



Derleme

Geliş Tarihi: 14.09.2021
Kabul Tarihi: 14.09.2021

Tourette Sendromu'nda Derin Beyin Stimülasyonu

Deep Brain Stimulation in Tourette's Syndrome

İlkay IŞIKAY

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Yazışma adresi: İlkay IŞIKAY ✉ isikay@hacettepe.edu.tr

ÖZ

Tourette sendromu, ani, hızlı, tekrarlayıcı, ritmik olmayan ve stereotipik hareket ve vokalizasyonlar şeklinde tiklerle seyreden çocukluk yaş grubunda görülen nöro-psikiyatrik bir bozukluktur. Tourette sendromu sıklıkla, bir ya da daha çok komorbid psikiyatrik bozukluk ile beraber seyreder. Hastalarda geçerli tedavi, temel olarak davranışçı tedavi yaklaşımları ve farmakoterapiyi içermektedir. Farmakoterapinin temel unsurları $\alpha 2$ adrenarjik agonistler, dopamin antagonistleri, dopamine tüketiciler, benzodiazepinler, anti-epileptikler ve botulinum toksin enjeksiyonlarıdır. Konvansiyonel farmakolojik ve davranışçı tedaviye yanıt vermeyen ağır ve refrakter olgularda derin beyin stimülasyonu gündeme gelmektedir. Araştırılan pek çok anatomik hedeften özellikle medial talamus ve GPi umut vaad eden sonuçlar vermektedir. Özellikle GPi'nin hedeflendiği iyi seçilmiş olgularda Yale Global Tic Severity Scale ile değerlendirilen tik skorlarında %50 civarında düşüş bildirilmektedir. Hasta grubunun heterojen olması ve eşlik eden psikiyatrik sorunların çok farklı olması sebebiyle derin beyin stimülasyonu tedavisine cevap veren hasta grubunun tespitinde ve farklı klinik özelliklerdeki hastalarda farklı anatomik hedef seçiminin daha iyi belirlenebilmesi için ileri araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Tourette sendromu, Derin beyin stimülasyonu, Nöro-psikiyatrik bozukluk

ABSTRACT

Tourette's syndrome is a child-onset neuro-psychiatric disorder characterized by sudden, rapid, repetitive, non-rhythmic, and stereotyped movements and/or vocalizations. It is frequently associated with comorbid psychiatric disorders. The treatment includes behavioral interventions and pharmacotherapy; $\alpha 2$ adrenergic agonists, dopamine antagonists, dopamine depleters, benzodiazepines, antiepileptic drugs, and botulinum toxin injections are the mainstay of pharmacotherapy. Deep brain stimulation is considered in severe and refractory cases that do not respond to conventional approaches. The medial thalamus and GPi are especially promising among the many anatomic target locations that have been explored. The Yale Global Tic Severity Scale scores have improved around 50% on average in the select patients in whom GPi was stimulated. Nevertheless, the disorder is a heterogenous one and selection of the responsive patient population and decision making as regards targeting the various anatomical structures in different clinical pictures require further research.

KEYWORDS: Tourette's syndrome, Deep brain stimulation, Neuro-psychiatric disorder

■ GİRİŞ

Tourette sendromu (TS), ani, hızlı, tekrarlayıcı, ritmik olmayan ve stereotipik hareket ve vokalizasyonlar şeklinde tiklerle seyreden çocukluk yaş grubunda görülen nöro-psikiyatrik bir bozukluktur. TS'nin çocukluk

çağdaki prevalansı %0,3-0,8 arasında bildirilmektedir (21,23). Tikler yedi yaş civarında ortaya çıkar ve zaman içerisinde sıklığı artıp azalabilir. Genellikle bu tikler adölesan yaşta oldukça azalıp erişkin yaşta kaybolur (11). Tourette sendromu tanısı çocukluk çağında başlayan birden çok motor tikin yanında en

az bir fonik tik ve bir yıldan uzun süredir var olan semptomların varlığı ile konulabilir.

