

De Europese richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van de stoornis van Gilles de la Tourette en andere ticstoornissen: een samenvatting

The European guidelines for diagnostic assessment and treatment of Tourette Syndrome and other tic disorders: an overview

Mw. C.H. Drent¹, prof. dr. P.J. Hoekstra²

Samenvatting

De in 2011 verschenen Europese richtlijnen voor Gilles de la Tourette en andere ticstoornissen bieden aanbevelingen op basis van beschikbare wetenschappelijke literatuur en expertconsensus voor diagnostiek en behandeling in de klinische praktijk. Dit artikel geeft een samenvatting van de voornaamste conclusies en aanbevelingen.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2015;116(4):205-210)

Summary

The 2011 published European guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders give recommendations for diagnostic assessment and treatment in clinical practice based on available scientific data and expert consensus. This article gives an overview of the main conclusions and recommendations. In the algorithm they will be treated as a major criterion. To find evidence for these suggestions, further observational studies are needed.

Inleiding

In 2011 is een Europese richtlijn betreffende diagnostiek en behandeling van de stoornis van Gilles de la Tourette (GTS) en andere ticstoornissen verschenen. Deze richtlijn bestaat uit vier onderdelen, te weten diagnostiek, farmacotherapie, gedragsmatige en psychosociale interventies en diepe hersenstimulatie.¹⁻⁴ De richtlijn is ontwikkeld op basis van beschikbare wetenschappelijke literatuur en expertconsensus door leden van de European Society for the Study of Tourette Syndrome (ESSTS). Dit artikel vat de belangrijkste conclusies en aanbevelingen van de Europese richtlijn samen.

Tics zijn te definiëren als plotselinge, snelle, zich herhalende en niet-ritmische bewegingen of vocale uitingen. Er wordt onderscheid gemaakt tussen motorische tics

(zoals oogknipperen en hoofdschudden) en vocale tics (zoals kuchen, snuiven of vloeken).

In mei 2013 is de vijfde versie van de Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM-5) verschenen en in 2014 de Nederlandse vertaling hiervan. In de DSM-5 wordt bij de ticstoornissen een onderscheid gemaakt in drie hoofdcategorieën;

- *Stoornis van Gilles de la Tourette*: er is sprake van meerdere motorische tics en ten minste één vocale tic die bovendien langer dan een jaar aanwezig zijn.
- *Chronische motorische- of vocale-ticstoornis*: er is langer dan een jaar sprake van eenvoudige of multiple motorische of vocale tics.

¹verpleegkundig specialist GGZ, ²kinder- en jeugdpsychiater, Universitair Centrum Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Accare, Groningen.

Correspondentie graag richten aan: mw. C.H. Drent, Universitair Centrum Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Accare, Hanzeplein 1, 9700 AR Groningen, tel: +31 50- 3681100, e-mailadres: c.drent@accare.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: behandeling, diagnostiek, Europese richtlijnen, Gilles de la Tourette, ticstoornissen.

Keywords: diagnostic assessment, European guidelines, tic disorders, Tourette Syndrome, treatment.

Ontvangen 29 augustus 2014, geaccepteerd 17 februari 2015.

- *Voorlopige ticstoornis*: eenvoudige of multiple motorische en/of vocale tics die korter dan een jaar bestaan.

Bij bovengenoemde ticstoornissen is daarnaast een classificatiecriterium dat de tics zijn begonnen *voor* het 18^e jaar en dat de tics niet een gevolg zijn van een fysiologisch effect van een middel of een somatische aandoening. Opvallend is dat de mate van beperking bij classificatie van deze ticstoornissen volgens de DSM-5 geen criterium is.

Daarnaast heeft de DSM-5 twee restcategorieën opgenomen, te weten de *andere gespecificeerde ticstoornis* en de *ongespecificeerde ticstoornis*. Deze worden bijvoorbeeld gebruikt als tics zich voor het eerst manifesteren na het 18^e levensjaar of als er onvoldoende informatie beschikbaar is, maar er wel sprake is van significante lijdensdruk als gevolg van de tics.

