

Tourette Sendromunda DBS

Citation for published version (APA):

Leentjens, A., Tugcu, B., & Ackermans, L. (2019). Tourette Sendromunda DBS. In Y. Temel, E. Kocabıçak, C. Akbostancı, O. Doğu, & A. Savaş (Eds.), Nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda derin beyin stimülasyonu (DBS) el kitabı (pp. 241-248). US Akademi.

Document status and date:

Published: 01/01/2019

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Document license:

Taverne

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain.
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

15

Tourette Sendromunda Derin Beyin Stimülasyonu

Albert F.G. Leentjens, Bekir Tuğcu, Linda Ackermans

Giriş

Gilles de la tourette sendromu (TS) 5-18 yaş grubundaki çocukların %1'inde görülür, kronik motor ve vokal tıkkırıklıklarla tanımlanır. Hastalığa bağlı şikayetler genellikle psikoterapi ve/veya medikal ilaçlarla tedavi edilir. Daha ciddi ve tedaviye yanıtız durumlarda ise derin beyin stimülasyonu (DBS) uygulanabilir. TS, DBS'in ilk uygulandığı hastalıklardan biridir ve ilk kez 1999 tarihinde uygulaması yapılmıştır.^[22] Literatürde yayınlanmış olgu sunumlarında ve oldukça kısıtlı sayıda çalışmalarda görülmektedir ki DBS bazi TS hastalarında güvenli ve etkili bir tedavi yöntemidir. Bazı hareket bozukluğu hastalıklarında DBS rutin ve yaygınlaşmış bir tedavi yöntemi olmakla birlikte tedaviye cevap vermeyen TS olguları için, sadece uzmanlaşmış merkezler tarafından uygunlanacak son yöntem olarak görülmeliidir. Yapılacak yeni çalışmalar, hedef noktası, stimülasyon parametrelerinin daha iyi belirlenmesini ve tedavinin etkinliğini açısından daha fazla bilgi sahibi olmayı sağlayacaktır.

Semptomlar

Tourette sendromu motor tıkkırıklıkları kadar vokal tıkkırıklıkları da tanımlanan nöropsikiyatrik bozukluktur. Tıkkırıklıklar ani, kısa, istem dışı hareketler şeklinde motor tıkkırıklıkları ya da vokal tıkkırıklıklarını içerir.^[17] "Diagnostics and Statistical Manual of Mental Disorder" kitapçığının 5. baskısına göre (DSM-5) tıkkın 18 yaş öncesi ortaya çıkması, hastalığın seyrinde birden fazla motor tıkkırıklık ve en az bir vokal tıkkın olması gerekmektedir ki bu tıkkırıklıklar aynı anda görülmeye durumunda değildir.^[3] Tıkkırıklık doğası ve ciddiyetine göre dalgalandırılabilir,

genellikle her gün mevcuttur ve en az bir yıl süresince mevcut olmalıdır. Ayrıca tıkler kokain gibi uyuşturucular ya da diğer medikal ajanların kullanımına sekonder gelişmiş olmamalıdır. Serebrovasküler olay, Huntington hastalığı ya da postviral ensefalit gibi tık nedeni olabilecek durumlar da ekarte edilmiş olmalıdır. Tıkler vücutun herhangi bir bölgesinde saptanabilir ancak ağırlıklı olarak göz kırpması gibi yüz bölgesinde bulunur. Tıkler kompleks veya basit tıkler olabilir. Vokalizasyonlar da çok değişkenlik gösterebilir. Sesler, kelimeler çıkışma hatta müstehcen içerikli küfür sesleri şeklinde olabilir. Devam eden günler ve hastalığın seyri boyunca tıklerin sıklığı ve yoğunluğunda ani dalgalar olabilir ancak tıkler dış faktörlerden de etkilenebilirler. Şikayetler strese bağlı olarak ağırlaşabilir, alkol kullanımı ya da uyku esnasında artabilir ya da ortadan kalkabilir.