Tourette sendromunda görülen tikler fonik ve motor tikler olarak ikiye ayrılır. Motor tikler de basit ve kompleks motor tikler olarak ikiye ayrılmaktadır. Basit motor tikler herhangi bir vücut bölümünü tutabilir; ancak sıklıkla, göz kırpması, kaşları kaldırma, baş sallama ve dil çıkarma gibi baş bölgesine ait tikler şeklindedir. Bazı hastalarda yüz buruşturma, ekopraksi (başkalarının hareketlerini taklit etme), kopropaksi (sosyal olarak uygun olmayan jest ve dokunuşlar) ya da daha nadiren kendine vurma, ısırma, nesnelere yumruk atma gibi kompleks motor tikler görülürken, hastalar kendine zarar verici davranışlarda da bulunabilirler (29). Benzer şekilde fonik tikler de basit ve kompleks olarak ikiye ayrılmaktadır. Sıklıkla görülen basit fonik tikler, burun çekme, boğaz temizleme, öksürme, esneme ya da basit anlamsız sesler çıkarma şeklinde kendini gösterebilir. Kompleks fonik tikler arasında ise ekolali (başkalarının sözlerini taklit etme), koprolali (sosyal olarak uygun olmayan şekilde bağırma) ya da verbijirasyon (bir kelimeyi istemsiz ve hızlı biçimde tekrar etme) yer almaktadır (22).

Tourette sendromu sıklıkla, bir ya da daha çok komorbid psikiyatrik bozukluk ile beraber seyrederek. Bunlar arasında dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, dürtü kontrol bozukluğu, duygu durum bozukluğu sayılabilir (10,14,20).

Tourette sendromunun DBS ile tedavisinde, bu hastalığa eşlik eden psikiyatrik bozukluklar özel bir önem arz etmektedir. Zira bu bozukluklara bağlı semptomlar öylesine ağır ve kronik olabilir ki, hastada mevcut olan fonik ve motor tikler ile kıyaslandıklarında hastaların işlevselliği ve hayat kalitelerine çok daha ağır bir etkide bulunabilirler. Bu nedenle, Amerikan Tourette Derneği (TAA), gözden geçirilmiş 2006 kılavuzunda, TS'de DBS tedavisi için: 1) hastanın eşlik eden psikiyatrik bozukluklarının stabilize olması, 2) en az altı aydır aktif intihar ya da cinayet düşüncesi olmaması gerektiğini vurgulamaktadır (24).

TS'nin geçerli tedavisi, temel olarak davranışçı tedavi yaklaşımları ve farmakoterapiyi içermektedir. Özellikle $\alpha 2$ adrenarjik agonistler, dopamin antagonistleri, dopamin tüketiciler, benzodiazepinler, anti-epileptikler ve botulinum toksin enjeksiyonları farmakoterapinin temel unsurlarıdır (29). Buna karşılık, bazı hastalarda semptomlar ağır ve kronik olup konvansiyonel farmakolojik ve davranışçı tedaviye yanıt vermemektedir. Ek olarak bazı hastalarda kimi yazarların 'malin TS' şeklinde adlandırdıkları, kendine zarar verme davranışları ve hastane yatışlarına sebep olan (servikal miyelopati, kemik kırıkları, retinal ayrılma gibi) durumlar oluşabilir. Bu sayılan durumlarda ve seçilmiş hastalarda DBS gündeme gelebilmektedir (24).

Yakın zamanda, TS hastalarında dirençli semptomları giderebilmek amacıyla hem DBS hem de ablatif işlemler kullanılmaya başlanmıştır. DBS'in aksine ablatif işlemler hem geri dönüşlü değildir hem de klinik etkinlik ve yan etki profili açısından DBS'ye kıyasla kanıtlanmış bir üstünlüğü yoktur. Hatta bilateral talamik lezyon oluşturma konuşma bozukluğu, yutma güçlüğü ve bilişsel kayıp ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir (1). Buna karşılık tremor, tardiv diskinezi ve kore gibi hiperkinetik hareket hastalıklarında DBS'nin etkinliğine dair ciddi kanıtlar mevcuttur (4,9,12). TS patofizyolojisinin kortikostriato-pallido-talamo-kortikal bağlantılar ile ilişkili olduğu düşünülmekte olup bu ağın modülasyonu klinik semptomları azaltabilmektedir (28).

