ambii părinți cu ticuri.

Eritabilitatea reprezintă posibilitatea unei trăsături să fie transmisă de la o generație la alta și este un coeficient fără unități de măsură, variind de la 0 (minimală) la 1 (maximală). Eritabilitatea GTS a fost estimată de 0,32 (deviația standard  $\pm 0,16$ ), pentru ticurile cronice și GTS – 0,29 (deviația standard  $\pm 0,21$ ) [39] fiind considerată una moderată (mai mică de 0,5). Acest fapt înseamnă că factorii mediului ambiant au o mare influență asupra apariției ticurilor. În același timp, un alt studiu de scară largă a detectat o eritabilitate a GTS de 0,58 [56] care susține influența factorilor genetici asupra apariției ticurilor.

Riscul empiric pentru descendenții unei persoane afectate a fost raportat de 22% pentru GTS și mai mare de 50% pentru alte tulburări de ticuri [55], însă intensitatea expresiei poate fi extrem de variabilă. În familiile bilineale, cu ambii părinți afectați, riscul de GTS pentru descendenți crește la 42,8% comparativ cu 15% în familiile unilineale, cu doar un părinte cu ticuri [55].

**Factorii mediului ambiant.** Influența mediului ambiant joacă un rol important în etiopatogenia GTS și altor ticuri, ceea ce este confirmat prin faptul că concordanța dintre gemenii monoziagoți pentru aceste afecțiuni este mult mai mică de 100%. În cercetările existente au fost menționați diferiți factori ante- și perinatali posibil asociați cu dezvoltarea ulterioară a ticurilor: stresul matern (posibil prin intermediul hormonilor corticosteroid), vărsăturile involuntare în primul trimestru de sarcină [10, 57], fumatul în timpul sarcinii [57, 58], greutatea corporală scăzută la naștere [58, 59], scorul Apgar scăzut la 5 minute, complicații gestationale precoce [57], alcoolismul matern etc.

Un rol particular îl are și infecția streptococică prin reacția imunopatologică, așa cum este prevăzută [60-63]. Cercetările în desfășurare testează această ipoteză – European Multicenter Tics in Children Studies (EMTICS) [64].

ră a ticurilor la copii: stresul matern (posibil, prin mecanismul influenței hormonilor corticoizi) și vomă incoercibilă în timpul primului trimestru de gestație [10, 57], fumatul matern în timpul gestației [57, 58], masa corporală diminuată la naștere [58, 59], scorul Apgar mic la a 5-a minută, diverse complicații gestaționale precoce [57], alcoolismul matern etc.

Se prezice un anumit rol al infecției streptococice cu implicarea reacției imune patologice [60-63]. Actualmente este lansată cercetarea ce testează această ipoteză – Studiile Europene Multicentrice ale Ticurilor la Copii (l. engl. *European Multicenter Tics in Children Studies, EMTICS* [64]).

Probabil, în apariția ticurilor joacă un rol și factorii hormonal (axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală, activată în timpul stresului) [60].

**Anomaliile biochimice.** Ipoteza dominantă a etiopatogeniei SGT este reprezentată prin disfuncția dopaminergică, fiind susținută prin eficiența tratamentului neuroleptic și prin datele studiilor genetice [50], imagistice [65-69], anatomopatologice, biochimice etc.

Mecanismul concret al acestei disfuncții dopaminergice nu este clar. El poate fi presinaptic – a fost descrisă activitatea excesivă a decarboxilazei la nivelul nucleului caudat, mezencefalului și în alte regiuni cerebrale, implicate în etiopatogenia ticurilor [65]. De asemenea, poate exista eliminarea exagerată a dopaminei în fanta sinaptică. Majorarea producerii dopaminei fazice (eliberate ca răspuns la stimuli) poate fi cauzată de nivelul redus de dopamină bazală, eliberate tonic, și din cauza majorării cantității transportorului dopaminergic [66, 67]. Au fost observate și anomalii la nivelul transportorilor dopaminei.

Acidul gamma-amino-butyric (GABA) este un neurotransmițător inhibitor, care acționează la nivelul căilor striatale directe și indirecte. Insuficiența GABA la persoanele cu SGT ar putea favoriza efectul excitator glutamatergic, precum și diminua eficiența inhibiției corticale prin semnale aferente talamocorticale [67, 70]. Interneuronii GABA-ergici au un rol important în reglarea dezvoltării corticale (proliferarea, migrarea și diferențierea neuronală) [71], cu o influență majoră asupra dezvoltării striatumului, cerebelului și a hipocampusului [72]. Diminuarea ticurilor la administrarea benzodiazepinelor (agoniști GABA-ergici), datele studiilor genetice familiale cu depistarea mutațiilor la nivelul genelor GABA [49, 73], nivelul redus de glutamat în ganglionii bazali la persoanele cu SGT [73], activitatea scăzută a receptorilor GABA-ergici la nivelul nucleului accumbens, putamenului, nucleului caudat ventral, globului palid, amigdalei și a hipocampusului, talamusului la probanzii cu SGT [70], pledează pentru implicarea GABA în etiopatogenia ticurilor.

Glutamatul este un alt neurotransmițător cu un posibil rol în apariția ticurilor [74]. El are un efect excitator la nivelul neuronilor cortico-striatali, celor din nucleul subtalamic și proiecții talamostriatale și talamocorticale. Posibil, nivelul redus de glutamat în nucleul subtalamic cauzează dezinhibiția talamocorticală [72].

Serotonina este implicată în conducerea impulsurilor de la rafeul median spre striatum, substanța neagră și cortex. În tulburările obsesiv-compulsive, frecvent comorbide cu ticurile, este demonstrată alterarea sistemului serotoninergic. Unele

Most likely, the hormonal factors such as hypothalamo-hypophyso-adrenal axis (commonly activated during stress) are involved in the occurrence of the tics [60].

**Biochemical abnormalities.** The dominant hypothesis of the etiopathogenesis of GTS is represented by the dopaminergic dysfunction, which is supported by the efficacy of treatment by the neuroleptics and by the genetic [50], imaging [65-69], anatomopathological, biochemical, and other types of studies.

The exact mechanism of this dopaminergic dysfunction is not clear. It can be presynaptic: an excessive activity of the decarboxylase at the level of the *nucleus caudatus*, midbrain and in other cerebral regions involved in tics' etiopathogenesis was observed and described [65]. In addition, increased elimination of the dopamine in the synaptic gap can be present. The increase of the production of the phasic dopamine (released as the response to the stimuli) can be induced by the low level of the basic dopamine, released tonically, as well as because of the increase in the quantity of the dopaminergic transporters [66, 67]. There were also observed some other abnormalities at the level of the dopamine transporters.

