

Postępowanie w tikach i zespole Gillesa de la Tourette'a – rekomendacje grupy ekspertów

Piotr Janik¹, Tomasz Wolańczyk², Anita Bryńska², Marcin Żarowski³,
Katarzyna Szamburska-Lewandowska², Natalia Szejko^{1, 4}

¹Katedra i Klinika Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Klinika Psychiatrii Wieku Rozwojowego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

³Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

⁴Zakład Etyki Lekarskiej i Medycyny Paliatywnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Tiki to gwałtowne, szybkie, nawracające i nierytmiczne ruchy (tiki ruchowe) lub wokalizacje (tiki głosowe). Tiki są stałym objawem zespołu Gillesa de la Tourette'a (GTS, *Gilles de la Tourette syndrome*), z którymi często współistnieją zaburzenia psychiatryczne. W pracy przedstawiono epidemiologię, patofizjologię, naturalny przebieg, kryteria diagnostyczne, symptomatologię, rokowanie i różnicowanie w GTS. Głównym celem prezentowanych rekomendacji interdyscyplinarnej grupy ekspertów jest przedstawienie postępowania terapeutycznego i sposobów leczenia tików u dzieci i osób dorosłych z GTS.

Słowa kluczowe: tiki, terapia behawioralna, neuroleptyki, aripiprazol, klonidyna

Przedrukowano za zgodą z: Polski Przegląd Neurologiczny 2018; 14 (3): 131–150

Definicja i cechy charakterystyczne tików

Tiki są gwałtownymi, nawracającymi, nierytmicznymi, szybkimi i nagłymi ruchami (tiki ruchowe) lub wokalizacjami (tiki głosowe). Pojawiają się w seriach i charakteryzują się dużą zmiennością częstości, nasilenia i morfologii [1]. Do czynników zmniejszających ich nasilenie zaliczane są: sen, czynności wymagające koncentracji i koordynacji ruchowej (jazda na rowerze, gra na instrumencie muzycznym), wysiłek fizyczny. Do czynników zwiększających nasilenie tików należą stan pobudzenia emocjonalnego, w tym przeżywanie stresu, napięcia, podekscytowania, zmęczenie, menstruacja, złe samopoczucie i stany chorobowe (np. infekcje). Tiki mogą się także nasilać pod wpływem pewnych rodzajów jedzenia, rozmowy o tikach i w czasie, gdy pacjent przebywa sam. Te same sytuacje w zależności od pacjenta mogą być czynnikiem zmniejszającym lub zwiększającym nasilenie i częstość pojawiania się tików.

Wystąpienie tików jest poprzedzone niespecyficznym, nieprzyjemnym odczuciem dyskomfortu lub napięcia (np. mrowienie, swędzenie, pieczenie, odczucie ciepła, myśl o konieczności wykonania tików), czyli tak zwanym **sygnałem ostrzegawczym** (*premonitory urge*) w obrębie tej części ciała, w której w krótkim czasie pojawia się tik (np. swędzenie w gardle poprzedzające tik wokalny, uczucie mrowienia w dłoniach przed następującym po nim wyprostowaniem palców). Charakterystyczna jest czasowa zdolność do celowego powstrzymywania się od tików, co wiąże się z narastaniem niepokoju i dyskomfortu związanego z odczuwaniem sygnałów ostrzegawczych. Sygnały ostrzegawcze zwykle nie pojawiają się (lub trudno jest ustalić ich obecność) u dzieci przed 8.–10. rokiem życia, jak również przed wystąpieniem tików, które są wykonywane w automatyczny sposób (np. mruganie powiekami, ściąganie ust w ryjek). Odczuwane jako nieprzyjemne i dokuczliwe opisane wyżej odczucia ustępują natychmiast po wykonaniu

tiku, powodując doświadczenie ulgi. Niektórzy pacjenci opisują również doznania w odniesieniu do konieczności wykonywania powtórzeń tiku (*“not just right experiences”*), aż do momentu osiągnięcia poczucia właściwego jego wykonania (*“just-right”*), na przykład powtarzanie słowa/frazy lub stukanie, pukanie, drapanie określoną liczbę razy. Opisane odczucia są klasyfikowane jako rodzaj doznań mentalnych/poznawczych (najczęściej dotyczących bodźców wzrokowych – 31% i dotykowych – 25%, rzadziej słuchowych – 10%), a nie doznań somatycznych, charakterystycznych dla sygnałów ostrzegawczych. Występują one znacząco częściej u pacjentów ze współwystępującymi objawami obsesyjno-kompulsyjnymi [2].

Podział tików

Tiki mogą być klasyfikowane ze względu na rodzaj, stopień złożoności, umiejscowienie, liczbę, czas trwania, częstość i nasilenie. Ze względu na rodzaj tiki dzieli się na ruchowe, głosowe, poznawcze, czuciowe, fantomowe, blokujące, wyzwalane bodźcem i samouszkodzające.

Tiki ruchowe to bezcelowe, nagłe, szybkie, krótkotrwałe, skoordynowane i nierytmiczne skurcze czynnościowo powiązanych ze sobą mięśni, jednej lub więcej części ciała, występujące na podłożu prawidłowej czynności ruchowej.

Tiki głosowe, nazywane też wokalnymi, polegają na mimowolnym wydawaniu dźwięków lub wypowiedaniu słów/fraz/zdań. Często mogą przypominać normalnie wydawane odgłosy lub słowa mogące sprawiać wrażenie celowych wokalizacji lub werbalizacji. Niektórzy badacze dzieli je na 1) powstające przy użyciu strun głosowych, 2) sprawiające wrażenie semantycznie poprawnych głosek/słów/fraz/zdań, 3) wykrzykiwanie treści obscenicznych (koprolalia), 4) powtarzanie lub naśladowanie zasłyszanych (echolalia) lub wypowiedzianych przez siebie (palilalia) sylab/słów/fraz oraz 5) powstające poza krtanią, w wyniku skurczu mięśni gardła, jamy nosowej lub ustnej, polegające na wydawaniu nic nieznaczących krótkich dźwięków (np. pociąganie nosem, mlaskanie). Powstają w wyniku przemieszczania się powietrza przez górne drogi oddechowe. Tak jak tiki ruchowe charakteryzuje je krótki czas trwania, stanowią stały, nagły, powtarzalny i spontaniczny wzorec wokalizacji lub werbalizacji. Najczęstsze sygnały ostrzegawcze to łaskotanie, odczucie suchości w gardle, swędzenie w jamie nosowej.

Tiki poznawcze lub mentalne, niekiedy nazywane **impulsjami**, to myśli, frazy, wrażenia, słowa lub wizualizacje pojawiające się w polu świadomości, trudne do zignorowania. W odróżnieniu od obsesji tiki mentalne są postrzegane przez pacjenta jako neutralne lub pozytywne treściowo, przynajmniej początkowo. Pacjenci nie odczuwają negatywnych konsekwencji związanych z wykonywaniem tiku. Jeden tik mentalny nie zawsze łączy się z następnym, niemniej (inaczej niż w przypadku obsesji) tiki tego rodzaju mogą

się uzupełniać treściowo. Tiki poznawcze często pełnią funkcję autostymulacyjną, co może być odczuwane przez pacjenta jako drażniące, ale wywołuje raczej frustrację niż niepokój lub lęk (tak jak w przypadku obsesji). Mogą inicjować wykonanie określonej czynności, najczęściej zgodnej z treścią tiku, ale w odróżnieniu od kompulsji ich celem nie jest neutralizacja napięcia [3] (np. powtarzanie w myślach słów „wysoki obcas” i w odpowiedzi dotykanie tej części buta). Inne przykłady tików poznawczych to powtarzanie w myślach sylab, słów, fragmentów lub całych zdań, wypowiedzi własnych (tzw. echo myślowe) lub innych osób, przeczytanego tekstu, bezgłośnie przeklinanie (mentalna koprolalia), liczenie, mówienie do siebie. Mogą to być także powtarzające się myśli o treści i charakterze seksualnym czy agresywnym niewywołujące odczucia niepokoju czy lęku [4].