DBS'nin Etki Mekanizması

Hareket hastalıklarında, DBS'nin etki mekanizması tam olarak ortaya konulabilmiş değildir ancak genel olarak etkinin bazal ganglion ve talamusun fokal yüksek frekanslı uyarılmasına (HFS - *high frequency stimulation*) ve patolojik osilasyonların modüle edilmesine dayandığı düşünülmektedir. Klasik düşünceye göre HFS, subkortikal hedeflerde ve uyarılan liflerde lezyon benzeri bir etkiye yol açmaktadır; ancak güncel kavramlara göre DBS'nin etkisi daha karmaşıktır. Tourette sendromunda, HFS'nin derin yapılar üzerindeki akut etkileri gözlemlense de, DBS sonrası asıl cevap idiyopatik distonide olduğu gibi gecikmiş ve zamanla ortaya çıkan bir etkidir. Bu bize TS'de DBS'nin devre bileşenlerinde nöroplastik değişimler yoluyla etki ettiğini düşündürmektedir. Bununla beraber, uyarım jeneratörü kapatıldığında çoğu refraktör olguda tikler geri dönmektedir, dolayısı ile plastik değişimler kısa ya da orta uzunluktaki süreler boyunca etkili olmalıdır (17).

DBS'nin Anatomik Hedefleri

TAA DBS veritabanından elde edilen veriler ışığında kortikostriato-pallido-talamo-kortikal bağlantılar içerisinde umut vaat eden hedefler ortaya konulmuştur (2). Son yıllarda dünya çapında DBS ile uğraşan merkezler TS tedavisi için en az dokuz anatomik bölgeyi araştırmıştır (7):

1. sentromedian-parafasiküler-talamik kompleks (CM-Pf)
2. talamusta sentromedian nukleusu, periventriküler madde, and inferior ventro-oral nukleus arasındaki kesişim bölgesi (CM-Spv-Voi)
3. posterior ventral-oral nukleus
4. anterior ventral-oral nukleus
5. GPi (anteromedial / posteroventral)
6. Nukleusu akkumbens (NAc)
7. Anterior internal kapsül (ALIC)
8. Subtalamik nukleus (STN)
9. Globus pallidus eksternus (GPe)

Tourette sendromu hem hareket hastalığı hem de psikiyatrik bozukluk özellikleri taşıdığı için hem duyuşal-motor hem de asosiyatif-limbik bölgelerin hedeflenmesi gerektiği açıktır. Bu nedenle yukarıda sayılan hedef bölgelerinden özellikle medial talamus ve GPi en sık kullanılan anatomik hedeflerdir. Sayılan bölgeler ile ilgili geçmiş tecrübeler ve bu bölgelerin motor ve limbik bağlantılarıyla olan ilişkisi bu seçimde etkili olmuştur. Bununla beraber, bazal ganglia yapılarının birbirleriyle yakın bağlantılar içermesi nedeniyle, diğer bölgelerin stimülasyonunun lokal ağlardaki patolojik sinyalleri engellemesi ve bağlantılı yapılarıdaki aberan sinyalleri azaltması da söz konusudur (13,19).

Literatürde TS DBS Uygulamasının Sonuçları

Uluslararası DBS kaydında bulunan 185 TS hastasının değerlendirildiği bir derlemede, DBS implantı sonrası birinci yılda hastaların YGTSS - *Yale Global Tic Severity Scale* skorlarının bazal değerlerden ortalama %40.1 daha iyi olduğu gösterilmiştir (18). Bahsedilen geriye dönük çalışmada değerlendirilen 4 hedef arasında (anterior GPi, posterior GPi, centromedian talamik bölge ve ALIC) arasında tedavi sonuçları açısından anlamlı fark bulunamamakla beraber, YGTSS skorlarında %50,5'lik bir azalma ile anterior GPi'nin en etkin hedef olduğu vurgulanmıştır. Bunu YGTSS skorlarında sırasıyla %46,3, %27,7 azalma ile santral talamik bölge ve posterior GPi takip etmiştir. ALIC grubunda YGTSS skorunda belirgin bir değişim gözlenmemiştir. Öte yandan ALIC grubunda sadece 4 hasta bulunması, bu hedefin etkinliğini değerlendirme açısından yetersizdir (18).