The gamma-aminobutyric acid (GABA) is an inhibitory neurotransmitter acting at the level of the direct and indirect striatal pathways. The insufficiency of GABA in people with GTS could favour the glutamatergic excitatory effect and decrease the efficiency of the cortical inhibition by the afferent thalamo-cortical signals [67, 70]. The GABA-ergic interneurons play a role in the regulation of the neuronal development (neuronal proliferation, migration and differentiation) [71] with a major influence on the development of striatum, cerebellum and hippocampus [72]. The decrease of tics after the administration of benzodiazepines (GABA-ergic agonists), the data of the genetic familial studies that detected mutation in GABA genes [49, 73], a low level of glutamate in basal ganglia in people with GTS [73], a decreased activity of the GABA-ergic receptors in the *nucleus accumbens*, putamen, *globus pallidus*, amygdala, hippocampus, and thalamus in tested patients with GTS [70] advocates for the implication of GABA in tics etiopathogenesis.

Glutamate is another neurotransmitter with a possible role in the tic appearance [74]. It has an excitatory effect on the cortico-striatal neurons, those from the subthalamic nucleus, as well as on the thalamo-striatal and thalamocortical projections. It is possible that the decreased level of glutamate in the subthalamic nucleus causes thalamo-cortical disinhibition [72].

Serotonin is involved in conduction of the impulses from the median raphe to the striatum, *substantia nigra*, and cortex. In obsessive-compulsive disorder, which is frequently comorbid with tics, the dysfunction of the serotonergic system is proven. Some studies suggest that a reduced level of serotonin in patients with GTS could constitute a major element in the complex process of the tics generation [49, 65, 74].

Various researches advocate for the implication of other mediators in the tics-neurobiology (e.g., of the endogenous opioid [75], cannabinoid [76], noradrenergic [74, 77], acetylcholinergic [74, 78], or histaminergic [48, 49] system, of the histaminic receptors etc.), as well as of the secondary messen-

studii sugerează, că nivelul redus de serotonină la pacienții cu SGT ar putea constitui o verigă majoră în procesul complex de generare a ticurilor [49, 65, 74].

Diverse cercetări pledează pentru implicarea altor mediatori în neurobiologia ticurilor (de ex., sistemul opioid endogen [75] și cel canabinoid [76], noradrenergic [74, 77], acetilcolinergic [74, 78], histaminergic [48, 49], al receptorilor nicotini etc.), precum și al mesagerilor secundari – adenozinmonofosfatului, adenilatciclazei, inozitolului [79].

#### *Aspectele anatomice și fiziologice*

Ticurile și SGT fac parte din tulburările de dezvoltare ale sistemului nervos. Ele au o etiopatogenie complexă și eterogenă genetic, cu influența semnificativă a factorilor mediului ambiant. Multe aspecte ale mecanismelor fiziopatologice ale ticurilor și SGT încă nu sunt clarificate.

Un rol important în apariția ticurilor îl joacă circuitele cortico-striato-talamo-corticale (fronto-subcorticale) [24, 61, 67, 80-84]. Prin metodele de evaluare neurofiziologică, studiile volumetrice și funcționale utilizând imagieria prin rezonanță magnetică funcțională (fIRM), magnetoencefalografia, stimularea magnetică transcraniană, măsurarea metabolismului glucozei și fluxului de sânge etc., a fost demonstrat că ganglionii bazali sunt strâns conectați cu alte structuri cerebrale (nucleul pedunculo-pontin tegmental, habenula, coliculul superior, diferite regiuni corticale etc.) [67, 85, 86]. S-a demonstrat, că unele celule din striatum recepționează impulsurile de la ariile sensorimotorii și ariile de asociație ale neocortexului, reprezentând originea ambelor căi – circuitului direct și al celui indirect [67].

Anomaliile la nivelul circuitului cortico-striato-talamo-cortical, care pot provoca apariția ticurilor, includ afectarea ganglionilor bazali (ticurile secundare survenind în cazul leziunii vasculare, toxice, infecțioase etc., a acestora [28]), disfuncția căilor striatocorticale aferente și eferente, disfuncția altor regiuni ale creierului, care au conexiuni cu ganglionii bazali (de exemplu, a cerebelului [84, 86-89]) sau afectarea concomitentă a tuturor acestor structuri. Rezultatele unui studiu recent pledează pentru alterarea primară a ariilor prefrontale, talamusului și a putamenului, cu modificări ulterioare compensatorii în girusul cingulat [90]. Se consideră că dezinhibiția neuronilor excitatori talamici rezultă în hiperexcitabilitatea ariilor corticale motorii, cu producerea ticurilor. Aceasta are loc din cauza insuficienței mecanismelor de modulare a activității talamice și a supresiei mișcărilor nedorite din *pattern*-ul larg al celor posibile.

Înainte apariției ticurilor prin intermediul fIRM s-a detectat activarea ariei motorii suplimentare, cortexului motor primar ventral, cortexului sensorimotor primar și al operculului parietal bilateral [84, 90]. Posibil, aceste arii sunt implicate în generarea senzațiilor premonitorii, inclusiv a *urge*-ului, sau în pregătirea secvenței motorii de tic. În timpul apariției ticurilor, activitatea în aceste zone diminuează, cu activizarea ariei sensorimotorii, cerebelului, lobilor parietali superiori și a cortexului dorsal prefrontal stâng (ultimele două regiuni fiind active exclusiv la debutul ticurilor). A fost demonstrată și implicarea ariilor paralimbice (cortexul anterior cingulat și a insulei) și putamenului posterior [85].

Disfuncția cortexului frontal în SGT, inclusiv la nivelul neu-

gers: adenosine monophosphate, adenylate cyclase, and inositol [79].

*Anatomical and physiological aspects.* Tics and GTS are classified as disorders of the nervous system development. They have complex and genetically heterogeneous etiopathogenesis with an important influence of the environmental factors. Many aspects of the physiopathological mechanisms of tics are still not clarified.

Cortico-striato-thalamo-cortical (fronto-subcortical) circuits play a large role in the tics occurrence [24, 61, 67, 80-84]. Through the methods of neurophysiological evaluation, volumetric and functional studies using the functional magnetic resonance imagery (fMRI), magnetoencephalography, transcranial magnetic stimulation, measurement of the glucose metabolism and blood flow etc., it was proved that the basal ganglia are closely related with other cerebral structures (tegmental pedunculo-pontine nucleus, habenula, superior colliculus, different cortical regions, and others) [67, 85, 86]. It was proved that some cells of the striatum receive the impulses from the sensorimotor and associative areas of the neocortex being the origins of the both direct and indirect pathways [67].