Tiki czuciowe obejmują krótkotrwałe, nagłe, powtarzające się odczucia somatyczne, odczuwane na skórze lub blisko niej, zlokalizowane w konkretnej części ciała, rozpoznawane jako „niezwykłe” i stereotypowe. Nie mają oczywistej przyczyny patofizjologicznej; są związane (lub nie) z odpowiedzią ruchową w tej samej lub sąsiadującej okolicy ciała. W praktyce klinicznej są niemal nie do odróżnienia od poprzedzających tiki sygnałów ostrzegawczych.

Tiki fantomowe (rzutowane), zdefiniowane jako mentalna projekcja [5], stanowią wzorec powtarzających się odczuć somatycznych, na przykład uczucia ucisku, łaskotania, swędzenia, ciepła, zimna etc. odczuwanych wewnątrz innych osób lub nieożywionych albo wręcz nieistniejących przedmiotów. Mogą dotyczyć różnych części ciała innych osób lub części przedmiotów. Znoszone są najczęściej przez dotknięcie lub podrapanie, ale mogą także polegać na przykład na mocnym przyciskaniu ołówka podczas pisania ze względu na odczucie zlokalizowane w końcówce rysika, przedarcie kartki ze względu na wyobrażenie przebiegającego przez jej środek twardego sznurka. Innym przykładem może być niemożność utrzymywania kontaktu wzrokowego z drugą osobą z powodu poczucia niemal „namacalnego” połączenia między osobami, które w odczuciu pacjenta musi być zerwane.

Tiki blokujące charakteryzują się nagłym zatrzymaniem wykonywanej czynności bez utraty przytomności. Mogą się manifestować jako przeciągłe jąkanie, trudności z zapoczątkowaniem wypowiedzi, utrudniające komunikowanie się lub nagłe zatrzymanie się w trakcie poruszania. W literaturze najczęściej spotykanym terminem opisującym ten rodzaj tików jest określenie ‘blokowanie’ (*blocking phenomena*), odnoszące się w istocie do trzech grup objawów: 1) tików blokujących, 2) objawów obsesyjno-kompulsyjnych, 3) tików funkcjonalnych. W przypadku tików rozważane są dwa mechanizmy objawowe: 1) pacjent nagłe powstrzymuje wolicjonalny ruch w trakcie przedłużającego się tiku o charakterze dystonicznym (tik przerywa świadomie wykonywany ruch), 2) pac-

jent nagle przerywa wykonywanie wszystkich ruchów (lub ma kłopoty z zainicjowaniem ruchu), pozostając często w nienaturalnej pozycji i ten objaw stanowi powtarzalną część tików. Z powodu ograniczonej liczby badań w tym zakresie patomechanizm pozostaje niejasny. W odniesieniu do tików głosowych niektórzy chorzy doświadczają tików blokujących mimo braku wcześniejszych trudności z płynnością mowy, polegających na niemożności jej zainicjowania lub wypowiedzenia określonych zdań, podobnie jak w przypadku jąkania lub zacinania, co powoduje znaczące zaburzenia płynności mowy i/lub kłopoty w komunikacji.

Tiki wyzwalane bodźcem (*stimulus bound tics*), występujące czasami u młodzieży lub dorosłych [6], pojawiają się jako odpowiedź na bodziec wzrokowy (np. określony gest innej osoby), słuchowy (kaszel, ziewnięcie lub określona wypowiedź innej osoby), dotykowy (np. uciskająca część garderoby) lub myśl (powtarzająca się, o tej samej treści).

Tiki samouszkodzające to najczęściej tiki ruchowe przebiegające w sposób skutkujący samouszkodzeniami (SIB, *self-injury behaviors*). Objawy tego typu występują nawet u 15–42% pacjentów zespołem Gillesa de la Tourette'a (GTS, *Gilles de la Tourette syndrome*). W literaturze wyróżnia się postać łagodną (np. bicie się i uderzanie w twarz, głowę, uderzanie pięścią w różne części ciała, w twarde obiekty, skubanie i rozdrapywanie skóry i ran, gryzienie warg i języka) oraz ciężką, powodującą poważne obrażenia ciała (uderzanie głową w podłogę, ścianę, uderzanie pięścią w twarz, oko, wbijanie ostrych przedmiotów w ciało, gryzienie warg, języka aż do amputacji urazowej). U około 5% pacjentów mogą być to objawy nawet zagrażające życiu [7]. Wskazuje się na dodatni związek między występowaniem SIB a wiekiem pacjenta, obecnością złożonych tików ruchowych, objawów obsesyjno-kompulsyjnych oraz zespołu nadpobudliwości psychoruchowej i zaburzeń koncentracji uwagi (ADHD, *attention deficit/hyperactivity disorder*), obecnością kopolalii i kopropaksji, oraz na brak związku z napadami gniewu/agresji [8]. Jak się wydaje, SIB decyduje o ciężkości zaburzenia bardziej niż wszystkie inne problemy współistniejące z tikami.

Ze względu na stopień złożoności tików dzieli się je na proste i złożone. **Tiki proste** to skurcze pojedynczego mięśnia lub pojedynczej grupy mięśniowej. Proste tiki ruchowe dzielą się na kloniczne (gwałtowne i krótkie) i toniczne. Przykładowymi tikami prostymi ruchowymi klonicznymi są: mrużenie powiek, potrząsanie głową, unoszenie brwi, wytrzeszczanie oczu, wysuwanie języka, unoszenie ramion. Proste tiki ruchowe toniczne polegają na izometrycznym skurczu mięśnia przy jednoczesnym braku ruchu czy przemieszczenia danej części ciała. Częstą postacią jest napinanie mięśni brzucha, uda, szyi, pośladków czy całej kończyny. Proste tiki głosowe to nieartykułowane dźwięki, między innymi chrząkanie, gwizdanie, szczekanie, pociąganie nosem, kaszel, mlaskanie, cmokanie, pokrzykiwanie.

Tiki złożone wymagają zaangażowania wielu grup mięśniowych, często trwają dłużej, są wolniejsze i mogą sprawiać

wrażenie celowych ruchów lub wokalizacji o powtarzalnym i kompulsyjnym charakterze. Przykładowymi tikami ruchowymi złożonymi mogą być: dotykanie innych osób lub przedmiotów, kopanie, kucanie, podskakiwanie, poklepywanie, zagryzanie warg, lizanie siebie lub innych osób lub przedmiotów, całowanie przedmiotów, wykonywanie gestów obscenicznych (w tym obnażanie się, kopropaksja), naśladowanie ruchów innych osób (echopaksja), wykonywanie złożonej sekwencji ruchów. Tiki głosowe złożone przyjmują postać złożonych dźwięków lub sprawiają wrażenie ciągu semantycznie poprawnych wypowiedzi, takich jak słowa, zdania, czasami o treści obscenicznej, wulgarnej (koprolalia), powtarzanie sylab lub słów. Do tików głosowych złożonych zalicza się także wszelkie nieprawidłowości prozodii (przeciąganie słów, zmiany intonacji, tempa).

Ze względu na czas trwania tiki dzieli się na **kloniczne** (krótkie, trwające < 100 ms) lub **dystoniczne i toniczne** (> 300 ms). Tiki dystoniczne charakteryzują się powtarzalnymi nienaturalnymi pozami podobnymi do tych, które pojawiają się w przebiegu dystonii (np. kręć szyi). W odróżnieniu od dystonii, w której dochodzi do utrwalonej, stałej pozycji ciała, tiki dystoniczne powodują jedynie krótkotrwałą, nieprawidłową postawę. W przypadku tików tonicznych pacjenci wykonują względnie długotrwałe skurcz mięśnia (np. pleców czy brzucha) w trakcie, którego nie przybierają określonej, niewygodnej postawy ciała [6].