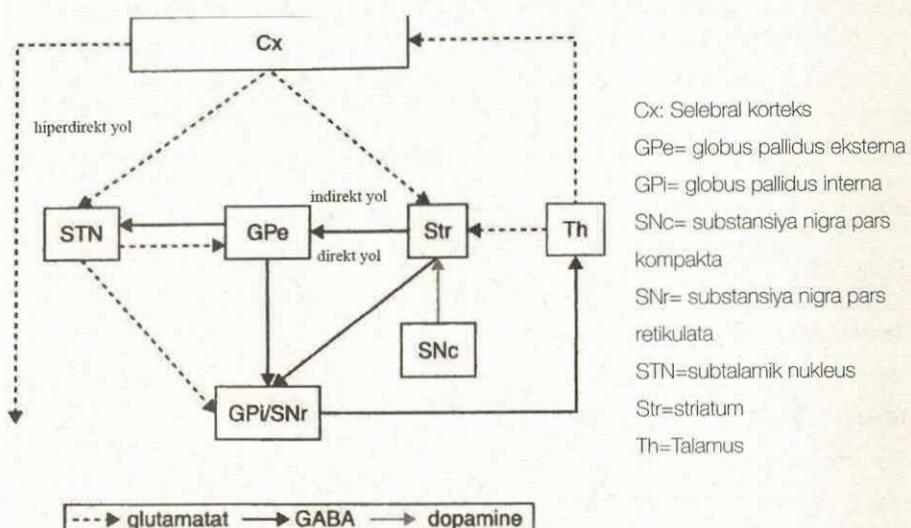
5-18 yaş grubundaki çocuklarda tahmini TS yaygınlığı %0,4 ile %3,8 arasında değişmektedir ve ortalama yaygınlığı %1'dir.⁽¹⁷⁾ Ortalama başlangıç yaşı 6,4'dür. Tourette sendromu erkeklerde kadınlara oranla dört kat daha fazla görülmektedir. Annesi ve babasında psikiyatrik bozukluk bulunan çocuklarda TS rastlanma sıklığı artmaktadır. ⁽¹¹⁾ Ergenlik dönemi (adolesan 13-21) sonrası hastaların ortalama 1/3'ünde şikayetler azalmakta diğer 1/3'ünde ise kendiliğinden ortadan kalkmaktadır.

Tourette sendromu sıklıkla tek başına bulunan bir hastalık değildir. Vakaların yanısından fazlasında hiperaktiviteye bağlı dikkat bozukluğu (ADHD), obsesif-kompulsif bozukluk (OCD) ya da obsesif-kompulsif davranış, otizm ve depresyon gibi davranış bozukluklarıyla birlikte görülür.⁽¹⁸⁾

Tourette sendromunun patofiziolojisi tam olarak bilinmemektedir. Son yıllarda otoimmün bozuklıklar gibi genetik faktörlerin rolü üzerine pek çok araştırma yapılmıştır. Fonksiyonel araştırmalar basal ganglia (ganglion) dahil kortikal ve alt kortikallerde tıklerin gerçekleşmesinde səpmalar olduğunu göstermiştir. Bu kortikalbasal-gangliathalamokortikal devrenin işlev bitimini (disfunction) işaret eder. Nörogrüntüleme çalışmalarında Kaudat volümünün tıklerin ağırlığı ile ters orantılı olduğu gözlenmiştir. Diğer çalışmalarda ise, ventral putamen, midbrain veya hipokampusda volüm azalması saptanmıştır.^(5,7,12) Elektrofiziolojik çalışmalar, fonksiyonel MR ve PET çalışmalarından çıkan sonuçlardan biri de, engellenemeyen isteklerin insula bölgesinde kaynaklandığı ve direkt olarak premotor alana uğramaksızın motor kortekse ulaşlığı ve tıkleri başlattığı yönündedir.⁽²¹⁾ Bir diğer hipotez de ödüllendirme yolağının önemli nörotransmitteri olan dopaminin hiperaktivitesidir. Tourette sendromunda dopamin reseptör bozukluğu sebebiyle striatumdan globus pallidus internusa (GPI) ve substantia nigra pars reticulataya (SNr) kadar devam eden inhibitör nöronlarda aktivasyon olur.⁽¹⁶⁾ Bu durum, tıkın oluşmasıyla sonuçlanan kortikal motor bölgelerdeki hipereksitabiliteyi oluşturan eksitator nöronların disinhibisyonuna sebebiyet