GTS is meer voorkomend dan vaak wordt gedacht; de prevalentiecijfers variëren tussen de 0,4% en 3,8% in de leeftijd van 5 tot 18 jaar. De prevalentiecijfers voor motorische tics liggen vele malen hoger en lopen sterk uiteen; variërend tussen de 7% en 28% afhankelijk van de onderzoeksopzet, leeftijd, geslacht en seizoen waarin is gemeten.⁵

De leeftijd waarop tics zich voor het eerst openbaren, ligt meestal tussen de vier en acht jaar. Het beloop van ticstoornissen kenmerkt zich door een komen en gaan van tics, het zogenoemde *waxing* en *waning*. Vaak zijn tics het hevigst in de periode tijdens de (jonge) adolescentie, meestal gevolgd door een afname van tics.^{6,7}

De prognose van ticstoornissen is over het algemeen gunstig; tot 80% van de kinderen met een ticstoornis gediagnosticeerd voor het tiende jaar zal gedurende de adolescentie een afname van tics ervaren, waarbij rond het 18^e jaar de tics op een dusdanig niveau zijn dat er geen of weinig beperkingen meer zijn.⁸ De kleine groep volwassenen bij wie de tics persisteren en zelfs kunnen toenemen in ernst is dus niet representatief voor de prognose van de gehele groep kinderen met een ticstoornis.

Voorspellers van het beloop van ticstoornissen zijn niet eenduidig beschreven in de literatuur. Zo is frequentie en ernst van tics op kinderleeftijd geen duidelijke voorspeller voor de ernst van tics op volwassen leeftijd.⁶

Behandeling

Veel kinderen en volwassenen hebben geen behandeling nodig aangezien de tics niet of nauwelijks interfereren met hun dagelijkse bezigheden.

De vraag of een behandeling is geïndiceerd, hangt daar-

bij af van de subjectieve beleving van de hinder van de tics in plaats van de ernst van de tics als zodanig; sommige patiënten met relatief hevige tics ervaren hiervan nauwelijks last, terwijl in andere situaties milde tics geassocieerd worden met significant lijden.⁹ Daarbij moet men zich realiseren dat er geen behandeling bestaat die tics volledig doet verdwijnen.

Diagnostiek

Meestal zijn tics gemakkelijk te herkennen op basis van observatie en (hetero)anamnese. Differentiaaldiagnostisch dient er onderscheid gemaakt te worden met andere hyperkinetische bewegingsstoornissen en psychogene motorische bewegingsstoornissen, zoals chorea, dystonieën, myoclonieën als ook de obsessieve-compulsieve stoornis.

De *Yale Global Tic Severity Scale* (YGTSS) is een goed instrument om de ernst van de tics in kaart te brengen en kan ook tijdens de behandeling gebruikt worden om het beloop te monitoren.¹⁰ De YGTSS is eenvoudig af te nemen en meet afzonderlijk van zowel motorische als vocale tics de frequentie, intensiteit en complexiteit van de tics als ook de interferentie van tics in het dagelijkse handelen. De mate waarin de stoornis beperkingen geeft in het dagelijks functioneren (*impairment*) is zoals gezegd geen criterium om een ticstoornis te diagnosticeren. Dit is echter wel een belangrijke factor voor het kiezen voor een eventuele behandeling van de tics.

Comorbiditeit

Bij ticstoornissen is comorbiditeit eerder regel dan uitzondering (79%). Zowel de aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) als de obsessieve-compulsieve stoornis komt veel voor bij kinderen en jongeren met een ticstoornis.¹¹ Slaapstoornissen, leerstoornissen, stemmingsstoornissen, angststoornissen, oppositionele gedragsstoornissen, impulsief, zelfbeschadigend en agressief gedrag en stoornissen binnen het autismespectrum worden ook veel comorbide gezien.¹² Vaak zijn deze comorbide problemen met name bij volwassenen dan ook een reden om hulp te zoeken.