Diagnostyka różnicowa tików

Diagnostyka różnicowa obejmuje zaburzenia, których objawy mają charakter mimowolnych ruchów/wokalizacji lub podobnych do nich. Cechy, na które należy zwrócić uwagę, to charakterystyczna dla tików możliwość powstrzymania się od ich wykonywania przez pewien czas oraz doświadczanie przez pacjenta tiku jako (przynajmniej częściowo) zamierzonego zachowania ukierunkowanego na zmniejszenie przeżywanego napięcia, albo wywołanego przez poprzedzający bodziec zmysłowy. W odróżnieniu od tików większość objawów je przypominających nie jest możliwa do skontrolowania, co oznacza, że chory nie jest w stanie wpływać w żaden sposób na ich obecność.

Zaburzenia neurologiczne przypominające tiki

Padaczka ogniskowa

Napady ogniskowe z objawami ruchowymi bez zaburzeń świadomości wymagają różnicowania z tikami ruchowymi prostymi klonicznymi.

Mioklonie

– Napady padaczkowe miokloniczne – na przykład w przebiegu młodzieńczej padaczki mioklonicznej (idiopatyczna padaczka uogólniona).

- Hiperrefleksja (nadmierna reakcja przestrachu, 'startle response') – gwałtowne szarpnięcia części ciała w odpowiedzi na nagły i niespodziewany bodziec.
- Mioklonie przysenne – występują fizjologicznie w czasie zasypiania pod postacią kilku nagłych uogólnionych lub ogniskowych zrywań mięśniowych.
- Zespół opsoklonii–mioklonii – okresowe lub bardziej stałe chaotyczne i nieregularne, sprzężone ruchy gałek ocznych (wywołane ruchem oczu) i mioklonie, mogą być powikłaniem zakażenia wirusowego.

Dystonia

- Dystonie ogniskowa (kurcz powiek, kręcz karku) i uogólniona są bardziej stałe, o utrwalonym wzorcu ruchowym niezmiennym przez miesiące i lata; dystonia prowadzi do utrwalonej, wymuszonej pozycji objętej nią części ciała (np. dystonia szyjna) w przeciwieństwie do tiku szyja/głowa, który powoduje jedynie przejściowy, kilku-/kilkunastosekundowy przykurcz.
- Łagodny napadowy kręcz szyi – występuje u niemowląt i cechuje się trwającymi od kilku minut do nawet kilku dni epizodami kręczu szyi.
- Zespół Sandifera – zaburzenie ruchowe w przebiegu reflukso żołądkowo-przełykowego prowadzące do nienaturalnego ułożenia szyi i głowy przypominające dystonię szyjną.

Płasawica i inne hiperkinety

- Płasawica – mimowolne ruchy, głównie mięśni twarzy i kończyn, bardziej płynne niż tiki, mniej gwałtowne, przypominające taniec, bardziej stałe, o powtarzalnym wzorcu zachowania ruchowego.
- Napadowe dyskinezy – można wyróżnić: wyzwalane przez ruch (kinezygenne), niewyzwalane przez ruch lub wyzwalane przez wysiłek fizyczny; objawiają się epizodami płasawicy, balizmu, atetozy lub dystonii występującymi jednostronnie, obustronnie lub naprzemiennie.
- Akatyzja – pobudzenie ruchowe z przymusem ciągłego ruchu, z towarzyszącymi objawami lęku i rozdrażnienia; zazwyczaj jest powikłaniem leczenia neuroleptykami.
- Zespół niespokojnych nóg/okresowe ruchy kończyn we śnie – występują w nocy podczas zasypiania i w czasie snu, powodując wielokrotne wybudzenie się.
- *Spasmus nutans* – zaburzenie ruchowe występujące u niemowląt; głowa dziecka jest przechylona w bok, kiwa się w przód i w tył (lub na boki) z towarzyszącym oczopląsem.
- *lactitio capitis nocturna* – uderzenie głową lub inne zaburzenia z rytmicznymi ruchami podczas zasypiania.

Zaburzenia psychiatryczne przypominające tiki

- Kompulsje, nadruchość w zespole ADHD, stereotypie niższego rzędu (powtarzanie konkretnego wzorca

zachowań ruchowych) i echopraksja, manieryzmy, per-seweracje, czynności nawykowe, czynności rutynowe, rytuały wczesnodziecięce, zrytualizowane przesady (różnicowanie z tikami ruchowymi).

- Posturyzmy, pierwotne spowolnienie, osłupienie katoniczne, dysocjacyjne (różnicowanie z tikami blokującymi, np. chodem lub mową).
- Kompulsje, stereotypie niższego rzędu, czynności nawykowe, echolalia, palilalia w zaburzeniach ze spektrum autyzmu (różnicowanie z tikami wokalnymi).
- Samouszkodzenia – wymagają różnicowania z tikami samookalaczącymi.
- Obsesje (myśli natrętne) – wymagają różnicowania z tikami poznawczymi (mentalnymi).

Kryteria diagnostyczne

Kryteria diagnostyczne zaburzeń tikowych podano w tabeli 1.

Zaburzenia psychiatryczne towarzyszące tikom

Zaburzeniom tikowym najczęściej towarzyszy całe spektrum zaburzeń współistniejących. U około 80% pacjentów stwierdza się obecność innych problemów klinicznych [1]. Najczęstszym z nich jest ADHD rozpoznawany u 24–62% dzieci z GTS, przede wszystkim w postaci podtypu mieszanego (objawy dotyczą 3 obszarów: nadruchości, impulsywności, koncentracji uwagi) oraz podtypu z przewagą zaburzeń koncentracji uwagi. Kolejnym problemem jest zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (OCD, *obsessive-compulsive disorder*), charakteryzujące się występowaniem myśli i czynności natrętnych (obsesji i kompulsji), które dotyczy do 60% chorych z GTS. Objawy obsesyjno-kompulsyjne rozpoczynają się zazwyczaj po 3–6 latach od wystąpienia tików i mają bardzo zmienny przebieg, z remisjami i zaostrzeniami. Istotnym problemem są również specyficzne zaburzenia rozwoju umiejętności szkolnych (dysleksja, dysortografia, dyskalkulia), które stwierdza się nawet u 50% dzieci z zaburzeniami tikowymi, a także problemy dotyczące kontroli gniewu/złości, zaburzenia snu, zaburzenia nastroju, zaburzenia lękowe, zaburzenia zachowania (zarówno opozycyjno-buntownicze, jak i poważne), zaburzenia ze spektrum autyzmu, impulsywne zachowania o charakterze agresywnym oraz samookaleczenia. Obserwuje się różnice dotyczące psychopatologii między chłopcami i dziewczętami. Wśród chłopców znacznie częściej stwierdza się współwystępowanie zaburzeń tikowych z ADHD, zaburzeniami zachowania, zaburzeniami rozwoju umiejętności szkolnych i słabą kontrolą złości, zaś u dziewcząt tiki występują głównie z zaburzeniem obsesyjno-kompulsyjnym oraz zachowaniami o charakterze samouszkodzeń.

