

J. L. Lampreave Márquez

Aplicación de las técnicas de neuroimagen funcional al estudio de una enfermedad psiquiátrica infanto-juvenil: el síndrome de Gilles de la Tourette

Servicio de Medicina Nuclear.  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

*Functional neuroimaging techniques application in the study of an infant-juvenile psychiatric disorder: the Gilles de la Tourette's syndrome*

Correspondencia:  
J. L. Lampreave Márquez  
Servicio de Medicina Nuclear  
Hospital General Univ. Gregorio Marañón  
Maizquez, 7  
28009 Madrid

**RESUMEN**

El desarrollo de las técnicas de neuroimagen funcional ha permitido su empleo cada vez más frecuente en las patologías psiquiátricas, ayudando en el diagnóstico diferencial de algunas enfermedades, correlacionando la sintomatología con los hallazgos de imagen en casos difíciles, valorando e incluso prediciendo la respuesta a la medicación y mejorando el conocimiento sobre la patogénesis de estos trastornos. En este trabajo se presenta la aplicación de esta nueva tecnología (PET, SPECT, EEG) al Síndrome de Gilles de la Tourette (GdT).

**PALABRAS CLAVE**

Gilles de la Tourette; SPECT; PET; EEG; Neuroimagen.

**ABSTRACT**

*The development of functional neuroimaging techniques has favoured their increasing application in psychiatric disorders, helping in the clinical differential diagnosis of some diseases, correlating symptoms with image findings, assessing and even predicting response to treatment and improving the current knowledge of their pathogenesis. In the present work, the usefulness of this new technology (PET, SPECT, EEG) in the Gilles de la Tourette's Syndrome (GdT) is presented.*

**KEY WORDS**

*Tourette's Syndrome; SPECT; PET; EEG; Neuroimaging.*

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Gilles de la Tourette (GdT) es un trastorno psiquiátrico caracterizado por presentar tics motores y fonatorios múltiples durante un período superior a un año <sup>(1)</sup>. Aunque es relativamente homogénea en comparación con otras patologías psiquiátricas, presenta en ocasiones dificultades para su diagnóstico diferencial debido a su asociación frecuente con sintomatología obsesiva y compulsiva (TOC) y con hiperactividad y déficit de atención (ADHD) (aproximadamente 50% de los casos) <sup>(2,4)</sup> y por su difícil diferenciación de los tics motores múltiples cuando los períodos de afectación clínica no son continuos.

Diferentes estudios realizados en la década de los 80 objetivaron una temprana edad de inicio de los síntomas, en torno a los 7 años, en forma de tics faciales en el 66% de los casos, tics de cabeza y cuello o brazos en el 22% y tan sólo el 13% con tics verbales <sup>(5)</sup>. Aunque se estimó inicialmente una baja incidencia del GdT, se ha propuesto la posibilidad de que muchos de ellos pasen desapercibidos por no precisar atención médica <sup>(6)</sup>. Si se incluyen también los tics crónicos y el TOC como parte del espectro de afectación clínica Tourette la incidencia ha sido estimada en 1 cada 100 personas aproximadamente <sup>(7,8)</sup>.

La evolución de la enfermedad tras la adolescencia es variable, repartiéndose en grupos de aproximadamente 30% entre remisión (26% <sup>(9)</sup>, 30-40% <sup>(10)</sup>), mejoría (47% <sup>(9)</sup>, 30% <sup>(10)</sup>) y sin cambios o empeoramiento (28% <sup>(9)</sup>, 30% <sup>(10)</sup>). El tratamiento de base continúa siendo farmacológico, fundamentalmente a base de neurolépticos como el haloperidol o el pimozide.

## TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN MORFOLÓGICAS

La mayor parte de los estudios llevados a cabo con la *Tomografía Axial Computarizada* (TAC) y con la *Resonancia Magnética Nuclear* (RM) no han referido hallazgos significativos, salvo ciertas alteraciones anatómicas en su mayor parte poco con-

sistentes. Se han puesto de manifiesto la existencia de defectos aislados, como quistes, dilataciones ventriculares leves o de la cisura silviana <sup>(11,12)</sup>. Otros autores han referido asimetrías lenticulares por reducción del tamaño del putamen izquierdo <sup>(13,14)</sup>. También se han descrito tiempos de relajación T2 asimétricos en todo el cerebro de los GdT <sup>(15)</sup>.

## ELECTROENCEFALOGRAFÍA

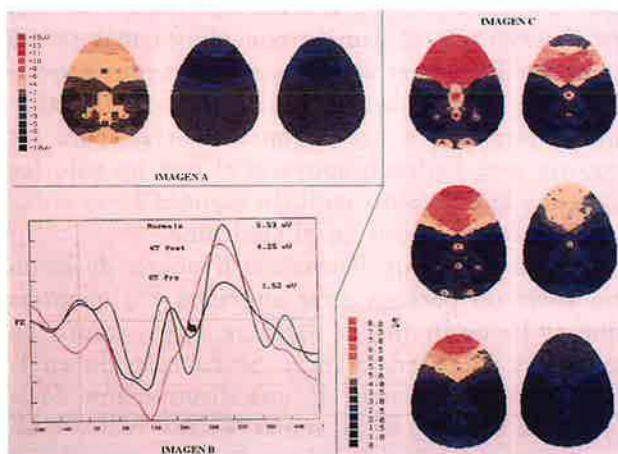
Si bien en un principio se describieron alteraciones en el *Registro Encefalográfico* basal muy frecuentes, generalmente en forma de un enlentecimiento leve y difuso de la actividad cerebral o presencia de actividad epileptiforme <sup>(16,17)</sup>, posteriores estudios realizados con GdT libres de tratamiento han reducido el porcentaje de alteraciones prácticamente a las encontradas en los individuos normales <sup>(18,19)</sup>.

Recientemente ha sido publicado un estudio <sup>(20)</sup> con 12 parejas de gemelos monozigóticos en los que al menos 1 de los 2 tenía GdT. En 9 de ellas se observó que el gemelo con clínica más severa tenía un EEG más alterado por aumento generalizado de la actividad theta, alcanzándose las máximas diferencias a nivel frontal central. Para los autores este hallazgo apoyaría el que no sólo los ganglios basales sino también algunas áreas corticales estén afectados en el síndrome.

Por su parte, los *Potenciales Evocados* de latencia corta no parecen estar alterados <sup>(21)</sup>, mientras que si lo están los de latencia larga, tanto en amplitud como en latencia. Se ha referido en la literatura la presencia de una disminución de la amplitud negativa de las ondas N100 y N2b <sup>(22)</sup>, así como una reducción de la latencia de las ondas N200 y P300 y alargamiento en el caso de la N100 <sup>(21)</sup>. La variación contingente negativa (CNV) se ha descrito alterada por distintos grupos, tanto por aumento <sup>(23)</sup> como por disminución <sup>(24)</sup>. Se cree que puede reflejar el tono dopaminérgico, principalmente su componente más tardío, mientras que la CNV precoz parece estar influida por el sistema adrenérgico <sup>(25)</sup>. Ha sido propuesto un posible origen frontal de la CNV, por lo que su estudio sería de utilidad en las patologías neuropsiquiátricas que

166 afecten a este lóbulo <sup>(26)</sup>. También ha sido relacionada con la atención selectiva, pues se ha descrito una CNV de mayor amplitud cuando dicha atención se incrementa <sup>(27)</sup>. Su origen es aún desconocido, si bien su distribución depende de la tarea motora <sup>(28)</sup>.