Gedragstherapeutische behandel mogelijkheden van tics

Deel 3 van de Europese klinische richtlijnen richt zich op de gedragsmatige en psychosociale interventies in de behandeling van GTS en andere ticstoornissen.³

Psycho-educatie over het natuurlijk beloop van tics, de prognose, de mogelijkheden en effecten van behandeling en veel voorkomende comorbide problemen biedt vaak de nodige geruststelling en dient altijd de eerste

stap te zijn (zie *Figuur 1, pagina 208*). Gedragstherapeutische en/of farmacologische interventies kunnen worden overwogen in aanvulling op psycho-educatie indien er een duidelijke beperking bestaat. Aangezien psychofarmaca gepaard kunnen gaan met de nodige bijwerkingen en het effect op de lange termijn onduidelijk is, heeft een gedragstherapeutische benadering de voorkeur. Als er redenen zijn om aan te nemen dat gedragstherapie weinig kans van slagen heeft (zoals gebrek aan motivatie, een te jonge leeftijd) en als de tics gepaard gaan met ernstige belemmering, kan worden overwogen om te starten met medicatie, al dan niet in combinatie met gedragstherapie.

In deel 3 van de Europese klinische richtlijnen is een systematische literatuurreview opgenomen waaruit naar voren komt dat *habit reversal* en *exposure with response prevention* het meest effectief zijn. Deze vormen van gedragstherapie zijn dan ook de eerste keus in de gedragstherapeutische behandeling van tics.

Habit reversal

Bij *habit reversal* is bewustwording van de tics en het uitvoeren van tegengestelde bewegingen die zich niet verenigen met de tics het uitgangspunt. Ontspanningsoefeningen en het generaliseren van de aangeleerde technieken maken ook onderdeel uit van de behandeling.¹³ *Habit reversal* is de best onderzochte gedragstherapeutische interventie voor de behandeling van tics. In verschillende studies is *habit reversal* effectief bevonden bij zowel motorische als vocale tics en bij zowel kinderen en volwassenen. Het gebruik van medicatie is geen contra-indicatie en vanuit de acht bestudeerde gerandomiseerde gecontroleerde studies komt een tot tien maanden aanhoudend effect naar voren.

Exposure with response prevention

Veel patiënten met tics hebben voorafgaand aan de tic een gevoel van een onaangename sensatie (premonitore sensatie) waarbij het uitvoeren van de tic dit gevoel laat verdwijnen. Uitgaande van de leertheorie kunnen tics gezien worden als een geconditioneerde reactie op deze onaangename sensorische gevoelens.¹⁴ *Exposure with response prevention* richt zich op het onderbreken van deze reactie. Door patiënten actief bloot te stellen aan de onaangename sensatie (*exposure*) en daarbij de tic te weerstaan (*response prevention*) leren patiënten om te gaan met deze sensatie. Hierdoor zal uiteindelijk de drang afnemen.³

De wetenschappelijke onderbouwing van de effectiviteit van *exposure with response prevention* in de behande-

ling van zowel motorische als vocale tics is aangetoond op basis van een gerandomiseerde gecontroleerde studie (n=43, leeftijd 7-55 jaar) en een aantal casestudies.¹⁵ Aangezien jongere kinderen zich minder bewust zijn van de premonitore sensaties moet nog blijken of leeftijd van invloed is op het effect van *exposure with response prevention* of dat er een leeftijdsgrens is. Dit geldt overigens ook voor de *habit reversal*.

Voor andere psychosociale interventies zoals neuro- en biofeedback of ontspanningstherapie in de behandeling van tics bestaat op dit moment onvoldoende wetenschappelijk bewijs door een gebrek aan gerandomiseerde gecontroleerde studies.