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne zaburzeń tikowych według *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5)*. (źródło: Desk reference to the diagnostic criteria from DSM-5™. American Psychiatric Association, London, England, Washington 2013)

307.21. Tiki przejściowe (przemijające)
A. Pojedyncze lub wiele tików ruchowych i/lub wokalne
B. Tiki występują przez okres < 1 rok od początku objawów
C. Początek przed 18. rokiem życia
D. Zaburzenie nie jest spowodowane bezpośrednim fizjologicznym wpływem substancji psychoaktywnych (np. kokaina) lub inną znaną przyczyną medyczną (np. chorobą Huntingtona lub wirusowym zapaleniem mózgu)
E. Nigdy nie były spełnione kryteria dla zespołu Gillesa de la Tourette'a ani przewlekłych tików ruchowych lub wokalnych
307.22. Tiki przewlekłe ruchowe lub wokalne
A. Obecność pojedynczych lub wielu tików ruchowych lub wokalnych w czasie trwania choroby, ale nie obu naraz
B. Tiki mogą występować ze zwiększającą lub zmniejszającą się częstotliwością przez okres > 1 rok od początku objawów
C. Początek przed 18. rokiem życia
D. Zaburzenie nie jest spowodowane bezpośrednim fizjologicznym wpływem substancji psychoaktywnych (np. kokaina) lub inną znaną przyczyną medyczną (np. chorobą Huntingtona lub wirusowym zapaleniem mózgu)
E. Nigdy nie były spełnione kryteria dla zespołu Gillesa de la Tourette'a
307.23 Zespół tików głosowych i ruchowych (zespół Gillesa de la Tourette'a)
A. Obecność kilku tików ruchowych i ≥ 1 tiku wokalnego przez pewien czas trwania choroby, ale niekoniecznie występujących jednocześnie
B. Tiki mogą występować ze zwiększającą lub zmniejszającą się częstotliwością przez okres > 1 roku od początku objawów
C. Początek przed 18. rokiem życia
D. Zaburzenie nie jest spowodowane bezpośrednim fizjologicznym wpływem substancji psychoaktywnych (np. kokaina) lub inną znaną przyczyną medyczną (np. chorobą Huntingtona lub wirusowym zapaleniem mózgu)

Epidemiologia GTS

Populacja dziecięca

Częstość występowania GTS określona na podstawie badania dzieci między 5. a 18. rokiem życia wynosi około 0,8%, przewlekłych tików ruchowych – 1,65%, przewlekłych tików głosowych – 0,69%, a tików przemijających – 2,99% [9]. W populacji polskiej określono chorobowość GTS na 0,6% wśród dzieci w wieku 12–15 lat [10]. Jakikolwiek zaburzenie tikowe dotyczy 2,82% osób między 5. a 18. rokiem życia.

Dorośli

Tiki u osób dorosłych występują znacznie rzadziej i dotyczą 0,08% populacji w tej grupie wiekowej. Częstość występowania GTS u osób powyżej 18. roku życia szacuje się na 0,05%, czyli występuje 15–20 razy rzadziej niż u dzieci [9].

Patofizjologia tików

W patofizjologii tików odgrywają rolę zaburzenia transmisji licznych neuroprzekazników, w korze mózgu i jądrach podkorowych, co zapewne wiąże się z bardzo złożonym fenotypem klinicznym, jaki może wystąpić w przebiegu

choroby. Istotną rolę odgrywają zaburzenia transmisji dopaminergicznej, serotoninerdycznej, glutaminergicznej, GABA-ergiczej, cholinergicznej, noradrenergicznej i kanabinoidowej w obwodzie neuronalnym kora mózgu–prążkowie–wzgorze–kora mózgu.

Patogeneza tików

Czynniki genetyczne

Najważniejszą rolę w patogenezie choroby odgrywają czynniki genetyczne. Na podstawie największego badania z udziałem bliźniąt ustalono, że zgodność zachorowania u bliźniąt monozygotycznych wynosi 50–77%, a u bliźniąt dwujajowych – 10–23%, zależnie od tego, czy zostanie uwzględniony tylko GTS, czy również zespół tików przewlekłych [11, 12]. Występowanie GTS i OCD w rodzinach zarówno ojca, jak i matki (dziedziczenie dwurodzicielskie) stwierdza się na podstawie rodowodów u 25–41% pacjentów (probandów) z GTS [13, 14]. W badaniach nad rodzinami z GTS wykazano, że ryzyko wystąpienia choroby u krewnych pierwszego stopnia wynosi 10–15% i jest 10–100 razy wyższe niż w populacji ogólnej [11]. Z tego powodu GTS jest jedną z chorób o największym udziale czynników genetycznych spośród zaburzeń neuropsychiatrycznych

o początku w dzieciństwie. Ponadto częstość występowania tików przewlekłych ruchowych i głosowych, uważanych za zaburzenie o tym samym podłożu genetycznym, co GTS, u krewnych pierwszego stopnia waha się od 7% do 22% [11]. Podobnie do innych neuropsychiatrycznych zaburzeń rozwojowych zdecydowanie częściej chorują chłopcy. Typ dziedziczenia w GTS nie jest ustalony. Analiza segregacyjna sugeruje złożony, wielogenowy model dziedziczenia niemendrowskiego z udziałem kilku *loci* genowych i wpływem czynników środowiskowych (epigenetycznych) na ekspresję genów. W dziedziczeniu tej choroby prawdopodobnie ważną rolę odgrywa jeden duży gen współdziałający z kilkoma mniejszymi (model mieszany). W złożonym modelu dziedziczenia fenotyp kliniczny może być skutkiem obecności szczególnej kombinacji podatnych genów. Dziedziczenie tej specyficznej kombinacji genów mogłoby modyfikować fenotyp kliniczny i odpowiadać za różny stopień nasilenia tików oraz współistnienie (lub nie) dodatkowych zaburzeń psychicznych.

Czynniki pozagenetyczne

Zalicza się do nich głównie zaburzenia autoimmunologiczne i zaburzenia w okresie ciąży i porodu. Czynniki immunologiczne odgrywają ważną rolę przynajmniej w niektórych przypadkach GTS. Dowodem na to ma być występowanie popaciorkowcowych autoimmunologicznych zaburzeń neuropsychiatrycznych u dzieci (zespół PANDAS, *paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection*), w którym przyczyną tików i OCD jest zakażenie paciorkowcem beta-hemolizującym grupy A (GABHS, *group A beta-hemolytic Streptococcus*) [15]. Pośrednim dowodem wspierającym tę hipotezę jest częstsze występowanie chorób autoimmunologicznych u matek dzieci z tikami [16]. Jednak w niektórych innych badaniach epidemiologicznych i immunologicznych podważa się słuszność tej hipotezy [17].

Do czynników oddziaływujących w okresie ciąży i porodu zalicza się: wymioty w I trymestrze ciąży, silny stres w czasie ciąży, narażenie płodu na kofeinę, nikotynę i alkohol, niską masę urodzeniową dzieci, niedotlenienie w czasie porodu, przedłużony ponad 24 godziny czas porodu, poród z użyciem kleszczy, owinięcie pępowiny wokół szyi, 5 i mniej punktów w skali Apgar [18, 19].

Naturalny przebieg tików

Tiki proste ruchowe w przebiegu GTS rozpoczynają się zwykle w wieku 5–7 lat i najczęściej manifestują się jako mruganie lub grymasy twarzy czy potrząsanie głową [20, 21]. Po kilku tygodniach nasilenie obserwowanych tików zwykle słabnie, aby następnie ponownie się zwiększyć [22]. Lokalizacja anatomiczna opisywanych tików jest zmienna. W miarę trwania choroby pojawiają się też tiki ruchowe złożone, angażujące różne grupy mięśniowe. Wystąpienie

tików ruchowych zwykle o 1–2 lata poprzedza pojawienie się prostych tików wokalnych (dźwięki nieartykułowane); tylko u części chorych pojawiają się również tiki wokalne złożone (dźwięki artykułowane) [23]. Koproplalia opisywana jest rzadko (14–25%) i zwykle nie utrzymuje się długotrwałe. Chorzy zgłaszają różnorodne, zmieniające się w czasie połączenia tików ruchowych i wokalnych. Maksymalne nasilenie tiki osiągają w 10.–12. roku życia [20, 23, 24]. Sytuacje stresowe nasilają występowanie objawów. W wieku 19–20 lat nasilenie tików ulega znacznemu ograniczeniu u większości chorych, a około 30% wykazuje całkowitą remisję [20, 25]. Zmienność częstotliwości występowania tików jest charakterystyczna dla GTS, a występowanie grup tików z naprzemiennie zwiększającą się i zmniejszającą częstotliwością jest podstawą obserwowanego zjawiska *waxing-waning* (przybywania-ubywania) objawów GTS. Jest to bardzo istotna cecha, którą należy brać pod uwagę szczególnie podczas oceny skuteczności leczenia farmakologicznego i behawioralnego.