En un estudio realizado con 5 GdT con y sin medicación, nuestro grupo encontró un incremento de la actividad lenta (delta y theta) en los no medicados, que disminuía con el tratamiento <sup>(29)</sup> (Fig. 1). Asimismo, observamos en los electrodos de línea media, especialmente Fz, una onda P300 de latencia normal aunque de amplitud reducida en la condición "sin tratamiento", que aumentaba aunque sin alcanzar la normalidad al tomar haloperidol (Fig. 1). Sin embargo, el hallazgo más relevante y el único estadísticamente significativo a pesar del escaso número de pacientes, fue la aparición de una CNV muy reducida de amplitud que mejoraba espectacularmente tras el tratamiento, asemejándose al patrón normal (Fig. 1).



**Figura 1.** EEG y potenciales evocados. Imagen A: Nótese el elevado porcentaje de actividad lenta frontal (delta y theta, en color rojo) en los pacientes GdT sin haloperidol (pre) que mejora parcialmente con el tratamiento (post). Imagen B: Onda P300 de escasa amplitud y latencia normal antes del tratamiento en Fz (pre), que se incrementa con la medicación (post). Imagen C: El componente precoz y tardío de la CNV (1 y 2 en colores azules) presente en controles no se detecta en GdT sin tratamiento, mejorando significativamente con haloperidol.

## TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES Y TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO

Los estudios efectuados con fluorodeoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG) y *Tomografía por Emisión de Positrones* (PET) han referido en su mayoría la presencia de descenso en el metabolismo de la glucosa, localizado fundamentalmente en el lóbulo frontal (región orbitofrontal, cíngulo anterior), en lóbulo temporal (ínsula, región parahipocámpica) y estructuras subcorticales <sup>(30,31)</sup>. Uno de los estudios más interesantes es el de Stoetter et al <sup>(31)</sup>, que compararon mediante un análisis cuantitativo, el metabolismo regional cerebral de 18 GdT sin tratamiento y de 16 controles de sexo y edad equivalentes. No encontraron diferencias en el consumo global cerebral de la glucosa entre ambos grupos, pero sí en el consumo regional. Los pacientes presentaron una menor tasa metabólica en diferentes regiones, principalmente en córtex orbitofrontal, ínsula inferior, región parahipocámpica y estriado ventral. De forma opuesta, existió comparativamente con normales un mayor consumo en las áreas rolándica, premotora lateral, motora suplementaria y lóbulo parietal superior. Los autores concluyeron que el estriado ventral era la estructura que mejor distinguía pacientes de controles y la región frontoorbitaria y la ínsula los córtex frontal y límbico más afectados respectivamente. Los autores sugirieron que estos hallazgos podrían estar traduciendo una alteración de las relaciones funcionales entre las regiones límbicas y las regiones sensoriomotoras.

De forma similar, con *Tomografía por Emisión de Fotón Único* (SPECT) y utilizando trazadores de perfusión que atraviesen la barrera hematoencefálica y se distribuyan proporcionalmente al flujo (<sup>99m</sup>Tc-HMPAO), se ha referido hipoperfusión frontal, temporal y subcortical <sup>(32-34)</sup>. Moriarty et al <sup>(35)</sup> describieron hipoperfusión en caudado, cíngulo anterior y región prefrontal izquierda asociada a una hiperperfusión temporal medial posterior derecha.

Nuestro grupo ha encontrado una significativa hipoperfusión de la región temporal mesial y lateral bilateral, así como de la región frontal antero-