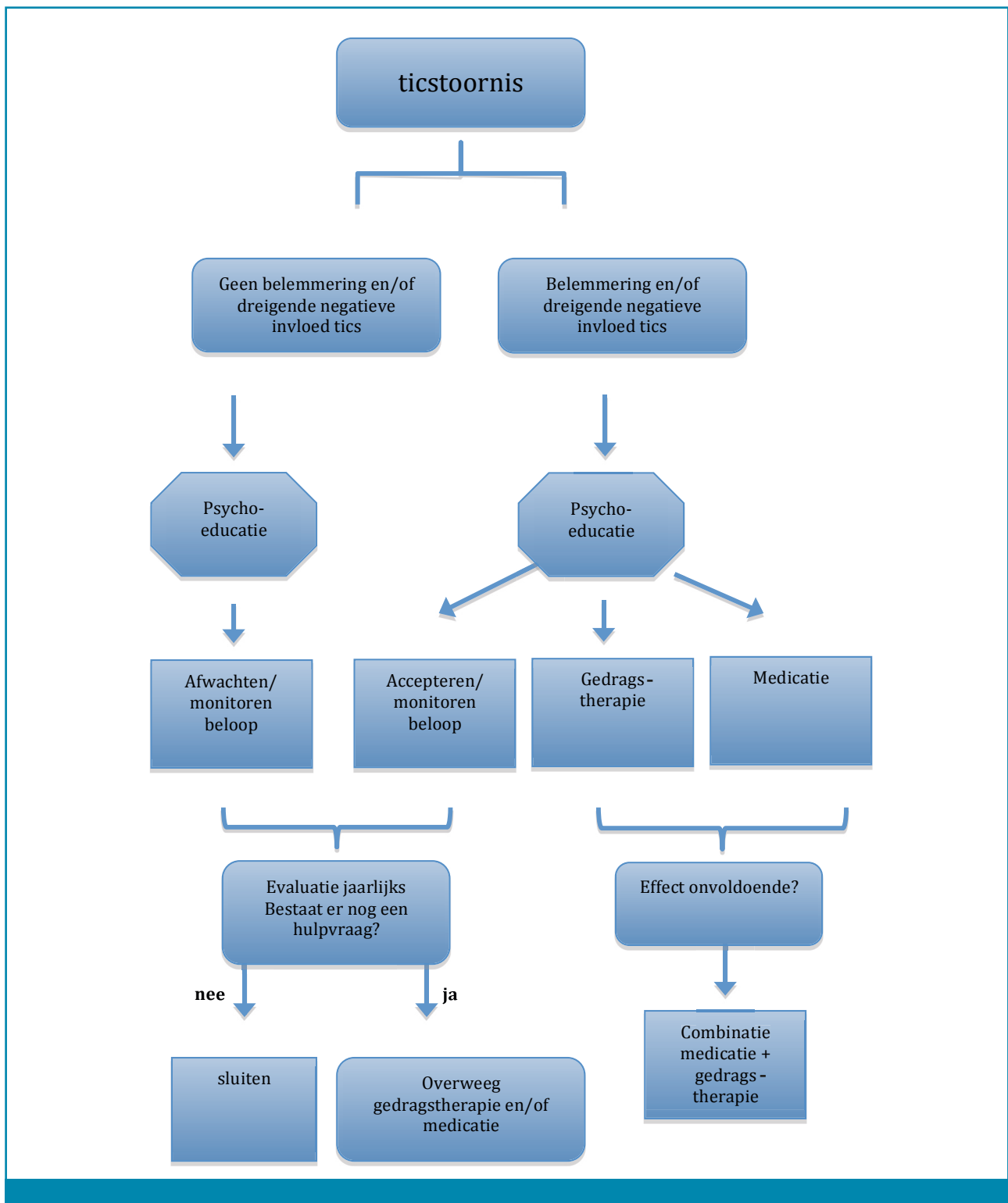
Farmacotherapie

Deel 2 van de Europese klinische richtlijnen gaat over de plaatsbepaling van psychofarmaca en de verschillende soorten medicatie in de behandeling van ticstoornissen.²

Bij medicatie gaat het om een afweging tussen mogelijke baten en het mogelijk optreden van bijwerkingen. Over het algemeen is het verstandig om terughoudend te zijn met het voorschrijven van medicatie bij tics. Er is geen bewijs dat medicatie effect heeft op het langetermijnbeloop van de tics. Alle farmacologische interventies zijn daarmee uitsluitend gericht op symptoomreductie naar een dusdanig niveau dat de tics te verdragen zijn in het dagelijks functioneren en dus niet op het volledig doen verdwijnen van de tics. Het is van belang dat dit duidelijk met de patiënt wordt besproken om onrealistische verwachtingen te voorkomen.