Tourette Sendromunda Derin Beyin Stimülasyonu

verir (**Sekil 1**). Her ne kadar bu biraz basitleştirilmiş bir sunum olsa da DBS gibi tedavilerin etkisini anlatmak için uygun bir model oluşturur.



Sekil 1- TS'de kortikobasal-gangliotalamokortikal döngünün şematik sunumu

Tourette Sendromu Tedavisi

Tıklar genellikle psikoterapi ve/veya ilaçla tedavi edilebilirler. Popüler olan tedavi yaklaşımı ilaçtan kaçınıp davranışsal tedaviye yönelmektedir. Psikoterapi bağlamında çoğu bilimsel olarak doğrulanmış davranış terse çevirme yöntemini kullanılır. Bu tedavide hasta öncesindeki dürtü olarak adlandırılan tiki oluşturan geriliyi farketmeyi/tanımayı öğrenir ve tık yerine duyguya başka bir öğrenilmiş eylem/hareketle boşaltır.

İlaç tedavisi olarak en çok tercih edilen ilk basamak ajan alfa adrenerjik agonistleridir (Clonidine, Guanfacine). İkinci basamakta ise atipik antipsikotikler tercih edilir (risperidone, aripiprazole). Üçüncü basamakta ise ilk jenerasyon antipsikotikler tercih edilmelidirler (pimozide, haloperidol ve fluphenazine).

Bir diğer tedavi yaklaşımı lokal botulinum toksin uygulamalarıdır. Tıkları azaltmada etkindir, daha da ilginci duysal tıkları de etkilemesidir.

Diğer tedavi modalitelerine yeterli yanıt vermeyen TS olgularında cerrahi girişimler akla gelmelidir. DBS için uygun hastaların seçiminde dahil etme ve hariç tutma kriterleri, uluslararası konsensus kılavuzunda tanımlanmıştır (**Tablo 1**).⁽²⁰⁾ Ağır TS olgularında medikal ya da davranış psikoterapisi tedavilerine direnç gösteren, tıkların en az 5 yıl süren hastalarda nöroşirürjikal müdahaleler düşünülmelidir. Tourette sendromu tanısı şüpheye yer olmaksızın kesin olmalıdır; tıklar ana şikayet olmalı, hastanın özel, sosyal ve mesleki fonksiyonlarını açıkça bozacak şekilde olmalıdır. Konserva-

tif psikiyatrik ve medikal tedavilerin etkisinin olmadığı kesin olmalı ya da tedavinin yan etkileri nedeni ile tedavinin devamı imkansız olmalıdır. Pek çok TS hastasında adolesan döneminden sonra tıkler azaldığı hatta kaybolduğu için endikasyonların değerlendirilmesinde yaş sınırlaması uygulamasının olması konusunda fikir birliğine varılmış ancak alt sınırın 18 ya da 25 olması gereği konusunda kesin bir sonuca varlamamıştır. Ek olarak operasyon döneminde ve özellikle sonrasında destek ve rehberlik bağlamında iyi bir sosyal iletişim ağına ihtiyaç olduğu da vurgulanmıştır.