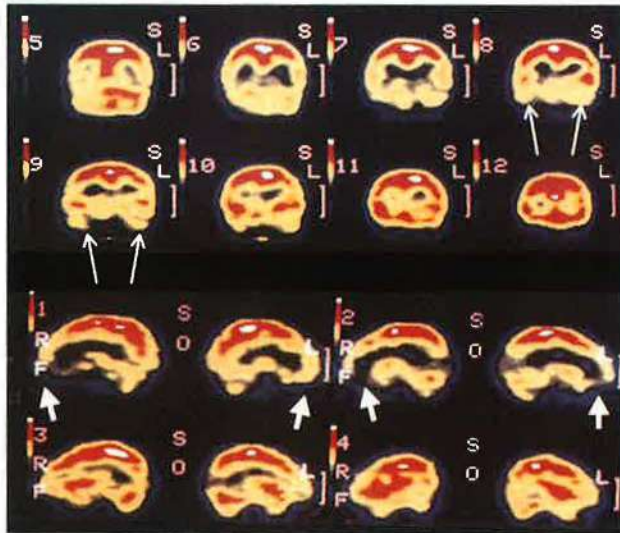


Figura 2. SPECT cerebral de perfusión en pacientes GdT sin tratamiento. Nótese la hipoperfusión de ambos lóbulos temporales en los cortes coronales (flechas largas) y de la región frontal anterior medial, principalmente orbitofrontal (flechas cortas).

basal (frontal orbitario y medial anterior bilateral) en una muestra de 14 GdT sin tratamiento<sup>(36)</sup> (Fig. 2). Tras tratamiento con neurolépticos habituales (haloperidol y pimozide) se objetivó un discreto aumento global de la perfusión y una significativa reperfusión de algunas de estas regiones previamente hipoperfundidas (orbitofrontal y frontal medial bilateral y temporal mesial izquierdo)<sup>(37)</sup>.

Como hallazgos realmente discordantes se ha descrito hipermetabolismo en el putamen de pacientes GdT con TOC asociado al compararlos con pacientes con TOC puro<sup>(38)</sup>, ya que la hiperperfluación frontal derecha en 20 GdT libres de medicación descrita por George et al<sup>(39)</sup> no fue confirmada en posteriores estudios del mismo grupo<sup>(35)</sup>.

También se han realizado estudios con marcadores de neuroreceptores en PET. El número de receptores D2 parece estar conservado, según se desprende de estudios efectuados con <sup>11</sup>C-metilespiperona<sup>(40)</sup> y raclopride<sup>(41,42)</sup>. Tampoco parece existir una alteración en el almacenamiento o metabolismo de la dopamina medido con fluorodopa

marcada<sup>(43)</sup>. Más escasos son los estudios de receptores D2 con <sup>123</sup>I-IBZM (yodo metoxibenzamida) y SPECT. Si bien algunos autores no han descrito alteraciones en su captación a nivel estriatal en GdT con y sin tratamiento<sup>(44)</sup>, otros han encontrado una menor fijación en pacientes sin tratamiento<sup>(45)</sup> que podría reflejar fenómenos de down regulation por una hiperactividad dopaminérgica. Es interesante el hecho de que los pacientes que toman haloperidol de forma crónica presenten un fenómeno de up-regulation que puede persistir meses tras la retirada de la medicación<sup>(46)</sup>.

Sin embargo, si se ha descrito una alteración dopaminérgica presináptica con técnicas de neuroimagen. Wong et al<sup>(47)</sup> describieron en 1994 un mayor número de transportadores dopaminérgicos utilizando PET y [<sup>11</sup>C]CFT (2β-carbometoxi-3β-4-fluorofenil-tropano). También se ha referido un aumento de la fijación (37% y un 50% más en caudado y putamen respectivamente) en estudios