In de richtlijn is een aantal indicaties opgesteld waarin medicatie overwogen kan worden. Pijnklachten, sociale en/of emotionele problemen of onderprestatie op school of werk als gevolg van tics kunnen overwegingen zijn om, al dan niet tijdelijk, met medicatie te gaan behandelen

De wetenschappelijke onderbouwing van psychofarmaca op basis van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken is zeer beperkt. Aanwijzingen voor het effect van medicatie zijn vaak gebaseerd op *open label* onderzoeken en de schaarse dubbelblind gerandomiseerde onderzoeken hadden meestal een beperkt aantal patiënten.¹⁶ Bovendien is door de vaak korte behandelduur in de beschikbare studies het typische natuurlijke *waxing* en *waning* beloop niet altijd voldoende belicht en bestaan er geen onderzoeken die het effect van psychofarmaca vergelijken met een gedragstherapeutische behandeling.



Figuur 1. Beslisboom voor de behandeling van ticstoornissen.

In de afgelopen 40 jaar is vooral veel bewijs gevonden voor de werkzaamheid van antipsychotica, waarbij wordt aangenomen dat specifiek de blokkade van de striatale D2-dopaminereceptor leidt tot een reductie van tics. Een hoge blokkade kan echter gepaard gaan met een aantal ongewenste bijwerkingen zoals extrapyramidale bijwerkingen.¹⁷ Daarnaast is gewichtstoename een veel voorkomende en vervelende bijwerking die

kan optreden bij het gebruik van antipsychotica. Van de oudere antipsychotica zijn haloperidol en pimozide de middelen waar de meeste evidentie voor bestaat.¹⁸ Met de komst van de atypische antipsychotica, die een veelal milder bijwerkingenprofiel kennen, zijn de typische antipsychotica van de eerste plaats verdwenen. Voor risperidon bestaat de meeste evidentie, omdat hier relatief veel onderzoek naar is gedaan.^{18,19} Aripiprazol is

Tabel 1. Top 5 keuze door de leden van de European Society for the Study of Tourette Syndrome bij behandeling van tics zonder comorbiditeit

1	Risperidon
2	Clonidine
3	Aripiprazol
4	Pimozide
5	Sulpiride

een veelbelovend en jonger antipsychoticum, met een mogelijk milder bijwerkingenprofiel ten opzichte van risperidon.²⁰ Als alternatief kan het noradrenerge middel clonidine worden overwogen, zeker bij milde tics met comorbide ADHD-problematiek.²¹

Door het gebrek aan voldoende wetenschappelijke onderbouwing is de keus voor een middel lastig te bepalen op basis van alleen onderzoeksresultaten en wordt deze keuze dus deels ook bepaald door klinische ervaring. De ESSTS heeft alle leden gevraagd een top drie aan te leveren van het middel dat zij zouden aanbevelen in de behandeling van tics zonder comorbiditeit. *Tabel 1* geeft de vijf meest genoemde middelen.

Medicatieveiligheid

In de praktijk blijkt dus dat risperidon en aripiprazol de voorkeur genieten bij ernstige tics. Er wordt gestart met de laagste dosering, waarbij deze één- à tweewekelijks wordt verhoogd op geleide van effect en bijwerkingen. Doseringadviezen zijn te vinden in het kinderformularium dat online is te raadplegen en/of het Farmacotherapeutisch Kompas. Gaandeweg een behandeltraject is het aan te bevelen in een stabiele periode de dosering van de medicatie te verlagen of te stoppen.