The abnormalities at the level of the cortico-striato-thalamo-cortical circuitry which can induce the tics include the lesions of the basal ganglia (the secondary tics can be caused by the vascular, toxic, infectious lesions [28]), dysfunction at the level of the striato-cortical afferences and efferences or at the level of other brain regions, which are connected with the basal ganglia (e.g. cerebellum [84, 86-89]) or the simultaneous lesion of all these structures. The results of a recent study advocate for the primary affection of the prefrontal areas, thalamus and putamen, with some consequent compensatory changes in the cingulate gyrus [90]. It is commonly thought that the disinhibition of the excitatory thalamic neurons induces the hyper excitability of the cortical motor area, resulting in tics. It takes place because of the failure of the mechanisms, which modulate the thalamic activity and suppress the non-desired movements from the large pattern of the possible ones.

The fMRI studies detected an activation of the motor supplementary area, of the motor primary ventral cortex, primary sensorimotor cortex and bilateral parietal operculum just before the tic occurrence [84, 90]. These areas are possibly involved in the generation of the premonitory sensations, including the urge, or in the preparation of the motor sequences of the tic. When the tic is performed, the activity in these zones decreases, while the sensorimotor area, cerebellum, superior parietal lobes, and left dorsal prefrontal cortex are activated. The last two regions are active exclusively at the tic's start. The implication of the paralimbic areas (anterior cingulate cortex and insula) and of the posterior putamen [85] was also proved.

The dysfunction of the frontal cortex in GTS including the frontal „mirror-neurons” and the overload of the prefrontal areas by the attempts to inhibit the tics with the „neglect” of other functions are considered the basis of the echophenomena accompanying tics (echopraxia and echolalia) [92].

A hypothesis has recently emerged that the generation of

ronilor frontali din sistemul de „oglină” („mirror-neurons”) și suprasolicitarea ariilor prefrontale prin încercarea de a inhiba ticurile, cu „neglijarea” altor funcții, se consideră baza ecofenomenelor din cadrul ticurilor (ecopraxiei și a ecolaliei) [92].

În ultimul timp, a apărut ipoteza, că generarea ticurilor este determinată primar de către urge-ul premonitor, cu producerea ticurilor din cazul incapacității circuitului cortico-striato-talamo-cortical de a suprima răspunsul motor la acest urge [93, 94].

Au fost descrise alterarea grosimii și a organizării structurale a cortexului cerebral la persoanele cu SGT (majorarea dimensiunii ariei cortexului dorsal prefrontal și parieto-occipital [94] și alterarea microstructurală a ariei prefrontale [90], modificări structurale în cortexul frontal, anterior cingulat, insular, parietal și temporal [80, 96], precum și a structurilor subcorticale (substanței albe, ganglionilor bazali) [96-98], cerebelului [88], mezencefalului. Un rol foarte important îl are afectarea conexiunilor interemisferice la nivelul corpului calos [96, 99, 100]. Aceste date confirmă existența în SGT a anomaliilor de asociere și proiecție neuronală. Afectarea morfologiei cortexului la persoanele cu SGT ar putea fi explicată prin etiogeneza comună a substanței cenușii corticale și a ganglionilor bazali, cu posibilă insuficiență totală a interneuronilor inhibitori la aceste două nivele [80, 86, 101, 102].

Aprecierea potențialelor cerebrale asociate cu evenimente (l. engl. „*events-related brain potentials*”, ERPs), care variază în dependență de perceperea stimulului sau a proceselor cognitive, sugerează inhibiția neuronală deficientă și disfuncția modulării activării neuronale la persoanele cu SGT [111-113].

Urge-ul premonitor (sau „necesitatea premonitorie”) este unul din simptomele clinice caracteristice ticurilor și SGT, însă rolul și importanța lui nu sunt cunoscute [10, 11, 14]. Drept generatorul urge-ului premonitor sunt suspectate ariile corticale senzorii [86, 103, 108], motorii suplimentare, cortexul anterior cingulat, cortexul insular sau operculumul parietal [15, 77, 86, 102-105]. Aceste arii sunt implicate și în producerea urge-urilor fiziologice [106, 107]. Posibil, hiperactivitatea acestor arii este produsă de afectarea procesului de filtrare a influxului senzitiv (l. engl. „*gating*”) [107].

Persoanele cu ticuri și comorbidități asociate (TOC și THDA) prezintă alterarea structurală a componentelor sistemului limbic, implicat în geneza și modularea reacțiilor emoționale: subțierea cortexului cingulat anterior, reducerea volumului hipocampusului [80, 109], majorarea volumul amigdalei [107], diminuarea volumului nucleului caudat [109].

Încă nu se cunoaște precis, care din modificările anatomice la persoanele cu SGT cauzează ticuri (probabil, acestea sunt modificările ganglionilor bazali și ale cortexului prefrontal [90]), iar care sunt doar descoperiri incidentale. De asemenea, unele din variațiile organizării neurale în SGT sunt consecința adaptării cerebrale și încercării de a compensa ticurile.

Astfel, actualmente se presupune, că un rol primordial în neurobiologia ticurilor îl are disfuncția la nivelul circuitului cortico-striato-talamo-cortical, cu dezinhibiția sau hiperexcitația ariilor corticale implicate în generarea ticurilor, cu asocierea anomaliilor la nivelul neurotransmițătorilor, mai ales a dopaminei.

tics is determined by the premonitory urge with the tics being produced because of the failure of the cortico-striato-thalamocortical circuit to suppress the motor response to this urge [93, 94].

There were also described the abnormal thickness and structural organisation of the cerebral cortex in people with GTS (increased area of the dorsal prefrontal and parieto-occipital cortices [94] and microstructural disorganisation of the prefrontal [90], changes in frontal cortex, anterior cingulate gyrus, insular, parietal and temporal cortices [80, 96], as well as of the subcortical structures (white substance, basal ganglia) [96-98], cerebellum [88], and midbrain. The disturbance of the inter-hemispherical connections at the level of the callosal commissure has a strong impact [96, 99, 100]. These data confirm the existence of the neuronal association and projection troubles in GTS. The affected morphology of the cortex in people with GTS can be explained by the common etiogenesis of the cortical grey substance and of the basal ganglia with a possible local insufficiency of the inhibitory interneurons [80, 86, 101, 102].

The studies which included the recording of the „events-related brain potentials” (ERPs), which vary depending on the stimuli perception or on the cognitive processes, suggest deficient neuronal inhibition and disturbances of the modulation of the neuronal activation in GTS [111-113].

The premonitory urge is one of the clinical symptoms characterizing tics and GTS, but its role and importance are not yet known [10, 11, 14]. The sensory cortical and supplementary motor areas [86, 103, 108], the anterior cingulate cortex, the insular cortex, or the parietal operculum are believed to be generators of the premonitory urge [15, 77, 86, 102-105]. These areas are involved in the production of the physiological urge as well [106, 107]. It is possible that the hyperactivity of these areas is caused by the dysfunctional gating of the sensory input [107].