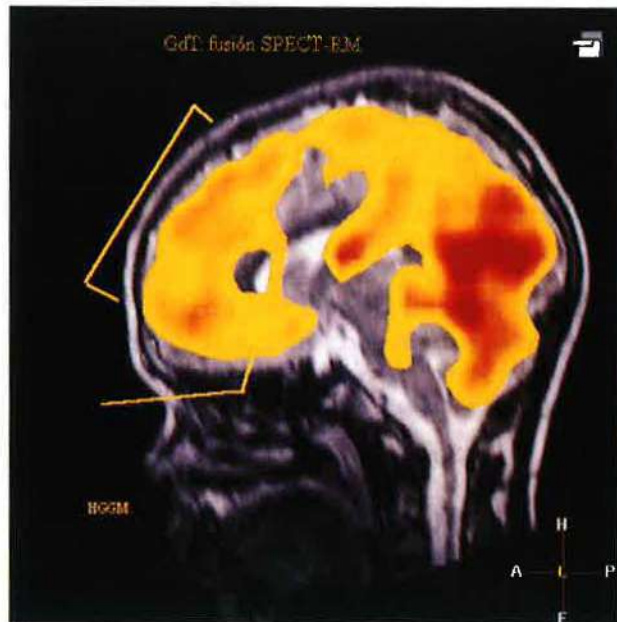


Figura 3. Corte sagital de una fusión en color en un paciente GdT sin tratamiento. El SPECT cerebral de perfusión muestra una discreta hipoperfusión a nivel frontal (flechas). Con la RM se localiza en corteza orbitofrontal y frontal medial anterior.

168 postmortem del [<sup>3</sup>H] mazindol <sup>(48)</sup>, mientras que el número de receptores D1 y D2 medidos con [<sup>3</sup>H]SCH 23390 y [<sup>3</sup>H]spiperona respectivamente eran normales. De forma similar se ha descrito un 37% mayor de unión de <sup>123</sup>I-βCIT SPECT (marcador in vivo de los transportadores de dopamina en el estriado) <sup>(49)</sup>.

Posiblemente en un futuro próximo el registro de imágenes médicas multimodalidad de estudios morfológicos (CT y/o RM) y funcionales (PET y/o SPECT) permitirán un mejor estudio de las patologías psiquiátricas, proporcionando un sustrato anatómico a los hallazgos isotópicos de peor resolución pero en gran concordancia con la clínica del paciente (Fig. 3). Los estudios de semicuantificación cerebral en SPECT y PET se verán favorecidos por una más exacta delimitación de las regiones de interés escogidas en función de cada patología.

## CONCLUSIÓN

En base a los hallazgos descritos de flujo y metabolismo cerebrales y en el EEG, parece probable que exista una alteración a nivel temporal y frontal en los pacientes GdT. Asimismo, los ganglios de la base deben de estar involucrados en la patogenia de la enfermedad, ya que se ha referido en la literatura la existencia de hipometabolismo <sup>(51)</sup>, hipoperfusión <sup>(52)</sup>, hipermetabolismo <sup>(53)</sup> o simplemente asimetrías de la perfusión a este nivel <sup>(50)</sup>. También el sistema dopaminérgico debe estar involucrado de alguna forma en el GdT, no sólo porque los pacientes respondan clínicamente a los neurolépticos,

o porque los niveles del ácido homovanílico en LCR estén disminuidos, elevándose tras el tratamiento <sup>(51)</sup> sino también por los estudios de neuroreceptores que reflejan un aumento del número de transportadores de la dopamina <sup>(47-49)</sup>.

Se han propuesto distintas teorías para explicar la implicación del sistema dopaminérgico en el GdT, como una posible hipersensibilidad de los receptores D2 <sup>(52)</sup> o una alteración de segundos mensajeros <sup>(53)</sup>. Es interesante el que los receptores D2 estén distribuidos densamente en el córtex especialmente motor y, de forma predominante, en la matriz del estrioso a nivel de estriado. Este último está muy relacionado con áreas motoras <sup>(54)</sup> y parece estar alterado en el GdT, según se han comentado anteriormente en los estudios de flujo y metabolismo. Una hiperactividad dopaminérgica podría originar una reducción de la actividad de la adenilatociclasa que justificara la disminución de los niveles de AMPc postsináptico encontrada por algunos autores <sup>(53)</sup>.

Teniendo en cuenta los circuitos fronto-subcorticales descritos por Alexander et al <sup>(55)</sup> y la correlación de su disfunción con algunas patologías neuropsiquiátricas <sup>(56,57)</sup>, en el GdT podría existir una hipoactividad del circuito orbitofrontal, que recibe importantes aferencias del temporal y otras regiones frontales anteriores y que se proyecta sobre el estriado ventral y de ahí a tálamo y de vuelta al lóbulo frontal. Dicha hipoactividad se vería reflejada en las técnicas de neuroimagen como una hipoperfusión e hipometabolismo (SPECT y PET respectivamente) y aparición de actividad lenta o disfunción de la onda CNV (EEG).