Het monitoren van metabole en neurologische bijwerkingen bij antipsychotica is aanbevolen.²² Voor pimozide geldt aanvullend dat een aanvangs-ECG als ook geregelde tussentijdse ECG's worden geadviseerd vanwege een risico op QT-verlenging.¹⁸

Diepehersensstimulatie

Deel 4 van de richtlijn gaat in op de plaatsbepaling en wetenschappelijke onderbouwing van diepehersensstimulatie (deep brain stimulation; DBS).⁴ In 1999 is voor het eerst gesuggereerd dat DBS een interventie kan zijn bij behandelresistente patiënten met GTS in ernstige vorm. De ESSTS-werkgroep heeft een literatuurreview uitgevoerd waarin 24 artikelen zijn gevonden van totaal

63 patiënten met een ernstige vorm van GTS of een andere chronische ticstoornis waarbij DBS is toegepast. In het merendeel van deze artikelen gaat het om gevalsbeschrijvingen waarbij hersenstimulatie bij een patiënt is toegepast. Twee artikelen beschrijven een grotere populatie patiënten (totaal N=32).^{23,24} Daarnaast zijn er drie gerandomiseerde studies gevonden. Tot nu toe is met stimulatie van de thalamus en de globus pallidus internus de meeste ervaring opgedaan, er zijn echter ook een aantal andere targetgebieden die mogelijk effectief zijn. Alle data samenvoegend blijkt dat bij 59 van de 63 patiënten (93,7%) sprake was van een significante afname van de tics, in sommige gevallen was er ook een afname van comorbide problematiek. Er zijn nauwelijks ernstige en blijvende bijwerkingen gerapporteerd. Wel kunnen er chirurgische of stimulatie gerelateerde bijwerkingen optreden, zoals infectie, bloedingen, angst, sedatie of vermoeidheid, visusproblemen, verminderde stemming of een verandering in seksueel functioneren. Onlangs is een onderzoek verschenen waarin bij vijftien patiënten het langetermijneffect van DBS is geëvalueerd (na 24 maanden).²⁵ Hieruit kwam een aanhoudend positief effect op de tics naar voren, een verbetering van gedragsmatige symptomen en geen verslechtering van cognitieve functies.

Ondanks deze resultaten is het advies van de ESSTS om terughoudend te zijn in het trekken van vroegtijdige conclusies. Het is aannemelijk dat er al vaker DBS is toegepast bij ticstoornissen waarover niet is gepubliceerd; mogelijk wordt er eerder gepubliceerd bij positieve resultaten.

Er is nog steeds een tekort aan gerandomiseerde gecontroleerde studies met een groter aantal patiënten. Op dit moment staat DBS in de behandeling van ticstoornissen daarom nog in de kinderschoenen, maar het is een veelbelovende behandelmogelijkheid bij therapieresistente, volwassen (≥ 25 jaar) patiënten met een ernstige en invaliderende ticstoornis.

Conclusie

GTS en andere ticstoornissen komen vaker voor dan meestal wordt gedacht; een behandeling van tics is echter niet altijd noodzakelijk. Comorbide stoornissen zijn veel voorkomend en vragen soms eerder de focus van behandeling. De prognose van ticstoornissen is in het algemeen gunstig; bij 80% zal tijdens de adolescentiefase een reductie van tics plaatsvinden naar een dusdanig niveau dat tics niet of nauwelijks meer aanwezig zijn. Psycho-educatie over de prognose en het beloop van tics dient te allen tijde de eerste stap te zijn.

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. Gilles de la Tourette en ticstoornissen kennen in algemene zin een gunstig beloop; behandeling van tics is niet altijd noodzakelijk.**
- 2. Het komen en gaan van de tics, het zogenoemde *waxing* en *waning* is erg kenmerkend bij een ticstoornis.**
- 3. Comorbide ontwikkelings- en of gedragsproblematiek is veel voorkomend en dient soms eerder de focus van behandeling te zijn dan de tics.**
- 4. Gedragstherapeutische behandeling van tics heeft in principe altijd de voorkeur ten opzichte van een medicamenteuze behandeling.**

Indien de tics een ernstige belemmering geven, dan kan behandeling worden overwogen waarbij een niet-medicamenteuze behandeling de voorkeur heeft. DBS is een veelbelovende behandelmethodede bij volwassen patiënten met een ernstige vorm van GTS die ongevoelig zijn voor een gedragsmatige of medicamenteuze behandelvorm.