The patients with tics and comorbidities (OCD and ADHD) have the structural alteration of the components of the limbic system, participating in the genesis and modulation of the emotional reactions: thinning of the anterior cingulate cortex, decrease of the hippocampal volume [80, 109], increase of the volume of the amygdala [107], and decrease of the *nucleus caudatus* [109].

It is not yet known which of the anatomical changes in individuals with GTS cause tics (probably, these are mainly the modifications of the basal ganglia and prefrontal cortex [90]), and which ones are just the incidental discoveries. Moreover, some variations of the neural organisation in GTS are the consequences of the cerebral adaptation and of the attempts to suppress the tics.

Thus, at present it is considered that the dysfunction at the level of the cortico-striato-thalamo-cortical circuitry, with a disinhibition or hyper excitation of the cortical areas involved in the tics generation, with the abnormalities at the level of neurotransmitters, especially dopamine, has a primary role in the neurobiology of tics.

## Discuții

SGT în timpul actual nu mai este considerat o maladie rară. Noțiunea de SGT este lărgită, incluzând cazurile ușoare de ticuri. În ultimele decenii ipoteza ce ține de etiologia ticurilor s-a deplasat din domeniul psihologiei și al psihiatriei în cel neurologic. Asocierea frecventă, dar nu obligatorie, a SGT cu simptomatologia psihiatrică de THDA, TOC, accesele de agresivitate, este determinată de cauze genetice comune și disfuncția aceluiași regiuni cerebrale și căi neuronale. Depresia este frecvent cauzată prin dificultatea de integrare în societate din cauza ticurilor și a comorbidităților asociate.

Datele multiplelor studii efectuate până acum sugerează existența modificărilor microstructurale corticale și subcorticale (circuitul cortico-talamo-striato-cortical) apărute pe parcursul dezvoltării creierului, cauzând manifestările clinice ale SGT. Un rol important în apariția ticurilor îl joacă disfuncția dopaminergică. Ticurile sunt, probabil, o expresie a eredității multigenice asociate cu influența unei combinații de factori ai mediului ambiant. În unele familii au fost depistate mutații genetice unice, care sunt cauza ticurilor, însă aceste gene sunt multiple, variate și nu sunt prezente la toate persoanele cu SGT. Rezultatele studiilor largi, desfășurate la moment, pot elucidă cauzele genetice și rolul factorilor mediului ambiant în SGT.

Fenomenele senzorii reprezintă o manifestare non-motorie a SGT, însă rolul lor în această afecțiune încă nu este clar. Ele sunt foarte răspândite printre pacienții cu ticuri, dar deseori nu sunt menționate de către aceștia în timpul discuției cu medicul.

În același timp, ticurile, mai ales cele tranzitorii, sunt văzute drept expresia unei variante de dezvoltare neuronală, care nu este neapărat patologică. Cauzele precise ale cronicizării ticurilor nu sunt cunoscute. Stresul majorează intensitatea ticurilor, însă nu este cauza primară a lor.

Deseori ticurile dispar de sine stătător, fără tratament, chiar și cele cronice. Spre vârsta de 18 ani, majoritatea persoanelor afectate deja nu mai au ticuri sau ticurile diminuează semnificativ. Este necesar de diferențiat ticurile primare de cele secundare (care sunt asociate, de obicei, cu alte semne neurologice patologice), de tulburarea de conversie, stereotipii etc., deoarece abordarea terapeutică a acestora va fi diferită.

Aplicarea în practică a criteriilor ce definesc SGT și a ghidurilor de diagnostic și tratament (de exemplu, ghidul european [2]) ușurează semnificativ managementul corect al ticurilor și diminuează problemele sociale, psihologice și fizice ale pacienților.

## Concluzii

În prezent, SGT este considerat parte componentă al unui spectru larg ce include afecțiunea de ticuri (tranzitorii și cronice), TOC și THDA. SGT este cauzat de o tulburare de dezvoltare a creierului (baza neurologică), iar partea psihiatrică a acestui sindrom este constituită de comorbiditățile prezente la majoritatea pacienților. SGT este determinat de asocierea factorilor genetici și ai mediului ambiant. Acest sindrom este datorat disfuncției la nivelul circuitelor cortico-striato-talamo-corticale, cu implicarea neuromediatorului dopamina.

## Discussions

Nowadays, GTS is no more considered a rare disease. The notion of GTS has widened and now includes the mild tics as well. In the last decades, the hypothesis about the tics' etiology moved from the domain of psychology and psychiatry to the neurological one. The frequent but not compulsory association of GTS with the psychiatric symptomatology of ADHD, OCD, or rage attacks is determined by the shared genetic causes and by the dysfunction of the same brain regions and neuronal pathways. Depression is often caused by the difficulties of the social integration because of tics or/and by the comorbidities.

The results of multiple studies suggest the presence of the microstructural changes at the cortical and subcortical level (cortico-thalamo-striato-cortical circuit) that appear during the brain development and cause the clinic of GTS. The primordial etiologic factor of tics is the dopaminergic dysfunction. The tics are likely an expression of the multigenic heredity coupled with an important environmental influence. In some families the genes' mutations causing tics were detected, but they are multiple, different and not found in all patients with GTS. The results of the large studies being currently conducted can elucidate the genetic causes and the role of the ambience in GTS.

The sensory phenomena are the non-motor manifestations of the GTS, but their role in this disorder is not clear yet. They are very common in patients with tic but frequently are not mentioned spontaneously by the patients during the discussion with the physician.

At the same time, the majority of tics, especially the provisional (transient) ones, are considered a variant of normal neuronal development. The precise causes of the tics' chronicization are not known. The stress increases the already existent tics but is not their primary cause.

Tics frequently disappear without any treatment on their own even the chronic ones. By the age of 18, the majority of the affected people are tic-free or have only very mild tics. It is necessary to differentiate the primary tics from the secondary tics (which usually are associated with other neurological pathological signs), from the conversion disorder, stereotypies, etc., because they need different treatment.

The practical use of the criteria defining GTS and the diagnostic and therapeutic guidelines (e.g., the European guideline [2]) significantly facilitates the right management of tics and decreases the social, psychological, and physical problems of the patients.

## Conclusions

At the present time GTS is seen as a part of a large spectrum that includes tic disorder (provisional and chronic), OCD and ADHD. GTS is a disorder of the brain development (this being its neurological basis), and its comorbidities constitute its psychiatric part. GTS is determined by the association of the genetic factors and the environmental ones. This syndrome is due to the dysfunction at the level of the cortico-striato-thalamo-cortical circuits with the implication of the neuromediator dopamine.