Zaburzenia snu

Problemy ze snem obserwuje się zarówno u dzieci, jak i u dorosłych chorych z GTS, a zespół jest uważany za niezależny czynnik ryzyka występowania zaburzeń snu. Najczęściej opisywane są problemy z inicjacją snu – zaśnięciem (48–56%) oraz problemy z utrzymaniem ciągłości snu (27–47%) – chorzy zgłaszają częste nocne wybudzenia, po których mają problem z ponownym zaśnięciem. Obserwuje się również zaburzenia z kręgu parasomnii związanych ze snem bez szybkich ruchów gałek ocznych (NREM, *non-rapid eye movement*) – chodzenie przez sen (19–23%) i mówienie przez sen (23–50%). Opisywano również występowanie okresowych ruchów kończyn we śnie z częstością 21–32% oraz koszmary senne (17–37%). W badaniach polisomnograficznych u chorych z GTS obserwowano wydłużoną latencję snu i zmniejszoną efektywność snu związaną ze zwiększeniem czasu czuwania po zaśnięciu [26, 27]. Opisywane problemy ze snem mogą prowadzić do fragmentacji snu nocnego, a w konsekwencji do objawów nadmiernej senności w ciągu dnia opisywanej u około 50% chorych z GTS [28]. Około 30% chorych zgłasza drzemki w ciągu dnia [29].

Leczenie tików

Psychoedukacja

Psychoedukacja jest pierwszym, obowiązkowym elementem leczenia, ukierunkowanym na pacjenta i jego otoczenie (bliższe i dalsze). Należy nią objąć rodziców i najbliższą rodzinę, dziecko, nauczycieli, kolegów w szkole, trenerów itd. Jej celem jest przekazanie wiedzy na temat choroby (definicja, klasyfikacja, etiologia). Szczególnie ważne jest poinformowanie o neurologicznym podłożu

zaburzenia, obrazie klinicznym, rozpoznawaniu sygnałów ostrzegawczych, epidemiologii, zaburzeniach współwystępujących, rokowaniu, możliwościach leczenia, a także o wpływie czynników psychologicznych i środowiskowych (np. stres, poczucie zawstyżenia, oczekiwania związane z tikami, kontakty rówieśnicze), innych czynników ryzyka i protekcyjnych wobec nasilenia objawów. Informacje powinny się także odnosić do zmiennego przebiegu zaburzeń tиковych, który może oznaczać, że objawy samoistnie ustępują, znacznie zmniejszają nasilenie, ale także to, że nasilenie tików może się samoistnie zwiększać [30]. Oprócz zadania, jakim jest przekazanie wiedzy, celem psychoedukacji jest uwolnienie dziecka od poczucia winy i wyjaśnienie jego zachowań w kategorii objawów, gdyż tiki często są traktowane jako niewłaściwy nawyk, wynikający ze złośliwości dziecka, które bywa karane. Ważnym aspektem jest także uwolnienie rodziców od poczucia winy związanego z przekonaniem o popełnionych błędach wychowawczych. Pozwala także na uniknięcie dalszej stygmatyzacji pacjenta, na przykład w środowisku szkolnym. Udzielenie właściwego wsparcia dziecku z tikami przez rodziców zależy od systemu opieki oraz zrozumienia tego, że tiki jako zaburzenie przewlekłe są elementem systemu rodzinnego, podlegającym ciągłym, dynamicznym i wzajemnym oddziaływaniom wszystkich jego składowych.

Psychoedukacja ukierunkowana na dziecko z tikami powinna obejmować następujące obszary: 1) informacje na temat choroby i sposobów radzenia sobie z tikami, 2) wpływ tików na samoocenę, 3) funkcjonowanie w szkole i kwestie związane z przemocą rówieśniczą, 4) kontrolę złości, 5) najczęstsze zaburzenia współwystępujące i strategię radzenia sobie z objawami lękowymi, nadpobudliwości psychoruchowej, obsesyjno-kompulsyjnymi [31]. Z kolei psychoedukacja ukierunkowana na nauczycieli powinna się dodatkowo odnosić do przedstawienia specyficznych trudności w funkcjonowaniu dziecka z tikami i współwystępującymi zaburzeniami psychiatrycznymi w szkole oraz zawierać wskazówki dotyczące możliwych modyfikacji, kierunków i sposobów pracy z nim. W efekcie psychoterapia powinna skutkować dostosowaniem wymagań edukacyjnych i sposobów nauczania do specyficznych potrzeb i możliwości dziecka. Celem psychoedukacji ukierunkowanej na grupę rówieśniczą jest zwiększenie ich wiedzy oraz pozytywny wpływ na postawy wobec chorujących kolegów.

Sposoby prezentowania informacji mogą być zróżnicowane (indywidualna, w grupie warsztatowej, przekaz słowny, materiały wideo, prezentacje multimedialne) [32]. Przekaz adresowany do dzieci powinien być dostosowany do określonego poziomu rozwoju poznawczego w celu umożliwienia zrozumienia przekazywanych treści, a ponadto powinien być wielokrotnie powtarzany. Istnieją dowody na pozytywne efekty psychoedukacji skutkujące poprawą jakości życia pacjentów z chorobą tikową. Badania z udziałem nauczycieli wskazują na pogłębienie wiedzy, korektę

błędnych przekonań na temat dziecka z tikami, częstsze stosowanie w klasie behawioralnych strategii modyfikacji zachowań ukierunkowanych na uczniów. Psychoedukacja stanowi zatem nieodłączny i podstawowy element wszystkich oddziaływań terapeutycznych [32].

Wskazania do leczenia

Leczenie objawów GTS należy podjąć wtedy, gdy istotnie wpływają na codzienne życie. U wielu osób z GTS objawy są na tyle niewielkie, że ci chorzy nie poszukują pomocy lekarskiej; wielu chorych nie wymaga leczenia z powodu braku negatywnego wpływu tików na codzienne życie. W pierwszej kolejności należy ustalić krótką listę objawów, które przeszkadzają choremu w największym stopniu, w kolejności od najbardziej do najmniej uciążliwego. Warto pamiętać, że nierzadko tiki nie są głównym problemem GTS, ale nadmierna ruchliwość, kompulsje, agresja czy depresja. Ustalenie najbardziej istotnego problemu pacjenta pozwala ukierunkować leczenie w pierwszej kolejności na ten właśnie objaw. Ponadto utworzenie listy dokuczliwych objawów pozwala lekarzowi dobrać jeden lek, który może zmniejszać nie jeden, a kilka objawów (np. risperidon w przypadkach znaczących tików i agresji). Pozwala to uniknąć stosowania kilku leków jednocześnie, a tym samym obniża ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych.