Tablo 1- Tourette Syndrome Association International Deep Brain Stimulation (DBS) database ve Registry Study Group konsensusuna dayalı TS sendromunda DBS endikasyon kriterleri

Tanı: kesin DSM-5 TS tanısı

Yaş: 18 yaştan büyük hastalar

Hastalık derecesi: YGTSS > 35/50

Nöropsikolojik eş zamanlı hastalık:

tıkler öncelikli şikayet olmalıdır,

eger başka nöropsikiyatrik şikayetler varsa; bu şikayetler ön plana çıkan şikayetler olmalıdır.

son 6 ay içerisinde intihar fikri ya da teşebbübü olmamalıdır.

herhangi komorbid nöropsikiyatrik bozukluk en az 6 aydır stabil olmalıdır.

komorbid nöropsikiyatrik bozukluk operasyon sonrası takip edilebilmesi için geçerli ölçüm enstrümanlarıyla tespit edilmelidir

Konservatif tedavi: en az 3 adet psikofarmakolojik madde ile yeterli sürede ve dozda alınmasına rağmen etkisi yeterli olmamalı ya da tolere edilemez olmalıdır.

davranış terapisi metodlarıyla tedavi etkili olmamalıdır.

Psikososyal faktörler: Akut ya da subakut stres etkeni olmadan yeterli sosyal desteğin varlığı, gerekli hallerde aktif psikolojik danışmanlığa başvurma isteği olmalı

Gayri resmi/ailevi desteğin devamı/takibi esnasında danışmanlığın sıklığı

Tüm DBS düşünülen hastalarda genel olarak, ağır ve dekompanse sistematik hastalıkların bulunması, MR'da yapısal anomalilerin eşlik etmesi, şiddetli uyumsuzluk gibi nedenler kontrendikasyon olarak değerlendirilmektedir ve TS hastalarında da bu durum geçerlidir. Bütün bu detaylar operasyon öncesi gözden geçirilmelidir. Tourette sendromlu hastalar mutlak şekilde multidisipliner olarak ele alınmalı; ekipte Beyin cerrahı, Psikiyatrist ve Nöropsikolog yer almalıdır.

1955'den beri TS hastalarına nöroşirürjikal tedavi girişimleri olmuştur. Toplamda ablatif cerrahının bildirdiği 65 olgu literatürde mevcuttur.⁽⁶⁾ Frontal korteks, talamus ve

serebellumun sonuçları tem sebebiyle ya hedeflerinde ta

idiopatik Park modülasyon te baren hem te hastalıklara ylarında tedav uşta. İlk uyu taları şu şekilde siya periventri sentromedial posteroverentral nukleus akku

Hassasiyetler mentleri üzü teratürde vaka ve randomizo günümüze k 19 arasında de ve bu çalışmada vaka serileri co

Talamik He

Dirençli TS ne tansiya perver uygulanmış; (3 ve Dieckman hedef seçilm leus) uygulanmasında striatal azalmasına n yüz kaslanrı intemusun uy

Alti TS hastatiklerde "Yale C

serebellumun da dahil olduğu geniş bir hedef yelpazesi seçilmiştir. Bu prosedürlerin sonuçları terapötik etkilerin yokluğu ya da hemiplegi ve distoni gibi ciddi yan etkiler sebebiyle ya yeterince tanımlanmamış ya da tatmin edici olmamıştır. Farklı ablasyon hedeflerinde talamusun en uygun lezyon alanı olduğu görülmüştür.

İdiopatik Parkinson hastalığı başta olmak üzere hareket bozukluklarına yönelik nöromodülasyon tedavisinin popüler olmaya başladığı 20. yüzyılın son dekâtından itibaren hem teknik hem de hedef noktalarına yönelik bilgilerin birlмесi ile psikiyatrik hastalıklara yönelik DBS uygulamaları da tekrar gündeme gelmiştir. Nitekim 1999 yılında tedaviye cevap vermeyen bir TS hastasına DBS tedavisi ilk kez uygulanmıştır. İlk uygulamadan sonra yayınlar incelediğinde en sık kullanılan hedef noktaları şu şekildedir; talamusun orta bölümü, ya da sentromedian nukleus-substantia periventrikularis-nukleus ventro-oralis internus kesim noktası (Cm-SPv-Voi); sentromedian-parafasikular (Cm-Pf) kompleks; globus pallidus internus (GPI) ya da posteroverentral bölüm (motor bölge: mGPI); anteriomedial bölüm (limbik alan: lGPI); nukleus akkumbens, kapsula interna ön ayağı, subtalamik nukleus.