TS'de DBS tedavisinin etkinliğini değerlendiren başka bir meta-analizde 57 çalışmadan 156 hasta incelenmiş ve YGTSS skorlarında %52,6 oranında iyileşme not edilmiştir. Bu meta-analizin verisine göre, tüm hedefler için (posterior ventral lateral GPi, anteromedial GPi ve ALIC) semptomlarda düzelme mevcuttur. Anteromedial GPi ve posterior ventral GPi için sonuçlar benzerken (YGTSS'de sırasıyla %58,03 ve %55,32 oranında düşüş), ALIC stimülasyonu ile YGTSS'de %44 oranında bir düşüş gözlenmiştir. Bu meta-analiz, başlangıç YGTSS skorları düşük olduğunda tedavi etkinliğinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Genç hastalar yaşlılara kıyasla tedaviden daha iyi yanıt alıyor gözükse de bu fark istatistiki olarak anlamlı düzeyde bulunmamıştır (3). Literatürdeki diğer olgu serileri ve meta-analizlerin sonuçları da sayılan bu iki çalışma ile paralellik göstermektedir (6,8,15).

Tourette sendromunda DBS tedavisini değerlendiren pek az sayıda randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Erişkin yaş grubundaki 16 hastada (18-60 yaş) DBS etkinliğini değerlendiren randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, ilginçtir ki, literatürde daha evvel elde edilen sonuçlar tekrar edilememiştir (26). Bahsedilen çalışmada hastalar 3 ay boyunca stimülasyon veya sham stimülasyonu alacak şekilde randomize edilmiştir. Üçüncü ay sonunda YGTSS skorları açısından iki grup arasında farkı bulunamamıştır (tedavi grubunda %1,1 değişim, plasebo grubunda %0,0 değişim). Bu çalışma ile ilgili önemli bir ayrıntı, çalışmanın çift kör özelliğini yitirmesini engellemek amacıyla tedavi grubundaki hastalara verilen uyarının yan etki sınırının altında olmasıdır. Dolayısı ile hastalar yeterli düzeyde elektriksel uyarı alamamış olabilir bu nedenle tedavi etkinliği beklenenin altında çıkmış olabilir.

Başka bir randomize çift kör çapraz geçişli çalışmada ise ortalama yaşları 34,7 olan 15 TS hastası GPi DBS etkinliği açısından değerlendirilmiştir. Gruplardan birinde hastalar stimüle edilirken, diğer grupta sham stimülasyonu uygulanmış, üç ay sonunda, tedavi kolları çapraz olarak değiştirilmiş ve çalışma ikinci üç ay sonunda tamamlanmıştır. Bu çalışmada, sham grubuna kıyasla, tedavi grubunda YGTSS skoru ortalama %15,3 düzeyinde azalmıştır (16).

TS'de DBS etkinliğini araştıran prospektif bir çalışmada 16 hastada anterior GPi DBS uygulanmış ve hastalar 48 ay

takip edilmiştir (27). Çalışmayı tamamlayan 12 hastanın 9'u tedaviye yanıt vermiş ve bu 9 hastanın YGTSS skorlarında ortalama %69,5 düzeyinde azalma gösterilmiştir. Bu sonuç, bize hangi hastaların terapötik girişim için aday olabileceğinin belirlenmesinde daha ileri araştırmalar yapılması gerektiğini göstermektedir.

Az sayıda olgu sunumunda Forel bölgesi, nukleus akkumbens ve subtalamik nukleus hedeflenen bölgeler arasında bildirilmiş olsa da bu bölgelerle ilgili veri oldukça sınırlı olup, etkinliği hakkında sonuca varmak için ileri çalışmalar gereklidir (29).