Referenties

- Cath DC, Hedderly T, Ludolph AG, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part I: assessment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. Eur Child Adolesc Psychiatry 2011;20:155-71.
- Roessner V, Plessen KJ, Rothenberger A, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011;20:173-96.
- Verdellen C, van de Griendt J, Hartmann A, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part III: behavioural and psychosocial interventions. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011;20:197-207.
- Müller-Vahl KR, Cath DC, Cavanna AE, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part IV: deep brain stimulation. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011;20:209-17.
- Robertson MM. The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome. Part 1: the epidemiological and prevalence studies. *J Psychosom Res* 2008;65:461-72.
- Coffey BJ, Biederman J, Geller D, et al. Reexamining Tic persistence and Tic-associated impairment in Tourette's Disorder: findings from a naturalistic follow-up study. *J Nerv Ment Dis* 2004;192:776-80.
- Schlander M, Schwarz O, Rothenberger A, et al. Tic disorders: administrative prevalence and co-occurrence with attention-deficit/hyperactivity disorder in a German community sample. *Eur Psychiatry* 2011;26:370-4.
- Pappert EJ, Goetz CG, Louis ED, et al. Objective assessments of longitudinal outcome in Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology* 2003;61:936-40.
- Scahill L, Erenberg G, Berlin CM, et al. Contemporary assessment and pharmacotherapy of Tourette syndrome. *NeuroRx* 2006;3:192-206.
- Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, et al. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28:566-73.
- Stewart SE, Illmann C, Geller DA, et al. A controlled family study of attention-deficit/hyperactivity disorder and Tourette's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:1354-62.
- Robertson MM. Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *Brain* 2000;123:425-62.
- Azrin NH, Nunn RG. Habit reversal: a method of eliminating nervous habits and tics. *Behav Res Ther* 1973;11:619-28.
- Leckman JF, Walker DE, Cohen DJ. Premonitory urges in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 1993;150:98-102.
- Hoogduin C, Verdellen C, Cath D. Exposure and response prevention in the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome: four case studies. *Clin Psychol Psychother* 1997;4:125-37.
- Robertson MM, Stern JS. Gilles de la Tourette syndrome: symptomatic treatment based on evidence. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000;9 Suppl 1:160-75.
- Bressan RA, Jones HM, Pilowsky LS. Atypical antipsychotic drugs and tardive dyskinesia: relevance of D2 receptor affinity. *J Psychopharmacol* 2004;18:124-7.
- Pringsheim T, Marras C. Pimozide for tics in Tourette's syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006996.
- Scahill L, Leckman JF, Schultz RT, et al. A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome. *Neurology* 2003;60:1130-5.
- Yoo HK, Joung YS, Lee JS, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder. *J Clin Psychiatry* 2013;74:e772-80.
- Sandor P. Pharmacological management of tics in patients with TS. *J Psychosom Res* 2003;55:41-8.
- Pringsheim T, Panagiotopoulos C, Davidson J, et al. Evidence-based recommendations for monitoring safety of second-generation antipsychotics in children and youth. *Paediatr Child Health* 2011;16:581-9.
- Servello D, Porta M, Sassi M, et al. Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:136-42.
- Servello D, Sassi M, Brambilla A, et al. De novo and rescue DBS leads for refractory Tourette syndrome patients with severe comorbid OCD: a multiple case report. *J Neurol* 2009;256:1533-9.
- Porta M, Brambilla A, Cavanna AE, et al. Thalamic deep brain stimulation for treatment-refractory Tourette syndrome: two-year outcome. *Neurology* 2009;73:1375-80.