Leczenie jest zazwyczaj konieczne, jeśli tiki powodują fizyczny (ból, powtarzające się urazy) lub psychiczny (depresja, lęk) dyskomfort u chorego, stwarzają istotne problemy w relacjach z rówieśnikami (wyśmiewanie, znęcanie, wyobcowanie osoby chorej), utrudniają naukę (np. przerywają pisanie lub odrabianie lekcji), co powoduje słabsze wyniki w nauce, ograniczają osiągnięcia zawodowe (trudności z zatrudnieniem, konieczność częstej zmiany pracy) lub sam pacjent prosi o zastosowanie leczenia. U dzieci często konieczne jest indywidualne nauczanie, ponieważ objawy GTS u chorego dziecka (tiki, nadpobudliwość) uniemożliwiają lub poważnie zakłócają prowadzenie lekcji w klasie. W wieku dorosłym znacznie nasilone tiki mogą uniemożliwić podjęcie pracy zawodowej wymagającej częstych kontaktów z ludźmi, utrzymanie związku z partnerem lub relacji towarzyskich. W tych przypadkach leczenie objawowe to konieczność. Regułą jest, że podobny stopień nasilenia tików jest bardziej uciążliwy dla osób dorosłych niż dzieci, co wynika z liczniejszych funkcji społecznych, które pełnią osoby dorosłe.

Leczenie behawioralne

Leczenie behawioralne obejmuje następujące metody: 1) odwracanie nawyku (HR, *habit reversal*), 2) ekspozycję z powstrzymaniem reakcji (ERP, *exposure and response prevention*), 3) kompleksowy plan oddziaływań (CBIT, *comprehensive behavioral intervention for tics*), 4) analizę funkcjonalną, 5) treningi relaksacyjne, 6) terapię poznawczo-behawioralną (CBT, *cognitive-behavioral the-*

rapy), 7) samomonitorowanie/metody kalendarzykowe (SM, *self-monitoring*), 8) nasiloną praktykę negatywną (MP, *massed negative practice*), 9) sprzężenie zwrotne (*biofeedback*). W ramach behawioralnych modeli leczenia, takich jak HRT, ERP czy CBIT, zakłada się, że tiki są schorzeniem neurobehawioralnym, a więc o podłożu neurobiologicznym uwarunkowanym genetycznie, jednocześnie utrwalonym w mechanizmach zgodnych z prawami uczenia się. Dlatego uważa się, że tiki są powtarzającym się zachowaniem w odpowiedzi na poprzedzający je dyskomfort (napięcie). Wykonanie tików znosi dyskomfort, co w konsekwencji prowadzi do powtarzania tików (zachowania) wzmacnianego poczuciem doświadczonej ulgi. Dodatkowo czynniki środowiskowe zewnętrzne (np. określone aktywności), czynniki sytuacyjne (np. powrót do domu) czy też czynniki wewnętrzne, wywołując stany emocjonalne (lęk, niepokój, złość, podekscytowanie) mogą wpływać na zmienność nasilenia objawów [33].

Celem metod behawioralnych jest nauczenie pacjenta identyfikowania czynników poprzedzających objawy oraz 1) wprowadzania czynności konkurencyjnej lub 2) stopniowego wydłużania czasu między wystąpieniem czynnika poprzedzającego a wykonaniem tików. Postępowanie takie pozwala na 1) wygaszenie wzmocnienia (brak ulgi związanej z wykonaniem tików) oraz 2) uruchomienie procesu habituacji (przyzwyczajenie się do dyskomfortu wyzwalanego przez czynniki poprzedzające tiki). Metaanaliza badań dotyczących efektywności oddziaływań behawioralnych wskazuje na efekt o sile rzędu średniej do znacznej w zakresie skuteczności oddziaływań [34] oraz zmniejszenie nasilenia tików o 25–35% w *the Yale Global Tic Severity Scale* (YGTSS) [35]. Analizy moderatorów wskazują, że im młodszy wiek pacjenta, mniejsza liczba sesji terapeutycznych i bardziej nasilone objawy ADHD, tym niższa jest skuteczność oddziaływań behawioralnych. W najnowszych badaniach dowiedziono dodatkowych korzyści wynikających z połączenia terapii behawioralnej z terapią akceptacji i zaangażowania [33]. Ważnym obszarem oddziaływań, ukierunkowanym na poprawę jakości życia, jest przeżywanie przez pacjentów dyskomfortu związanego z trudnościami w sferze społecznej, stygmatyzacją i wiktymizacją, niską samooceną, codziennym radzeniem sobie z tikami. Badania dowodzą, że praca w tych obszarach skutkuje nie tylko poprawą jakości życia, ale także znacznym ograniczeniem tików.

Interwencje behawioralne są zalecane jako oddziaływanie pierwszego wyboru przede wszystkim w przypadku tików o umiarkowanym nasileniu, ponieważ w przypadkach o znacznym nasileniu efekty nie są do końca zadowalające. Istnieje dalsza potrzeba tworzenia dodatkowych interwencji dla osób, u których nie następuje oczekiwana reakcja na leczenie behawioralne, w celu promowania umiejętności radzenia sobie ze stresem wynikającym z niekorzystnych psychospołecznych konsekwencji tików (techniki terapii poznawczej, elementy terapii akceptacji i zaangażowania).

Trening odwracania nawyku (inaczej trening czynności zastępczej) jest najczęściej stosowanym oddziaływaniem behawioralnym, zastosowanym po raz pierwszy w latach 70. XX wieku [36]. Obecnie stanowi integralną część protokołu kompleksowego planu oddziaływań CBIT. Jego podstawą jest procedura wzmacniania różnicującego, czyli wzmacniania zachowań niekompatybilnych (tj. wzmacnianie zachowań niemożliwych do wykonania jednocześnie z tikiem). W praktyce oznacza to wprowadzenie zachowania (reakcji konkurencyjnej), które musi spełniać określone warunki: 1) w możliwie najmniejszym stopniu przeszkadzać pacjentowi czy sprawiać mu przykrość, 2) być komfortowe do utrzymania przez co najmniej 1 minutę i 3) uniemożliwiać jednoczesne wykonanie tików (np. w przypadku tików polegających na wytrzeszczaniu oczu reakcją konkurencyjną może być wpatrywanie się w jeden punkt lub powolne otwieranie i zamykanie oczu). Dodatkowymi składowymi metody HR są: trening świadomości tików i sygnałów ostrzegawczych, trening relaksacyjny, interwencje związane z zarządzaniem warunkowaniem (CM, *contingency management*) i analizą funkcjonalną oraz przeciwdziałanie nawrotom. Terapia HR jest skutecznym oddziaływaniem w grupie dzieci i młodzieży z zaburzeniami tikowymi i jednocześnie najintensywniej badanym (długoterminowe ograniczenie nasilenia tików na poziomie 30–80% w badaniach przeprowadzonych w latach 1973–2013) [33]. Wyniki badań wskazują na podobną skuteczność, jak w przypadku procedur ekspozycji z powstrzymaniem reakcji oraz przewagę metody w stosunku do takich, jak wytężone powtarzanie tików, trening relaksacyjny czy psychoterapia wspierająca.