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual. Fourth Edition. Washington; 1994.
2. Frankel M, Cummings JL, Robertson MM, Trimble MR, Hill MA, Benson DF. Obsessions and compulsions in Gules de la Tourette's syndrome. *Neurology* 1986;36:378-82.
3. Pitman RK, Green RC, Jenike MA, Mesulam MM. Clinical comparison of Tourette's disorder and obsessive-compulsive disorder: evidence supporting a genetic relationship. *Am J Psychiatry* 1987;144:1166-71.
4. Eapen V, Pauls DL, Robertson MM. Evidence for autosomal dominant transmission in Tourette's syndrome: United Kingdom Cohort Study. *Br J Psychiatry* 1993;162:593-6.
5. Bruun RD. The natural history of Tourette's syndrome. En: Cohen DJ, Bruun RD, Leckman JF, eds. *Tourette's syndrome and tic disorders: clinical understanding and treatment*. New York: Jon Wiley & Sons; 1988.
6. Kurlan R. Hypothesis II: Tourette's Syndrome is part of a clinical spectrum that includes normal brain development. *Arch Neurol* 1994;51:1145-50.

7. Kurlan R. Tourette's syndrome: current concepts. *Neurology* 1989;39:1625-30.
8. Cohen DJ, Leckman JF. Developmental psychopathology and neurobiology of Tourette's Syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:2-15.
9. Erenberg G, Cruse RP, Ruthner AD. The natural history of Tourette syndrome. A follow-up study. *Ann Neurol* 1987; 22:383-5.
10. Singer HS, Walkup JT. Tourette syndrome and other tic disorders: diagnosis, pathophysiology and treatment. *Medicine* 1991;70:15-32.
11. Chase TN, Geoffrey V, Gillespie M, Burrows GH. Structural and functional studies of Gilles de la Tourette Syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 1986;142:851-5.
12. Harcherik DF, Cohen DJ, Orts S. Computed tomographic brain scanning in four neuropsychiatric disorders of childhood. *Am J Psychiatry* 1989;154:731-4.
13. Singer HS, Reiss AL, Brown JE, et al. Volumetric MRI changes in basal ganglia of children with Tourette's Syndrome. *Neurology* 1993;43:950-6.
14. Peterson B, Riddle MA, Cohen DJ, Katz LD, Smith JC, Hardin MT, Leckman JF. Reduced basal ganglia volumes in Tourette's syndrome using three-dimensional reconstruction techniques from magnetic resonance images. *Neurology* 1993; 43:941-9.
15. Peterson B, Gore JC, Riddle MA, Cohen DJ, Leckman JF. Abnormal magnetic resonance imaging T2 relaxation time asymmetries in Tourette's syndrome. *Psychiatry Res* 1994; 55:205-21.
16. Verma NP, Syrigou-Papavasiliou A, LeWitt PA. Electroencephalographic findings in unmedicated, neurologically and intellectually intact Tourette syndrome patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986;64:12-20.
17. Cavazzuti GB, Capella L, Nalin A. Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. *Epilepsia* 1980;21:43-55.
18. Neufeld MY, Berger Y, Korczyn AD. Gilles de la Tourette Syndrome: EEG and Mapping. *Psychiatry Res* 1989;29:427.
19. Neufeld MY, Berger Y, Chapman J, Korczyn AD. Routine and quantitative analysis in Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology* 1990;40:1837-9.
20. Hyde TM, Emsellem HA, Randolph C, Rickler KC, Weinberger DR. Electroencephalographic abnormalities in monozygotic twins with Tourette's syndrome. *Br J Psychiatry* 1994;164:811-7.