Hassasiyetler çalışma bazında değişmektedir. Bazı çalışmalar tıklerin motor elementleri üzerinde yoğunlaşıken diğerleri kompulsif elementlere yoğunlaşmıştır. Literatürde vaka sunumları ve küçük vaka serileri vardır. Son dönemlerde meta analiz ve randomize kontrollü çalışmalar da yayınlanmıştır.^(1,4,10,13,24,25) Literatür tarandığında günümüze kadar 5 randomize kontrollü çalışma saptanmıştır ve vaka sayıları 3 ila 19 arasında değişmektedir. Aynı zamanda 17 adet open-label çalışma saptanmıştır ve bu çalışmalarla da vaka sayıları 2-18 arasında değişmektedir. Göründüğü üzere vaka serileri çok fazla hastadan oluşmaktadır.

Talamik Hedef

Dirençli TS nedeniyle ilk talamik DBSimplanti sentromedian nukleus (Cm), Substantia periventrikularis (Spv) ve talamus'un nukleus ventro-oralis (Voi) bölgesine uygulanmış; 3 hastada sırası ile %72, %83 ve %90 azalma görülmüştür.⁽²³⁾ Hassler ve Dieckman tarafından daha önce stereotaktik lezyon operasyonu için kullanılan hedef seçilmiştir.⁽⁸⁾ Hipoteze göre striatumun motor bölümünü (sentromedian nukleus) uygulanan yüksek frekans uyarlarında ve substansya periventrikularis'in uyarılmasında striatumun limbik bölümünü giden uyan feedback'i yavaşlar. Bu da tıklerin azalmasına neden olur ve ilgili davranış anomalilerinde düzelleme görülür. Takiben, yüz kaslarını kontrol eden motor korteksin doğrudan uyarıcı faaliyeti ventro-oralis internusun uyarımı tarafından frenlenir.

Altı TS hastasında yapılan çift kör araştırmada talamus uygulanan DBS ile de ağır tıklerde "Yale Global Tic Severity Scale" (YGTSS) değerinde ortalama %37'e varan

azalma sağlamıştır.⁽¹⁾ Bu iyileşme müdahaleden bir yıl sonra hala devam etmekteydi. Baldermann tarafından yapılan meta analizde 2016 yılına kadar yapılan derleme sonucu 156 hasta değerlendirilmiştir.⁽⁴⁾ Bu 156 hastanın 78'inde hedef noktası talamus olarak seçilmiştir. Talamik hedefleme yapılan hastalarda global YGTSS değerlerinde %47.62'lük bir azalma saptandı.

Bu tedavinin yan etkileri bakış paralizleri, geçici vizüel semptomlar, libidoda değişiklik ve enerji düşüklüğüdür.

Globus Pallidus Interna Hedefi

Tourette sendromlu hastalarda globus pallidus interna'nın (GPi) motor bölümünün uyarımı ilk olarak 2002 yılında uygulanmıştır ve iyi sonuc alınmıştır.⁽⁸⁾ Saleh ve ark., tarafından yapılan güncel değerlendirme bu hedefin bu endikasyonda uygun DBS hedefi olduğunu göstermektedir.⁽¹⁹⁾ 16 hastaya uygulanan GPi uyarımı ile YGTSS ortalama %65 azalmıştır. Az sayıda yapılan karşılaştırmalı çalışmaya göre GPi hedeflemesi ile hem talamusdan daha fazla etki sağlandığı hem de daha az yan etkisi olduğu görülmüştür.^(19,24) Yakın zamanda yayınlanmış meta analizde 156 hastanın 44'ünde GPi-anteromedial, 20'sinde ise GPi-posteroventral hedeflemesinin yapıldığı ve bu hastalarda ortalama YGTSS azalmasının sırasıyla %55,32 ve %58,03 olduğunu göstermişlerdir.⁽⁴⁾ Bu çalışmada talamik hedeflemeye göre daha belirgin bir azalma gözlenmekteydi. Yine yakın zamanda yapılan iki randomize çalışmanın sonuçları da ilginçtir. Kefalopoulou çift kör fazı süresince tık ağırlığında sadece %15'lük düzelleme izlerken Welter ve ark., ise aynı fazda anlamlı bir düzelleme kaydedememişlerdir. Halbuki çalışmaların açık fazında düzelleme oranları %40'lara varmaktadır.^(10,25)