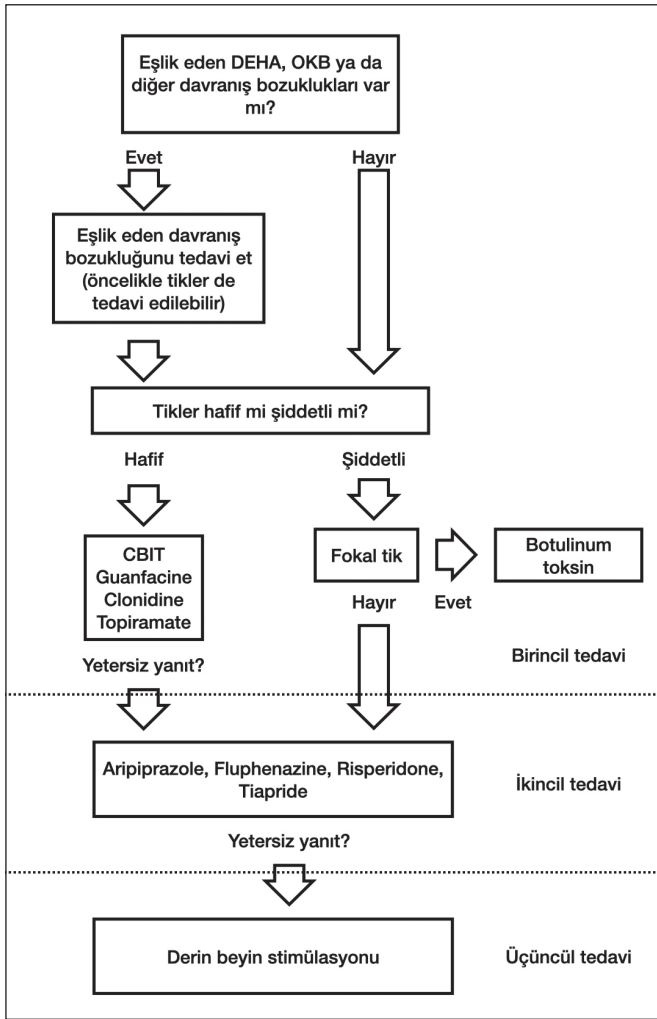
TS hastalarıyla yürütülen çalışmaların açıklığa kavuşturduğu başka bir özellik ise bu sendromun heterojen ve kompleks karakteri ile bireyler arasında klinik cevap açısından oluşan derin farklılıklar nedeniyle tek bir anatomik hedefin yeterli olamayabileceğidir. Bu bağlamda çeşitli semptomlar için birden fazla anatomik bölgenin hedeflenmesi, tek bir hedefte kıyasla daha etkili ve yaygın bir tedavi sağlayabilir (29). Yakın zamanda yayınlanmış bir olgu sunumu bu yaklaşıma örnek teşkil etmektedir; 29 yaşında erkek TS hastasında eşzamanlı olarak CM-pf kompleks ve ventral kapsül/ventral striatum (VC/VS) hedeflenmiş; komorbid majör depresif bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk ve opioid kullanım bozukluğu olan bu hastada etkin ve yaygın bir klinik fayda sağlanabilmiştir. Çoklu hedefleme kavramı aynı zamanda ilk anatomik hedefin stimüle edilmesi sonucu iyi sonuç alınamayan hastalarda ikinci bir 'kurtarma' elektrodu yerleştirilmesi açısından da önem taşımaktadır (25).