21. Drake ME, Hietter SA, Padamadan H, Bogner JE, Andrews JM, Weate S. Auditory evoked potentials in Gilles de la Tourette syndrome. *Clin Electroencephalogr* 1992;23:19-23.
22. Van Woerkom TCAM, Fortgens C, Martens CMC, Van Wetering BJM. Auditory event-related potentials in adult patients with Gilles de la Tourette's syndrome in the oddball paradigm. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988;71:443-9.
23. Weate SJ, Newell SA, Bogner JE, Andrews JM, Drake ME. Contingent negative variation in Gilles de la Tourette syndrome. *Clin Electroencephalogr* 1993;24:188-91.
24. Van Woerkom TCAM, Fortgens C, Van de Wetering BJM, Martens CMC. Contingent negative variation in adults with Gilles de la Tourette syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:630-4.
25. Marczynski TJ. A parsimonious model of mammalian brain and event-related slow potentials. En: Otto DA, ed. *Multidisciplinary perspectives in event-related brain potential research*. Washington: US. Government Printing Office; 1978. p. 626-34.
26. Rockstroh B, Elbert TH, Cannavan A, Lutzenberg W, Birbaumer N. Slow cortical potentials and behavior. Baltimore, MD: Urban and Schwarzenberg; 1989.
27. Douros C, Karrier R, Rosenfeld JP. The self-regulation of slow potential shifts and evoked potentials: interrelationships in response to somatosensory stimulation. *Int J Psychophysiol* 1994;16:69-80.
28. Sydulko K, Lindsley DB. Motor and sensory determinants of cortical slow potential shifts in man. En: Desmedt JE, ed. *Attention, voluntary contraction and event-related cerebral potentials*. Progress in clinical neurophysiology. Basel: Karger; 1977. p. 97-131.
29. Lampreave JL, Barceló F, Molina V, Rubia FJ. Quantitative EEG and Evoked Potentials in Tourette's Syndrome. Preliminary results. Presentado en el 23rd Annual Meeting of the British Psychophysiology Society. Keele. Inglaterra; 1995.
30. Brooks RA, Friauf WS, Sank UJ, Cascio HE, Leighton SB, Di Chiro G. Initial evaluation of high resolution PET. En: Greitz T, Ingvar D, Widen L, eds. *The metabolism of the human brain studied with PET*. New York: Raven Press; 1985. p. 57-68.
31. Stoetter B, Braun AR, Randolph C, et al. Functional neuroanatomy of Tourette Syndrome: limbic-motor interactions studied with FDG-PET. En: Chase TN, Friedhof AJ, Cohen DJ, eds. *Advances in Neurology*. New York: Raven Press; 1992; 58:213-26.
32. Sieg KG, Buckingham D, Gaffney GR, Preston DF, Sieg KG. Tc-99m HMPAO SPECT brain imaging of Gilles de la Tourette's syndrome. *Clin Nucl Med* 1993;18:255.
33. Riddle MA, Rasmussen AM, Woods SW, Hoffer PB. SPECT imaging of cerebral blood flow in Tourette Syndrome. En: Chase TN, editor. *Advances in Neurology*. New York: Raven Press; 1992;58:207-11.
34. Hall M, Costa DC, Shields J, et al. Brain perfusion patterns with Tc-99m HMPAO/SPECT in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Eur J Nucl Med* 1990;16:56.
35. Moriarty J, Costa DC, Schmith B, et al. Brain perfusion abnormalities in Gilles de la Tourette's syndrome. *Br J Psychiatry* 1995;167:249-54.
36. Lampreave JL, Carreras JL, Molina V, et al. Valoración de la perfusión cerebral mediante SPECT en el síndrome de Gilles de la Tourette. *Rev Esp Med Nuclear* 1997;16:99-103.