Ekspozycja z powstrzymaniem reakcji jest drugą najczęściej stosowaną interwencją behawioralną w przypadku zaburzeń tikowych. Oparta jest na dwóch mechanizmach: 1) wygaszeniu wzmacniającej wartości tików poprzez niedopuszczenie do jego wykonania/pojawienia się (wzmocnienie negatywne) oraz 2) uruchomieniu habituacji poprzez przyzwyczajenie się do znoszenia uczucia przykrości/dyskomfortu, spowodowanego odczuwaniem impulsu/sygnału ostrzegawczego. Metoda ta dotyczy wszystkich aktualnie pojawiających się u pacjenta tików, a nie tak jak w przypadku HR do pojedynczych, wybranych tików. Polega na stopniowym wydłużaniu czasu między odczuwaniem impulsu ostrzegawczego a wykonaniem tików. Pacjent uczy się kontrolowania wszystkich objawów równocześnie, zliczając liczbę niepowodzeń w powstrzymaniu się (niepowodzenie definiuje się jako wykonanie tików) i ustanawiając w trakcie kolejnych ćwiczeń nowe rekordy. Dodatkowo w trakcie kolejnych sesji wprowadzane są techniki wyobrażenia sobie lub realnego przeżywania sytuacji, które w codziennym życiu powodują zwiększenie nasilenia tików. Monitorowaniu podlega także nasilenie odczuwanego sygnału ostrzegawczego (element ekspozycji). W badaniach [32] różnice w zakresie skuteczności metod ERP i HR nie były istotne statystycznie. Co ważne, wykazano, że tego typu ćwiczenia nie prowadzą

Tabela 2. Elementy złożonych oddziaływań behawioralnych w leczeniu tików

HR i ERP (elementy wspólne)	HR (różnice w stosunku do ERP)	ERP (różnice w stosunku do HR)	Pozostałe elementy oddziaływań kompleksowych
Psychoedukacja	Wsparcie społeczne	Nacisk na pracę indywidualną	Funkcjonalna analiza zachowań
Trening świadomości tików	Zaangażowanie otoczenia	Zaangażowanie otoczenia ograniczone do zliczania tików i ekspozycji	Zapobieganie nawrotom
Identyfikacja sytuacji nasilających tiki	Reakcja konkurencyjna	Powstrzymanie tików	
Identyfikacja impulsu poprzedzającego	Praca nad jednym tikiem	Ekspozycja na sytuacje nasilające tiki	
Systemy nagród (młodsze dzieci)			

HR (*habit reversal*) – odwracanie nawyku; ERP (*exposure and response prevention*) – ekspozycja z powstrzymaniem reakcji

w konsekwencji do wzrostu nasilenia objawów [34]. W tabeli 2 przedstawiono elementy składowe interwencji ERP i HR, ze wskazaniem elementów wspólnych i różnic oraz oddziaływań uzupełniających.

Zarządzanie warunkowaniem i analiza funkcjonalna polegają na identyfikacji wszystkich czynników poprzedzających (zewnętrznych i wewnętrznych) oraz następstw nasilających tiki. Do zdarzeń wewnętrznych zalicza się między innymi przeżywanie napięcia, lęku, podekscytowania, złości oraz myślenie/przekonania dotyczące radzenia sobie w sytuacjach, w których najczęściej dochodzi do nasilenia tików. Zarządzanie warunkowaniem polega głównie na stosowaniu wzmocnień pozytywnych w przedziałach czasowych, w których nie występują tiki, przy jednoczesnym ignorowaniu tików wtedy, gdy się pojawiają. Metoda stanowi część złożonych oddziaływań, co utrudnia określenie jej skuteczności. Interwencje oparte na analizie funkcjonalnej polegają na identyfikacji specyficznych, unikatowych dla każdej osoby, czynników wpływających na nasilenie objawów, a następnie – poprzez manipulację warunkami środowiskowymi – doprowadzeniu do redukcji nasilenia tików. Dotychczas przeprowadzono jedno badanie, którego wyniki potwierdzają dużą skuteczność interwencji opartych na analizie funkcjonalnej [37].

Relaksacja/trening relaksacyjny (TR) znalazł zastosowanie w odniesieniu do zaburzeń tikowych w wyniku obserwacji czynników nasilających objawy (nasilenie się tików w momentach zwiększonego niepokoju oraz stresu). Redukcja stresu pośrednio wpływa na zmniejszenie nasilenia tików. Techniki relaksacyjne dodatkowo powodują zmniejszenie napięcia mięśni. Obejmują progresywną relaksację mięśni (np. trening Jacobsona), wizualizację i trening oddychania. Dotychczasowe badania dotyczące stosowania TR jako jednego rodzaju oddziaływań ukierunkowanych na tiki wskazują na niższą skuteczność w porównaniu z metodą HR [32]. Należy zatem przyjąć, że TR nie jest metodą o udowodnionej skuteczności w terapii tików, niemniej pacjenci mogą odczuwać pewne, krótkoterminowe korzyści z jego zastosowania.

Terapia poznawczo-behawioralna. Dotychczasowe badania nad skutecznością interwencji poznawczo-behawioralnych w zaburzeniach tikowych przeprowadzono wyłącznie w grupach osób dorosłych (badanie wpływu interwencji poznawczych na oczekiwania i działanie w sytuacjach nasilających tiki lub łączenie elementów CBT z HR) [33]. Ich wyniki wskazują na brak dodatkowych korzyści. Niemniej ostatnio coraz częściej podkreśla się, że w grupach chorych ze znacznym nasileniem tików istnieje potrzeba łączenia klasycznych metod behawioralnych z innymi oddziaływaniami ukierunkowanymi na dyskomfort towarzyszący trudnościom w sferze społecznej, zaniżoną samoocenę, przeciwdziałanie stygmatyzacji i wiktymizacji czy też ukierunkowanych na radzenie sobie z codziennymi wyzwaniem związanymi z tikami.

Metoda kalendarzykowa/samomonitorowanie polega na codziennym zliczaniu tików przez określony czas. Celem jest identyfikacja sytuacji, w których dochodzi do nasilenia objawów. Najczęściej jest stosowana jako element szerszego protokołu terapeutycznego. Nieliczne wyniki badań, w których wykorzystano tę metodę jako główną procedurę leczenia, wskazują, że prowadzi ona do tymczasowego osłabienia tików, niemniej generalizacja i trwałość efektu są trudne do oceny [32].

Nasilona praktyka negatywna (inaczej wyęzione powtarzanie tików) jest najstarszym rodzajem oddziaływań behawioralnych ukierunkowanych na tiki. Polega na wielokrotnym, szybkim, intencjonalnym wykonywaniu tików przez określony czas (np. 30 min), który jest przeplatany okresami odpoczynku. Jak wskazują wyniki nielicznych badań, jest to metoda o ograniczonej skuteczności [33].

Inne metody nefarmakologiczne

Bio(neuro) feedback, biologiczne sprzężenie zwrotne ukierunkowane na samodzielne modulowanie aktywności określonych obszarów ośrodkowego układu nerwowego (OUN), jest oparte na wykorzystaniu warunkowania instrumentalnego, podczas którego wzmacnia się pożądaną zmianą w aktywności mózgu. Do tej pory przeprowadzono

dwa badania w tym zakresie; wyniki jednego z nich wskazują na pozytywne efekty, ale, niestety, ze względu na ograniczoną metodologię (brak zrandomizowanych grup) nie dostarczają wiążących konkluzji [32].

Terapia akceptacji i zaangażowania (ACT, *acceptance and commitment therapy*) jest kierunkiem wywodzącym się z nurtu CBT. Jest ukierunkowana na rezygnację z myślenia dążącego do rozwiązywania problemu i wspieranie umiejętności w zakresie elastyczności i zaangażowanego podejścia do funkcjonowania wraz z jednoczesnym używaniem strategii bezpośredniej modyfikacji zachowania. Skupia się na akceptacji trudności, na które osoba nie ma wpływu i równoczesnym angażowaniu się w strategię i zachowania poprawiające jakość życia. Wykorzystuje także aspekt 'uważności' jako stanu umysłowej świadomości i koncentracji na obecnie wykonywanej czynności. Badania pilotażowe przeprowadzone w grupie młodzieży wskazują na dodatkową korzyść wynikającą z połączenia terapii behawioralnej z technikami ACT w przypadku zaburzeń tikowych [33].