Globus pallidus interna; limbik (anteromedial) ve motor (posteroventral) bölümden oluşur. Posteroventral bölüm uyarım hedefi olarak anteromedial bölümden daha sık kullanılmaktadır. Ancak limbik GPi uyarımı daha umut verici sonuçlar vermektedir.^(9,15) Martinez Fernandez ve ark., 5 hasta üzerinde motor ve limbik bölümlerinin uyarımı tanımlamıştır.⁽¹⁴⁾ Posteroventrolateral bölüm ile karşılaştırıldığında, anteromedial bölümde uyarım sonrası YGTSS'de sırasıyla %38'den %20'ye kadar, Rush Video Rating Scale (mRVRS)'de %54'den %37'e düzelleme olmuştur. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, limbik Gpi içinde TS için daha etkin olabilecek bir hedef noktası araştırılmıştır. Ventral limbik Gpi içinde, özellikle pallidum içinde medial medüller laminada AC-PC hattı seviyesinde bir alanın özellikle tık düzelmelerinde daha anlamlı olabileceği gösterilmiştir.⁽²⁾

Sor
Yayı
sek
TS'd
tavil
rular
ren Ç
dike
olabi

Kay

1. A
2. A
3. A
4. B
5. B
6. C
7. C
8. D
9. E
10. F
11. G
12. H
13. I
14. J
15. K

Sonuç

Yayınlanmış vakalara ve araştırmalara göre TS hastalarında DBS güvenli ve yüksek oranda başarılıdır. Şu anda thalamus ve GPI başlıca kullanılan hedeflerdir ancak TS'de DBS için kesinlikle tercih edilen bir hedef henüz bilinmemektedir ve genel bir tavsiye yapılamamaktadır. Bu tedavinin etkinliğini daha iyi kavramak ve daha iyi doğrulamak için çok iyi dizayn edilmiş çift kör karşılaştırmalı ve yüksek hasta sayıları içeren çalışmalarla ihtiyaç vardır. DBS'e uygun olan TS hastalarının sayısının düşüklüğü dikkate alındığında, bunun sadece uluslararası çok merkezli denemelerde mümkün olabileceği görülmektedir.