DBS Endikasyon Kriterleri

Açıktır ki tüm hastalar DBS implantasyonu için uygun değildir. Literatürde DBS implantasyonu için dışlama kriterleri arasında bilişsel işlev bozukluğu, stabil olmayan ya da tedavi edilmemiş psikiyatrik hastalık, intihar düşüncesi ve önceki 6 ayda psikiyatrik bir nedenle hastane yatışının varlığı gösterilmektedir (5). Buna ek olarak DBS yerleştirilmesi için alınacak kararın nörolog, beyin cerrahı, psikiyatrist ve nöropsikologdan oluşan multidisipliner bir ekip tarafından verilmesi gereklidir. TS hastalarının yönetimini özetleyen bir algoritma Şekil 1'de verilmiştir. TS hastalarında DBS kullanımı için endikasyon kriterleri klinik teşhise dayanmakta olup, yüksek tik skoruna ek olarak en az üç farklı farmakolojik ajanın (1- bir alfa adrenerjik agonist, 2- iki dopamin agonisti, 3- ek bir ilaç sınıfından bir ilaç daha (tetrabenazin ya da klonezapam) kullanılmasına rağmen semptomların devam etmesidir. Bazı kılavuzlar yaşı bir dışlama kriteri olarak görse de bu kesin bir dışlama kriteri olmamalıdır. Yine de 18 yaşın altındaki hastalara DBS uygulanacağında yerel etik komitenin kararına başvurulması uygun olacaktır (7).

Komplikasyonlar

DBS prosedürüne bağlı potansiyel komplikasyonlar arasında enfeksiyon, dizatri, parestezi, yorgunluk hissi, apati, letarji ve manik semptomlar sayılabilir. DBS tedavisi alan diğer hasta grupları ile karşılaştırıldığında, TS hastalarında daha sık pil ya da elektrot revizyonu gerekebildiği gösterilmiştir. Bunun sebebi çok açık olmasa da bazı hastaların, özellikle komorbid obsesif kompulsif bozukluğu olanların, cilt altındaki pile ya da elektrotlara dokunması, cildi kaşınması ya da vurması olarak speküle edilmektedir (7).



Şekil 1: Tourette sendromunda tedavi algoritması.

SONUÇ

Tourette sendromu, çok sayıda motor ve vokal tikin eşlik ettiği çocukluk çağı başlangıçlı nöro-psikiyatrik bir bozukluktur; genellikle bir ya da daha çok psikiyatrik bozukluğa eşlik eder. Davranış tedavileri ve farmakolojik ajanlar tedavide kullanılsa da bazı hastalar bu tedavilerden fayda göremez ve ciddi semptomlar devam eder. Ağır ve refrakter TS olgularında DBS alternatif bir tedavi seçeneği olabilir. TS hastasında DBS tedavisi hasta seçimi, eşlik eden psikiyatrik hastalıklar, hastaya ait risk faktörleri ve faydalanım ölçütleri, hedef seçimi ve tedavi optimizasyon gibi pek çok konuyu da gündeme getirir. Farklı anatomik hedefler farklı terapötik etki ve yan etki profiline sahip olup, klinik olarak en iyi hedef ya da hedef kombinasyonlarının belirlenmesi için ileri araştırmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Ackermans L, Kuhn J, Neuner I, Temel Y, Visser-Vandewalle V: Surgery for Tourette syndrome. *World Neurosurg* 80(3-4):S29. e15-22, 2013