Cunoașterea etiologiei și patogeniei SGT și a ticurilor este importantă pentru abordarea terapeutică adecvată a acestora.

### Abrevieri

DSM-5 – Manualul Diagnostic și Statistic, ediția a V-a (l. engl. *Diagnostic and Statistic Manual Text Revision, fifth edition*); fIRM – imageria prin rezonanță magnetică funcțională; GABA – acidul gamma-amino-butaric; L-DOPA – levodopa; SGT – sindromul Gilles de la Tourette; NLGN4 – gena neurologinei 4; SNC – sistemul nervos central; THDA - tulburare hiperkinetică de deficit de atenție; TOC – tulburare obsesiv-compulsivă a personalității.

### 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*) 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. Nadejda Coțofan: nimic de declarat. Lilia Rotaru: nimic de declarat.

### Contribuția autorilor:

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

### Referințe / references

1. PubMed [Internet]. Bethesda (MD): US National Library of Medicine. „PubMed.gov”. Disponibil la adresa: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed]. Accesat pe: 22.08.2014
2. Cath, D., Hedderly T, Ludolph A., Stern J, Murphy T, Hartmann A., Czernacki 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21445723
3. Freeman, R., Zinner S., Muller-Vahl K. *et al.* Coprophenomena in Tourette syndrome. *Dev Med Child Neurol*, 2009; 51(3): 218-27. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19183216
4. Jankovic J., Gelineau-Kattner R., Davidson A. Tourette's syndrome in adults. *Mov Disord*, 2010; 25(13): 2171-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20690167
5. Chee, K., Sachdev P. A controlled study of sensory tics in Gilles de la Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder using a structured interview. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997; 62(2): 188-92. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9048721
6. Itard, J. Study of several involuntary functions of the apparatus of movement, gripping, and voice. 1825. *Hist Psychiatry*, 2006; 17(67 Pt 3): 339-51. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17375450
7. Rickards H., Woolf A. Cavanna A. Trousseau's disease: a description of the Gilles de la Tourette syndrome 12 years before. 1885. *Mov Disord*, 2010; 25(14): 2285-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20672342
8. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statis-

The extensive knowledge of the etiology and pathogenesis of GTS and tics is essential for an adequate therapeutic approach.

### Abbreviations

DSM-5 – Diagnostic and Statistical Manual Text Revision, 5<sup>th</sup> edition; fMRI – functional magnetic resonance imaging; GABA – gamma-aminobutyric acid; L-DOPA – levodopa; GTS – Gilles de la Tourette syndrome; NLGN4 – the gene of the neurologine 4; CNS – central nervous system; ADHD – attention deficit/hyperactivity disorder; OCD – obsessive-compulsive disorder.

### 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. Nadejda Cotofan: nothing to declare. Lilia Rotaru: 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, IM, NC and LR contributed to the drafting and editing of the manuscript. The final manuscript was read and approved by all the authors.

9. tical manual of mental disorders (5<sup>th</sup> ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. http://www.cdc.gov/ncbddd/tourette/diagnosis.html
9. Bliss J. Sensory experiences of Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 1980; 37(12): 1343-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6934713
10. Leckman, J., Walker D., Cohen D. Premonitory urges in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry*, 1993; 150(1): 98-102. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8417589
11. Kane M. Premonitory urges as „attentional tics” in Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1994; 33(6): 805-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8083137
12. Kwak C., Dat Vuong K., Jankovic J. Premonitory sensory phenomenon in Tourette's syndrome. *Mov Disord*, 2003; 18(12): 1530-3. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14673893
13. Prado H., Rosario M., Lee J., Hounie A., Shavitt R., Miguel E. Sensory phenomena in obsessive-compulsive disorder and tic disorders: a review of the literature. *CNS Spectr*, 2008; 13(5): 425-32. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18496480
14. Steinberg T., Shmuel Baruch S., Harush A., Dar R., Woods D., Piacentini J., Apter A. Tic disorders and the premonitory urge. *J Neural Transm*, 2010; 117(2): 277-84. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20033236
15. Jackson S., Parkinson A., Kim S., Schuermann M., Eickhoff S. On the functional anatomy of the urge-for-action. *Cogn Neurosci*, 2011; 2(3-4): 227-243. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22804795