37. Lampreave JL, Molina V, Mardomingo MJ, et al. Evaluation of the  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT pattern in Gilles de la Tourette's Syndrome: a brain perfusion study with treatment and after neuroleptic withdrawal. *J Nucl Med* (en prensa).
38. Baxter LR, Guze BH. Neuroimaging. En: Kurlan, editor. *The handbook of Tourette syndrome and other behavioral disorders*. New York: Marcel Dekker; 1993. p. 289-304.
39. George MS, Trimble MR, Costa DC, Robertson MM, Ring HA, Ell PJ. Elevated frontal cerebral blood flow in Gilles de la Tourette Syndrome: a  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT study. *Psychiatry Res Neuroimaging* 1992;45:143-51.
40. Singer HS, Wong DF, Brown JE, et al. Positron emission tomography evaluation of dopamine D-2 receptors in adults with Tourette Syndrome. En: Chase TN, Friedhoff AJ, Cohen DJ, eds. *Advances in Neurology*. New York: Raven Press; 1992;58:213-26.
41. Brooks DJ, Turjanski N, Sawle GU, Playford ED, Lees AJ. Pet studies on the integrity of the pre and postsynaptic dopaminergic system in Tourette Syndrome. En: Chase TN, Friedhoff AJ, Cohen DJ, eds. *Advances in Neurology*. New York: Raven Press 1992; 58:227-32.
42. Turjanski N, Sawle GV, Playford DE, et al. PET studies of the presynaptic and postsynaptic dopaminergic system in Tourette's Syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:688-92.
43. Brooks DJ, Turjanski N, Sawle GU, Playford ED, Lees AJ. Pet studies on the integrity of the pre and postsynaptic dopaminergic system in Tourette Syndrome. En: Chase TN, Friedhoff AJ, Cohen DJ, eds. *Advances in Neurology*. New York: Raven Press 1992; 58:227-32.
44. George MS, Robertson MM, Costa DC, Ell PJ, Trimble MR, Pilowsky L, Verhoeff NP. Dopamine receptor availability in Tourette's syndrome. *Psychiatry Res* 1994;55:193-203.
45. Costa DC, George MS, Ell PJ, Verhoeff NPLG, Robertson MM. D2 Dopamine receptor studies in patients with Gilles de la Tourette Syndrome (abstract). *Eur J Nucl Med* 1991; 18:563.
46. Burt DR, Creese I, Snyder SH. Antischizophrenic drugs: chronic treatment elevates dopamine receptor binding in brain. *Science* 1977;196:326-8.
47. Wong D, Singer H, Marengo S, et al. Dopamine transporter reuptake sites measured by [ $^{11}\text{C}$ ]WIN 35,428 PET imaging evaluated in Tourette's syndrome (abstract). *J Nucl Med* 1994;35:130.
48. Singer HS, Hahn I-H, Moran TH. Abnormal dopamine uptake sites in postmortem striatum from patients with Tourette's syndrome. *Ann Neurol* 1991;30:558-62.
49. Malison RT, McDougle CJ, VanDyck CH, Scahill L, Baldwin PM, Serbyl JP, Price LH, Leckman JF, Innis RB. [ $^{123}\text{I}$ ]-CIT SPECT imaging of striatal dopamine transporter binding in Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:1359-61.
50. Klieger PS, Fett KA, Dimitropoulos T, Kurlan R. Asymmetry of basal ganglia perfusion in Tourette's syndrome shown by Technetium-99m-HMPAO SPECT. *J Nucl Med* 1997;38:188-91.
51. Singer HS, Butler IJ, Tune LE. Dopaminergic dysfunction in Tourette syndrome. *Ann Neurology* 1982;12:361-6.
52. Chase TN, Geoffrey V, Gillespie M, Burrows GH. Structural and functional studies of Gilles de la Tourette Syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 1986;142:851-5.
53. Singer HS, Hahn I-H, Krowiak E, Nelson E, Moran T. Tourette's syndrome: A neurochemical analysis of postmortem cortical brain tissue. *Ann Neurol* 1990;27:443-6.
54. Graybiel AM. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci* 1990;13:244-54.
55. Alexander G, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamo cortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res* 1990;85:119-46.
56. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993;50:873-80.
57. Mega MS, Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry* 1994;6:358-70.