- Akbarian-Tefaghi L, Akram H, Johansson J, Zrinzo L, Kefalopoulou Z, Limousin P, Joyce E, Hariz M, Wardell K, Foltynie T: Refining the deep brain stimulation target within the limbic globus pallidus internus for tourette syndrome. *Stereotact Funct Neurosurg* 95:251-258, 2017
- Baldermann JC, Schuller T, Huys D, Becker I, Timmermann L, Jessen F, Visser-Vandewalle V, Kuhn J: Deep brain stimulation for tourette-syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Stimul* 9:296-304, 2016
- Barbey A, Bloch J, Vingerhoets FJ: DBS in dystonia and other hyperkinetic movement disorders. *Curr Treat Options Neurol* 17:373, 2015
- Billnitzer A, Jankovic J: Current management of tics and tourette syndrome: Behavioral, pharmacologic, and surgical treatments. *Neurotherapeutics* 17:1681-1693, 2020
- Cannon E, Silburn P, Coyne T, O'Maley K, Crawford JD, Sachdev PS: Deep brain stimulation of anteromedial globus pallidus interna for severe Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 169:860-866, 2012
- Casagrande SCB, Cury RG, Alho EJJ, Fonoff ET: Deep brain stimulation in Tourette's syndrome: Evidence to date. *Neuropsychiatr Dis Treat* 15:1061-1075, 2019
- Coulombe MA, Elkaim LM, Alotaibi NM, Gorman DA, Weil AG, Fallah A, Kalia SK, Lipsman N, Lozano AM, Ibrahim GM: Deep brain stimulation for Gilles de la Tourette syndrome in children and youth: A meta-analysis with individual participant data. *J Neurosurg Pediatr* 23:236-246, 2018
- Deng ZD, Li DY, Zhang CC, Pan YX, Zhang J, Jin H, Zeljec K, Zhan SK, Sun BM: Long-term follow-up of bilateral subthalamic deep brain stimulation for refractory tardive dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 41:58-65, 2017
- El Malhany N, Gulisano M, Rizzo R, Curatolo P: Tourette syndrome and comorbid ADHD: Causes and consequences. *Eur J Pediatr* 174:279-288, 2015
- Freeman RD, Fast DK, Burd L, Kerbeshian J, Robertson MM, Sandor P: An international perspective on Tourette syndrome: Selected findings from 3,500 individuals in 22 countries. *Dev Med Child Neurol* 42:436-447, 2000
- Gonzalez V, Cif L, Biolsi B, Garcia-Ptacek S, Seychelles A, Sanrey E, Descours I, Coubes C, de Moura AM, Corlobe A, James S, Roujeau T, Coubes P: Deep brain stimulation for Huntington's disease: Long-term results of a prospective open-label study. *J Neurosurg* 121:114-122, 2014
- Hariz MI, Robertson MM: Gilles de la Tourette syndrome and deep brain stimulation. *Eur J Neurosci* 32:1128-1134, 2010
- Hirschtritt ME, Darrow SM, Illmann C, Osiecki L, Grados M, Sandor P, Dion Y, King RA, Pauls D, Budman CL, Cath DC, Greenberg E, Lyon GJ, Yu D, McGrath LM, McMahon WM, Lee PC, Delucchi KL, Scharf JM, Mathews CA: Genetic and phenotypic overlap of specific obsessive-compulsive and attention-deficit/hyperactive subtypes with Tourette syndrome. *Psychol Med* 48:279-293, 2018