16. 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>
17. 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>
18. Robertson M., Eapen V., Cavanna A. The international prevalence, epidemiology, and clinical phenomenology of Tourette syndrome: a cross-cultural perspective. *J Psychosom Res*, 2009; 67(6): 475-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913651>
19. Jankovic, J., Fahn S. The phenomenology of tics. *Mov Disord*, 1986; 1(1): 17-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3332803>
20. Leckman J., Zhang H., Vitale A., Lahnin F., Lynch K., Bondi C., Kim Y., Peterson B. Course of tic severity in Tourette syndrome: the first two decades. *Pediatrics*, 1998; 102(1, pt. 1): 14-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9651407>
21. Knight T., Steeves T., Day L., Lowerison M., Jette N., Pringsheim T. Prevalence of tic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Neurol*, 2012; 47(2): 77-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22759682>
22. Scharf J., Miller L., Mathews C., Ben-Shlomo Y. Prevalence of Tourette syndrome and chronic tics in the population-based. A longitudinal study of parents and children cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2012; 51(2): 192-201 e5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22265365>
23. Coffey B., Biederman J., Geller J., Spencer T., Park K., Shapiro S., Garfield S. The course of Tourette's disorder: a literature review. *Harv Rev Psychiatry*, 2000; 8(4): 192-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11038344>
24. Singer H. Tourette's syndrome: from behaviour to biology. *Lancet Neurol*, 2005; 4(3):v149-59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15721825>
25. Bloch M., Peterson B., Scahill L., Otko J., Katsovich L., Zhang H., Leckman J.. Adulthood outcome of tic and obsessive-compulsive symptom severity in children with Tourette syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2006; 160(1): 65-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16389213>
26. Hassan N., Cavanna A. The prognosis of Tourette syndrome: implications for clinical practice. *Funct Neurol*, 2012; 27(1): 23-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22687163>
27. World Health Organization. (1993). ICD-10, the ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization. <http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/F01-F99/F90-F98/F95-F95.2>
28. Mejia N., Jankovic J. Secondary tics and tourettism. *Rev Bras Psiquiatr*, 2005; 27(1): 11-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867978>
29. Jankovic, J., Kurlan R. Tourette syndrome: evolving concepts. *Mov Disord*, 2011; 26(6): 1149-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21484868>
30. Leckman J., Pauls D., Zhang H. *et al.*, and Genetics Tourette Syndrome Association International Consortium. Obsessive-compulsive symptom dimensions in affected sibling pairs diagnosed with Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2003; 116B(1): 60-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12497616>
31. Burd L., Freeman R., Klug M., Kerbeshian J. Tourette Syndrome and learning disabilities. *BMC Pediatr*, 2005; 5: 34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16137334>
32. Cavanna A. Termine C. Tourette syndrome. *Adv Exp Med Biol*, 2007; 724: 375-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22411257>
33. Kurlan R., Como P, Miller B., Palumbo D., Deeley C., Andresen E., Eapen S., McDermott M. The behavioral spectrum of tic disorders: a community-based study. *Neurology*, 2012; 59 (3): 414-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177376>
34. Roessner V., Becker A., Banaschewski T., Freeman R., Rothenberger A. and Consortium Tourette Syndrome International Database. Developmental psychopathology of children and adolescents with Tourette syndrome – impact of ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2007; 16(Suppl. 1): 24-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17665280>
35. Grados M., Mathews C. and Genetics Tourette Syndrome Association International Consortium for. 2008. Latent class analysis of Gilles de la Tourette syndrome using comorbidities: clinical and genetic implications. *Biol Psychiatry*, 2008; 64(3): 219-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18359008>
36. Comings D., Comings B. A controlled family history study of Tourette's syndrome, I: Attention-deficit hyperactivity disorder and learning disorders. *J Clin Psychiatry*, 1990; 51(7): 275-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2365665>
37. Pauls D., Raymond C., Stevenson J., Leckman J. A family study of Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet*, 2001; 48(1): 154-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1985456>
38. Grados M. The genetics of obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome: an epidemiological and pathway-based approach for gene discovery. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2010; 49 (8): 810-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643314>
39. Mathews C., Grados M. Familiality of Tourette syndrome, obsessive-compulsive disorder, and attention-deficit/hyperactivity disorder: heritability analysis in a large sib-pair sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2011; 50(1): 46-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21156269>
40. Murphy T., Muter V. Risk factors for comorbidity in ADHD and GTS: looking beyond a single-deficit model. *Appl Neuropsychol Child*, 2012; 1(2): 129-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23428300>
41. Budman C., Rockmore L, Stokes J., Sossin M. Clinical phenomenology of epiTOCic rage in children with Tourette syndrome. *J Psychosom Res*, 2003; 55(1): 59-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12842232>
42. Chen K., Budman C., Diego Herrera L., Witkin J., Weiss N., Lowe T., Freimer N., Reus V., Mathews C. Prevalence and clinical correlates of explosive outbursts in Tourette syndrome. *Psychiatry Res*, 2013; 205(3): 269-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23040794>
43. Mol Debes N. Co-morbid disorders in Tourette syndrome. *Behav Neurol*, 2013; 27(1):7-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23187139>
44. Robertson M., Trimble M., Lees A. Self-injurious behaviour and the Gilles de la Tourette syndrome: a clinical study and review of the literature. *Psychol Med*, 1989; 19(3): 611-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2678199>
45. Mathews C., Waller J., Glidden D. *et al.* Self injurious behaviour in Tourette syndrome: correlates with impulsivity and impulse control. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004; 75(8): 1149-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15258218>
46. Clarke R., Lee S., Eapen V. Pathogenetic model for Tourette syndrome delineates overlap with related neurodevelopmental disorders including Autism. *Transl Psychiatry*, 2012; 2: e158. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15258218>
47. Ghosh D., Rajan P., Das D., Datta P., Rothner A., Erenberg G. Sleep disorders in children with tourette syndrome. *Pediatr Neurol*, 2014; 51 (1): 31-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24938137>
48. Castellán Baldan L., Williams K., Gallezot J. *et al.* Histidine decarboxylase deficiency causes tourette syndrome: parallel findings in humans and mice. *Neuron*, 2014; 81(1): 77-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24411733>
49. Paschou P. The genetic basis of Gilles de la Tourette Syndrome.