Kaynaklar

1. Ackermans L, Duits A, van der Linden C, et al.: Double-blind clinical trial of thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Brain* 134:832-844, 2011
2. Akbarian-Tefaghi L, Akram H, Johansson J, et al.: Refining the Deep Brain Stimulation Target within the Limbic Globus Pallidus Internus for Tourette Syndrome. *Stereotact Funct Neurosurg* 95: 251-258, 2017
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM 5). 5th ed. Washington: American Psychiatric Association; 2013
4. Baldermann JC, Schüller T, Huys D, et al.: Deep Brain Stimulation for Tourette-Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Stimul* 9:296-304, 2016
5. Bloch MH, Leckman JF, Zhu H, Peterson BS: Caudate volumes in childhood predict symptom severity in adults with Tourette syndrome. *Neurology* 65:1253-1258, 2005
6. Cunha CD, Boschen SL, Gomez AA, et al.: Toward sophisticated basal ganglia neuromodulation: review on basal ganglia deep brain stimulation. *Neurosci Biobehav Rev* 58:186-210, 2015
7. Garraux G, Goldfine A, Bohlhalter S, Lerner A, Hanakawa T, Hallett M: Increased midbrain gray matter in Tourette's syndrome. *Ann Neurol* 59:381-385, 2006
8. Hassler R, Dieckmann G: Stereotaxic treatment of tics and inarticulate cries or coprolalia considered as motor obsessional phenomena in Gilles de la Tourette's disease. *Rev Neurol* 123:89-100, 1970
9. Houeto JL, Karachi C, Mallet L, et al.: Tourette's syndrome and deep brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:992-995, 2005
10. Kefalopoulou Z, Zrinzo L, Jahanshahi M, et al.: Bilateral globus pallidus stimulation for severe Tourette's syndrome: a double-blind, randomised crossover trial. *Lancet Neurol* 14: 595-605, 2015
11. Leivonen S, Scharf JM, Mathews CA, et al.: Parental Psychopathology and Tourette Syndrome/Chronic Tic Disorder in Offspring: A Nationwide CaseControl Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 56: 297-303, 2017
12. Ludolph AG, Juengling FD, Libal G, Ludolph AC, Fegert JM, Kassubek J: Grey-matter abnormalities in boys with Tourette syndrome: magnetic resonance imaging study using optimised voxel-based morphometry. *Br J Psychiatry* 188:484-485, 2006
13. Maciunas RJ, Maddux BN, Riley DE, et al.: Prospective randomized double-blind trial of bilateral thalamic deep brain stimulation in adults with Tourette syndrome. *J Neurosurg* 107:1004-1014, 2007
14. Martinez-Fernandez R, Zrinzo L, Aviles-Olmos I, et al.: Deep brain stimulation for Gilles de la Tourette syndrome: a case series targeting subregions of the globus pallidus internus. *Mov Disord* 26:1922-1930, 2011
15. Massano J, Sousa C, Foltyne T, Zrinzo L, Hariz M, Vaz R: Successful pallidal deep brain stimulation in 15-year-old with Tourette syndrome: 2-year follow-up. *J Neurol* 260:2417-2419, 2013

16. Mink JW: Basal ganglia dysfunction in Tourette's syndrome: a new hypothesis. *Pediatr Neurol* 25:190-198, 2001
17. Robertson MM: Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *Brain* 3:425-462, 2000
18. Robertson MM, Banerjee S, Eapen V, Fox-Hiley P: Obsessive compulsive behaviour and depressive symptoms in young people with Tourette syndrome. A controlled study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 11:261-265, 2002
19. Saleh C, Gonzalez V, Cif L, Coubes P: Deep brain stimulation of the globus pallidus internus and Gilles de la Tourette syndrome: Toward multiple networks modulation. *Surg Neurol Int* 3:S127-42, 2012
20. Schrock LE, Mink JW, Woods DW, et al.: Tourette syndrome deep brain stimulation: a review and updated recommendations; Tourette Syndrome Association International Deep Brain Stimulation (DBS) Database and Registry Study Group. *Mov Disord* 30:448-471, 2015
21. Tinaz S, Belluscio BA, Malone P, van der Veen JW, Hallett M, Horovitz SG: Role of the sensorimotor cortex in Tourette syndrome using multimodal imaging. *Hum Brain Mapp* 35:5834-5846, 2014
22. Vandewalle V, van der Linden C, Groenewegen HJ, et al.: Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus. *Lancet* 353:724, 1999
23. Visser-Vandewalle V, Temel Y, Boon P, et al.: Chronic bilateral thalamic stimulation: a new therapeutic approach in intractable Tourette syndrome. Report of three cases. *J Neurosurg* 99:1094-1100, 2003
24. Welter ML, Mallet L, Houeto JL, et al.: Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Arch Neurol* 65:952-957, 2008
25. Welter ML, Houeto JL, Thobois S, et al.: Anterior pallidal deep brain stimulation for Tourette's syndrome: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol* 16: 610-619, 2017