15. Johnson KA, Fletcher PT, Servello D, Bona A, Porta M, Ostrem JL, Bardinet E, Welter ML, Lozano AM, Baldermann JC, Kuhn J, Huys D, Foltynie T, Hariz M, Joyce EM, Zrinzo L, Kefalopoulou Z, Zhang JG, Meng FG, Zhang C, Ling Z, Xu X, Yu X, Smeets AY, Ackermans L, Visser-Vandewalle V, Mogilner AY, Pourfar MH, Almeida L, Gunduz A, Hu W, Foote KD, Okun MS, Butson CR: Image-based analysis and long-term clinical outcomes of deep brain stimulation for Tourette syndrome: A multisite study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 90:1078-1090, 2019
16. Kefalopoulou Z, Zrinzo L, Jahanshahi M, Candelario J, Milabo C, Beigi M, Akram H, Hyam J, Clayton J, Kass-Iliyya L, Silverdale M, Evans J, Limousin P, Hariz M, Joyce E, Foltynie T: Bilateral globus pallidus stimulation for severe Tourette's syndrome: A double-blind, randomised crossover trial. *Lancet Neurol* 14:595-605, 2015
17. Kupsch A, Tagliati M, Vidailhet M, Aziz T, Krack P, Moro E, Krauss JK: Early postoperative management of DBS in dystonia: Programming, response to stimulation, adverse events, medication changes, evaluations, and troubleshooting. *Mov Disord* 26 Suppl 1:S37-53, 2011
18. Martinez-Ramirez D, Jimenez-Shahed J, Leckman JF, Porta M, Servello D, Meng FG, Kuhn J, Huys D, Baldermann JC, Foltynie T, Hariz MI, Joyce EM, Zrinzo L, Kefalopoulou Z, Silburn P, Coyne T, Mogilner AY, Pourfar MH, Khandhar SM, Auyeung M, Ostrem JL, Visser-Vandewalle V, Welter ML, Mallet L, Karachi C, Houeto JL, Klassen BT, Ackermans L, Kaido T, Temel Y, Gross RE, Walker HC, Lozano AM, Walter BL, Mari Z, Anderson WS, Changizi BK, Moro E, Zuber SE, Schrock LE, Zhang JG, Hu W, Rizer K, Monari EH, Foote KD, Malaty IA, Deeb W, Gunduz A, Okun MS: Efficacy and safety of deep brain stimulation in tourette syndrome: The international tourette syndrome deep brain stimulation public database and registry. *JAMA Neurol* 75:353-359, 2018
19. Montgomery EB Jr: Effects of GPi stimulation on human thalamic neuronal activity. *Clin Neurophysiol* 117:2691-2702, 2006
20. Rizzo R, Gulisano M, Martino D, Robertson MM: Gilles de la tourette syndrome, depression, depressive illness, and correlates in a child and adolescent population. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 27:243-249, 2017
21. Robertson MM: A personal 35 year perspective on Gilles de la Tourette syndrome: Assessment, investigations, and management. *Lancet Psychiatry* 2:88-104, 2015
22. Roth J: The colorful spectrum of Tourette syndrome and its medical, surgical and behavioral therapies. *Parkinsonism Relat Disord* 46 Suppl 1:S75-S79, 2018
23. Scharf JM, Miller LL, Gauvin CA, Alabiso J, Mathews CA, Ben-Shlomo Y: Population prevalence of Tourette syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 30:221-228, 2015
24. Schrock LE, Mink JW, Woods DW, Porta M, Servello D, Visser-Vandewalle V, Silburn PA, Foltynie T, Walker HC, Shahed-Jimenez J, Savica R, Klassen BT, Machado AG, Foote KD, Zhang JG, Hu W, Ackermans L, Temel Y, Mari Z, Changizi BK, Lozano A, Auyeung M, Kaido T, Agid Y, Welter ML, Khandhar SM, Mogilner AY, Pourfar MH, Walter BL, Juncos JL, Gross RE, Kuhn J, Leckman JF, Neimat JA, Okun MS, Tourette Syndrome Association International Deep Brain Stimulation D, Registry Study G: Tourette syndrome deep brain stimulation: A review and updated recommendations. *Mov Disord* 30:448-471, 2015
25. Servello D, Galbiati TF, Balestrino R, Iess G, Zekaj E, De Michele S, Porta M: Deep brain stimulation for gilles de la tourette syndrome: Toward limbic targets. *Brain Sci* 10(5):301, 2020
26. Welter ML, Houeto JL, Thobois S, Bataille B, Guenot M, Worbe Y, Hartmann A, Czernecki V, Bardinet E, Yelnik J, du Montcel ST, Agid Y, Vidailhet M, Cornu P, Tanguy A, Ansquer S, Jaafari N, Poulet E, Serra G, Burbaud P, Cuny E, Aouizerate B, Pollak P, Chabardes S, Polosan M, Borg M, Fontaine D, Giordana B, Raoul S, Rouaud T, Sauvaget A, Jalenques I, Karachi C, Mallet L, STIC study group: Anterior pallidal deep brain stimulation for Tourette's syndrome: A randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol* 16:610-619, 2017
27. Welter ML, Houeto JL, Worbe Y, Diallo MH, Hartmann A, Tezenas du Montcel S, Ansquer S, Thobois S, Fontaine D, Rouaud T, Cuny E, Karachi C, Mallet L, STIC study group: Long-term effects of anterior pallidal deep brain stimulation for tourette's syndrome. *Mov Disord* 34:586-588, 2019
28. Worbe Y, Marrakchi-Kacem L, Lecomte S, Valabregue R, Poupon F, Guevara P, Tucholka A, Mangin JF, Vidailhet M, Lehericy S, Hartmann A, Poupon C: Altered structural connectivity of cortico-striato-pallido-thalamic networks in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain* 138:472-482, 2015
29. Xu W, Zhang C, Deeb W, Patel B, Wu Y, Voon V, Okun MS, Sun B: Deep brain stimulation for Tourette's syndrome. *Transl Neurodegener* 9:4, 2020