- Neurosci Biobehav Rev*, 2013; 37(6): 1026-39. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23333760>
50. Karagiannidis I, Rizzo R, Tarnok Z. *et al.* T. Replication of association between a SLITRK1 haplotype and Tourette Syndrome in a large sample of families. *Mol Psychiatry*, 2012; 17(7): 665-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22083730>
  51. Paschou P, Fernandez T, Sharp F, Heiman G, Hoekstra P. Genetic susceptibility and neurotransmitters in Tourette syndrome. *Int Rev Neurobiol*, 2013; 112: 155-77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24295621>
  52. Dietrich A, Fernandez T, King R, State M, Tischfield J, Hoekstra P, Heiman G. and Genetics Collaborative Group „The Tourette International Collaborative Genetics (TIC Genetics) study, finding the genes causing Tourette syndrome: objectives and methods.” *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24771252>
  53. A complete genome screen in sib pairs affected by Gilles de la Tourette syndrome. The Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics. *Am J Hum Genet*, 1999; 65(5): 1428-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10521310>
  54. Kano Y, Ohta M, Nagai Y, Pauls D, Leckman J. A family study of Tourette syndrome in Japan. *Am J Med Genet*, 2001; 105(5): 414-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11449392>
  55. McMahon W, Carter A, Fredine N, Pauls D. Children at familial risk for Tourette's disorder: child and parent diagnoses. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2003; 121B (1): 105-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12898584>
  56. Davis L, Yu D, Keenan C. *et al.* Partitioning the heritability of Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder reveals differences in genetic architecture. *PLoS Genet* 9, 2013; no. 10: e1003864. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24204291>
  57. Hoekstra P, Dietrich A, Edwards M, Elamin I, Martino D. Environmental factors in Tourette syndrome. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013; 37(6): 1040-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23092654>
  58. Chao T, Hu J, Pringsheim T. Prenatal risk factors for Tourette syndrome: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2014; 14: 53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24479407>
  59. Mathews C, Scharf J, Miller L, Macdonald-Wallis C, Lawlor D, Ben-Shlomo Y. Association between pre- and perinatal exposures and Tourette syndrome or chronic tic disorder in the Alspac cohort. *Br J Psychiatry*, 2014; 204 (1): 40-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24262815>
  60. Martino D, Zis P, Buttiglione M. The role of immune mechanisms in Tourette syndrome. *Brain Res*, 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24845720>
  61. Felling R, Singer H. Neurobiology of tourette syndrome: current status and need for further investigation. *J Neurosci*, 2011; 31 (35): 12387-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21880899>
  62. Weidinger E, Krause D, Wildenauer A, Meyer S, Gruber R, Schwarz M, Muller N. Impaired activation of the innate immune response to bacterial challenge in Tourette syndrome. *World J Biol Psychiatry*, 2014; 1-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24910103>
  63. EMTICS, represented by: University Medical Center Groningen, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Academisch Ziekenhuis Groningen, Dr. Hoekstra P, „EMTICS. European Multicentre Tics Study”. [<http://www.emtics.eu/>]. Accessed on: 22.08.2014.
  64. Buse J, Schoenefeld K, Munchau A, Roessner V. Neuromodulation in Tourette syndrome: dopamine and beyond. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013; 37(6): 1069-84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23085211>
  65. Heinz A, Knable M, Wolf S, Jones D, Gorey J, Hyde T, Weinberger D. Tourette's syndrome: [I-123]beta-CIT SPECT correlates of vocal tic severity. *Neurology*, 2013; 51(4): 1069-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9781531>
  66. Singer H, Szymanski S, Giuliano J, Yokoi F, Dogan A, Brasic J, Zhou Y, Grace A, Wong D. Elevated intrasynaptic dopamine release in Tourette's syndrome measured by PET. *Am J Psychiatry*, 2002; 159(8): 1329-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12153825>
  67. Singer H, Minzer K. Neurobiology of Tourette's syndrome: concepts of neuroanatomic localization and neurochemical abnormalities. *Brain Dev*, 2003; 25(Suppl 1): S70-84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14980376>
  68. Segura B, Strafella A. Functional imaging of dopaminergic neurotransmission in Tourette syndrome. *Int Rev Neurobiol*, 2013; 112: 73-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24295618>
  69. Denys D, de Vries F, Cath D. *et al.* Dopaminergic activity in Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2013; 23(11): 1423-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23876376>
  70. Lerner A, Bagic A, Simmons J. *et al.* Widespread abnormality of the gamma-aminobutyric acid-ergic system in Tourette syndrome. *Brain*, 2012; 135(Pt 6): 1926-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22577221>
  71. Di Cristo G, Pizzorusso T, Cancedda L, Sernagor E. GABAergic circuit development and its implication for CNS disorders. *Neural Plast*, 2012; no. 2011: 623-705.
  72. Pallotto M, Deprez F. Regulation of adult neurogenesis by GABAergic transmission: signaling beyond GABAA-receptors. *Front Cell Neurosci*, 2014; 8:166. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24999317>
  73. Anderson G, Pollak E, Chatterjee D, Leckman J, Riddle M, Cohen D. Brain monoamines and amino acids in Gilles de la Tourette's syndrome: a preliminary study of subcortical regions. *Arch Gen Psychiatry*, 2012; 49 (7): 584-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1378261>
  74. Udvardi P, Nespole E, Rizzo F, Hengerer B, Ludolph A. Nondopaminergic neurotransmission in the pathophysiology of Tourette syndrome. *Int Rev Neurobiol*, 2013; 112: 95-130. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24295619>
  75. Weeks R, Lees A, Brooks D. Tourette's syndrome and the opioid system. *Lancet*, 1994; 343 (8905): 1107-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7909135>
  76. Curtis A, Clarke C, Rickards H. Cannabinoids for Tourette's Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009; (4): CD006565. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821373>
  77. Leckman J, Bloch M, Smith M, Larabi D, Hampson M. Neurobiological substrates of Tourette's disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2010; 20(4): 237-47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20807062>
  78. Kataoka Y, Kalanithi P, Grantz H, Schwartz M, Saper H, Leckman J, Vaccarino F. Decreased number of parvalbumin and cholinergic interneurons in the striatum of individuals with Tourette syndrome. *J Comp Neurol*, 2010; 518(3): 277-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19941350>
  79. Singer H, Dickson J, Martinie D, Levine M. Second messenger systems in Tourette's syndrome. *J Neurol Sci*, 1995; 128(1): 78-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7722537>
  80. Worbe Y, Gerardin E, Hartmann A. *et al.* Distinct structural changes underpin clinical phenotypes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*, 2010; 133(Pt 12): 3649-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20959309>
  81. Worbe Y, Sgambato-Faure V, Epinat J, Chaigneau M, Tande D, Francois C, Feger J, Tremblay L. Towards a primate model of Gil-



- les de la Tourette syndrome: anatomo-behavioural correlation of disorders induced by striatal dysfunction. *Cortex*, 2013; 49(4): 1126-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23040317>
82. Cummings J. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol*, 1993; 50 (8): 873-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8352676>
  83. Worbe Y, Malherbe C., Hartmann A. *et al.* Functional immaturity of cortico-basal ganglia networks in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*, 2012; 135(Pt 6):1937-46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22434213>
  84. Neuner I, Schneider F, Shah N. Functional neuroanatomy of tics. *Int Rev Neurobiol*, 2013; 112: 35-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24295617>
  85. Neuner I, Werner C., Arrubla J., Stocker T, Ehlen C., Wegener H., Schneider F, Shah N. Imaging the where and when of tic generation and resting state networks in adult Tourette patients. *Front Hum Neurosci*, 2014; 8: 362 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24904391>
  86. Bohlhalter S., Goldfine A., Matteson S., Garraux G., Hanakawa T., Kan-saku K., Wurzman R., Hallett M. Neural correlates of tic generation in Tourette syndrome: an event-related functional MRI study. *Brain*, 2006; 129(Pt 8): 2029-37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16520330>
  87. Lerner A., Bagic A., Boudreau E. *et al.* Neuroimaging of neuronal circuits involved in tic generation in patients with Tourette syndrome. *Neurology*, 2007; 68(23): 1979-87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17548547>
  88. Tobe R., Bansal R., Xu D., Hao X., Liu J., Sanchez J., Peterson B. Cerebellar morphology in Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Ann Neurol*, 2010; 67(4): 479-87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20437583>
  89. Pourfar M., Feigin A., Tang C. *et al.* Abnormal metabolic brain networks in Tourette syndrome. *Neurology*, 2011; 76 (11): 944-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21307354>
  90. Muller-Vahl K., Grosskreutz J., Prell T., Kaufmann J., Bodammer N., Peschel T. Tics are caused by alterations in prefrontal areas, thalamus and putamen, while changes in the cingulate gyrus reflect secondary compensatory mechanisms. *BMC Neurosci*, 2014; 15:6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24397347>
  91. Franzkowiak S., Pollok B., Biermann-Ruben K. *et al.* Motor-cortical interaction in Gilles de la Tourette syndrome. *PLoS One*, 2012; 7 (1): e27850. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22238571>
  92. Ganos C., Ogrzal T., Schnitzler A., Munchau A. The pathophysiology of echopraxia/echolalia: relevance to Gilles de la Tourette syndrome. *Mov Disord*, 2012; 27(10): 1222-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22807284>
  93. Mink J. Neurobiology of basal ganglia and Tourette syndrome: basal ganglia circuits and thalamo-cortical outputs. *Adv Neurol*, 2006; 99: 89-98. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16536354>
  94. Wang Z., Maia T, Marsh R., Colibazzi T, Gerber A., Peterson B. The neural circuits that generate tics in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry*, 2011; 168(12): 1326-37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21955933>
  95. Peterson B., Staib L., Scahill L. *et al.* Regional brain and ventricular volumes in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 2001; 58(5): 427-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11343521>
  96. Thomalla G., Siebner H., Jonas M. *et al.* Structural changes in the somatosensory system correlate with tic severity in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*, 2009; 132(Pt 3): 765-77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19136548>
  97. Draganski B., Martino D., Cavanna A., Hutton C., Orth M., Robertson M., Critchley H., Frackowiak R. Multispectral brain morphometry in Tourette syndrome persisting into adulthood. *Brain*, 2010; 133(Pt 12): 3661-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21071387>
  98. Peterson B., Choi H., Hao X. *et al.* Morphologic features of the amygdala and hippocampus in children and adults with Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 2007; 64(11): 1281-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984397>
  99. Baumer T., Thomalla G., Kroeger J. *et al.* Interhemispheric motor networks are abnormal in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Mov Disord*, 2010; 25 (16): 2828-37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20960481>
  100. Plessen K., Gruner R., Lundervold A. *et al.* Reduced white matter connectivity in the corpus callosum of children with Tourette syndrome. *J Child Psychol Psychiatry*, 2006; 47(10): 1013-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17073980>
  101. Wonders C., Anderson S. The origin and specification of cortical interneurons. *Nat Rev Neurosci*, 2006; 7(9): 687-96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16883309>
  102. Orth M., Rothwell J. Motor cortex excitability and comorbidity in Gilles de la Tourette syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009; 80 (1): 29-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18931001>
  103. Munchau A., Thomalla G., Roessner V. [Somatosensory phenomena and the role of sensorimotor circuits in Gilles de la Tourette syndrome]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, 2011; 39(3): 161-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21563107>
  104. Lerner A., Bagic A., Hanakawa T. *et al.* Involvement of insula and cingulate cortices in control and suppression of natural urges. *Cereb Cortex*, 2009; 19(1): 218-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18469316>
  105. Rajagopal S., Cavanna A. Premonitory urges and sensorimotor processing in Tourette syndrome. *Behav Neurol*, 2013; 27(1): 65-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23187151>
  106. Mazzone S., McGovern A., Yang S., Woo A., Phipps S., Ando A., Leech J. Farrell M. Sensorimotor circuitry involved in the higher brain control of coughing. *Cough*, 2013; 9(1): 7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23497672>
  107. Davenport P., Vovk A. Cortical and subcortical central neural pathways in respiratory sensations. *Respir Physiol Neurobiol*, 2009; 167 (1): 72-86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18977463>
  108. Orth M., Munchau A. Transcranial magnetic stimulation studies of sensorimotor networks in Tourette syndrome. *Behav Neurol*, 2013; 27 (1): 57-64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23187144>
  109. Peterson B., Choi H., Hao X. *et al.* Morphologic features of the amygdala and hippocampus in children and adults with Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 2007; 64(11): 1281-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984397>
  110. Plessen K., Royal J., Peterson B. Neuroimaging of tic disorders with co-existing attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2007; 16(Suppl 1): 60-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17665284>
  111. van Woerkom T., Roos R., van Dijk J. Altered attentional processing of background stimuli in Gilles de la Tourette syndrome: a study in auditory event-related potentials evoked in an oddball paradigm. *Acta Neurol Scand*, 1997; 90(2): 116-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7801737>
  112. Johannes S., Wieringa B., Mantey M. *et al.* Altered inhibition of motor responses in Tourette Syndrome and Obsessive-Compulsive Disorder. *Acta Neurol Scand*, 2001; 104 (1): 36-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11442441>
  113. Franzkowiak S., Pollok B., Biermann-Ruben K., Sudmeyer M., Paszek J., Jonas M., Thomalla G., Baumer T., Orth M., Munchau A., Schnitzler A. Altered pattern of motor cortical activation-inhibition during voluntary movements in Tourette syndrome. *Mov Disord*, 2011; 25(12): 1960-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20669250>

## Evaluarea comparativă a fezabilității chestionarelor de screening preoperatoriu al pacienților cu apnee obstructivă de somn. Revistă sistematizată de literatură

Tatiana Ambrosii<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

### Autor corespondent:

Tatiana Ambrosii, doctorand

Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, MD-2004, Republica Moldova  
e-mail: tatiana.ambrosie@gmail.com

## Comparative evaluation of the feasibility of preoperative screening questionnaires in patients with obstructive sleep apnea. Systematic review of the literature

Tatiana Ambrosii<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>„Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy from Republic of Moldova

### Corresponding author:

Tatiana Ambrosii, PhD fellow

First chair of anesthesiology and reanimatology „Valeriu Ghereg”  
„Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy  
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chisinau, MD-2004, Republic of Moldova  
e-mail: tatiana.ambrosie@gmail.com

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

Screening-ul pacienților cu apnee obstructivă de somn (AOS), bazat pe chestionare de evaluare standardizate, este din ce în ce mai frecvent utilizat în medicina internă. Nu a fost, deocamdată, estimat rolul chestionarelor de screening al pacienților cu AOS pentru perioada perioperatorie și corelarea scorului lor cu rata complicațiilor postoperatorii.

### Ipoteza de cercetare

Chestionarele de screening al pacienților cu AOS au o utilitate și o capacitate de predicție a complicațiilor postoperatorii variabilă, datorate parametrilor diferiți, din care acestea sunt constituite.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul evaluează datele recente, raportate în literatură, care descriu utilitatea aplicării chestionarelor de screening al pacienților cu AOS pentru perioada perioperatorii.

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

Screening patients with obstructive sleep apnea (OSA), based on evaluation with standardized questionnaires, it is becoming more commonly used in internal medicine. Not yet estimated is the role of screening questionnaires for patients with an OSA score in perioperative period and their correlation with the rate of postoperative complications.

### Research hypothesis

Screening questionnaires for patients with OSA have a utility and variable predictive capacity of the postoperative complications, due to different parameters of which they are composed.

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

Article evaluates recent data reported in the literature, describing the usefulness of application of the screening questionnaires at patients with OSA in perioperative period.

### Rezumat

**Introducere.** Apneea obstructivă de somn (AOS) este cea mai frecventă tulburare a respirației, asociată somnului, cu o prevalență crescândă în întreaga lume din cauza răspândirii obezității în populația umană și creșterii speranței ei de viață. Pentru identificarea precoce a persoanelor cu AOS, au fost elaborate o serie de chestionare specializate de screening, care

### Abstract

**Introduction.** Obstructive sleep apnea (OSA) is an extremely common sleep related breathing disorder, and its prevalence has been increasing throughout the world because of obesity and increasing age of the general population. For early identification of people with OSA, were developed many specialized screening questionnaires that include various pa-