Metoda uważności (*mindfulness*), opracowana przez Kabat-Zinn definiująca uważność jako 'świadomość każdej chwili' [38], polega na stosowaniu technik medytacyjnych, relaksacyjnych w celu zwiększania świadomości ciała, rozpoznawania własnych stanów mentalnych i emocjonalnych oraz zauważania wszystkich zewnętrznych czynników środowiskowych. Wstępne badanie pilotażowe skuteczności technik uważności w leczeniu objawów tikowych wskazują na zmniejszenie ich nasilenia bezpośrednio po treningu i miesiąc od jego zakończenia [39]. Wykorzystano między innymi medytację, którą pacjenci praktykowali niezależnie od odczuwanych sygnałów ostrzegawczych (funkcjonalnie przypomina technikę ERP w zakresie powstrzymywania tików i habituowania się do odczuwania sygnałów ostrzegawczych). Dodatkowymi korzyściami były zmiany w funkcjonowaniu emocjonalnym (regulacja emocji) oraz w zakresie stanów mentalnych, zwłaszcza w odniesieniu do poczucia sprawstwa, kontroli i sposobów radzenia sobie ze stresem.

Terapia grupowa może być ukierunkowana na różne aspekty zaburzeń tikowych [40]. Badania z udziałem pacjentów w wieku rozwojowym wskazują na pozytywny wpływ oddziaływań grupowych na nasilenie objawów oraz pozytywny wpływ w zakresie samooceny, zwiększenia poczucia akceptacji przez grupę rówieśniczą, wzrostu kompetencji i zasobów [41, 42]. Protokoły oddziaływań grupowych najczęściej obejmują psychoedukację na temat zaburzenia, interwencje ukierunkowane na samoocenę, sposoby radzenia sobie ze złością, lękiem i objawami zaburzeń współwystępujących, problemy szkolne, w tym przemoc rówieśniczą, strategię rozwiązywania problemów.

Telemedycyna stanowi formę świadczenia usług medycznych i opieki zdrowotnej (ustalenie rozpoznania, prowadzenie konsultacji, wizyt kontrolnych, psychoedukacji, sesji terapeutycznych) łączącą elementy telekomunikacji, informatyki i medycyny. Sposoby komunikowania obejmują

bezprzewodowe urządzenia cyfrowe (smartfony i tablety), usługi rozmów wideo (np. za pomocą Skype), urządzenia przenośne i monitory biometryczne, aplikacje mobilne [43]. Nowelizacja ustawy o systemie informacji w ochronie zdrowia z 2015 roku pozwala na wykonywanie świadczeń zdrowotnych także i w Polsce za pośrednictwem systemów teleinformatycznych lub systemów łączności. Skuteczność interwencji psychologicznych i terapeutycznych dostarczanych za pomocą wideokonferencji (typu Skype) w leczeniu zaburzeń psychicznych wykazano na podstawie studiów przypadków, badań pilotażowych, otwartych oraz kontrolnych [41]. Istnieją dowody na wysoką skuteczność terapii behawioralnej przeprowadzanej za pośrednictwem usług telemedycznych [42], dlatego, również w obliczu ograniczonego dostępu do specjalistów, jest to bardzo wartościowa metoda wdrażania oddziaływań behawioralnych do leczenia zaburzeń tikowych.

Pozostałe oddziaływania terapeutyczne ukierunkowane na osoby z zaburzeniami tikowymi powinny obejmować metody wykorzystujące uczenie społeczne (modelowanie), rozwój umiejętności rozwiązywania problemów, wzmacnianie samodzielności, dostarczenie narzędzi i sposobów radzenia sobie z objawami oraz trudnościami z nimi związanymi w różnych obszarach funkcjonowania oraz z nawrotami choroby.

Leczenie farmakologiczne

Aspekty prawne farmakoterapii tików

W odniesieniu do każdego leku dopuszczonego do stosowania w Polsce lub w całej Unii Europejskiej są zarejestrowane zarówno wskazania, jak i grupy wiekowe, dla których jest przeznaczony. Użycie leku poza wskazaniami rejestracyjnymi wymaga świadomej zgody pacjenta, gdyż w sensie prawnym stanowi eksperyment leczniczy. Zasady i warunki przeprowadzania eksperymentu medycznego jest ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentystry (Dz.U. z 2008 r. nr 136, poz. 857). Zgodnie z nią eksperymentem leczniczym jest wprowadzenie przez lekarza nowych lub tylko częściowo wypróbowanych metod diagnostycznych, leczniczych lub profilaktycznych w celu osiągnięcia bezpośredniej korzyści dla zdrowia osoby leczonej. Może być on przeprowadzony, jeżeli dotychczas stosowane metody medyczne nie są skuteczne lub jeżeli ich skuteczność pozostaje niewystarczająca (art. 21 ust. 2 ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentystry). Problematykę eksperymentu medycznego reguluje także kodeks etyki lekarskiej. Zgoda na leczenie lekiem poza wskazaniem rejestracyjnym musi być dobrowolna i uświadomiona, tj. osoba, która ma być poddana eksperymentowi medycznemu, musi uprzednio zostać poinformowana o celach, sposobach i warunkach. Lekarz powinien przedstawić informację w sposób uwzględniający poziom intelektualny pacjenta, tak by nie tylko przekazać informację, lecz by sama informacja była zrozumiała dla odbiorcy. Przeprowadzenie eksperymentu medycznego

wymaga pisemnej zgody osoby badanej mającej w nim uczestniczyć. Zgoda pisemna może zostać zastąpiona zgodą ustną złożoną w obecności dwóch świadków w przypadku niemożności wyrażenia zgody pisemnej. Natomiast przeprowadzenie eksperymentu z udziałem osoby małoletniej jest dopuszczalne tylko za pisemną zgodą jej przedstawiciela ustawowego. Jeżeli małoletni ukończył 16 lat lub nie ukończył 16 lat i jest w stanie z rozeznaniem wyrazić opinię w sprawie swego uczestnictwa w eksperymencie, to także jest wymagana jego pisemna zgoda. Biorąc pod uwagę to, że w Polsce wskazania rejestracyjne do stosowania ma haloperidol oraz trwa procedura rejestracji wskazania do stosowania pimozydu, leczenie wszystkimi innymi lekami wymaga świadomej zgody pacjenta.

Zasady prowadzenia leczenia

Leczenie farmakologiczne jest wyłącznie leczeniem objawowym; nie ma dowodów, że zmienia naturalny przebieg choroby. Leczenie tików nie powoduje całkowitego zniesienia tików, ale może przynieść istotną poprawę. Celem leczenia farmakologicznego nie jest całkowite wyeliminowanie tików, lecz poprawa funkcjonowania w życiu codziennym. Zasadą pozostaje stosowanie najmniejszej skutecznej dawki, rozpoczynanie terapii od małej dawki leku i jej powolne zwiększanie. Odstawiając lek, należy również powoli zmniejszać dawkę. Ważne, by leki były stosowane w dawce terapeutycznej i przez odpowiednio długi czas potrzebny do tego, by lek mógł zacząć działać. Początek działania neuroleptyków jest szybki (np. aripiprazolu po kilku dniach), ale na przykład klonidyna zaczyna działać dopiero po 4–6 tygodniach. Nieskuteczność jednego neuroleptyku nie zmniejsza szansy na osiągnięcie poprawy po podaniu innego leku z tej grupy, choć nie wiadomo, jaka jest szansa na jej uzyskanie po nieskutecznej pierwszej monoterapii. Podobna zasada dotyczy tolerancji i pojawienia się polekowych działań niepożądanych. Znalezienie skutecznego leku odbywa się metodą prób i błędów. Monoterapia tików jest metodą stosowaną u większości osób. Politerapię stosuje się w przypadku współistniejących chorób psychicznych, na przykład lek przeciwdepresyjny dołącza się z powodu OCD lub atomoksetynę w towarzyszącym ADHD. Politerapia lekami o różnym mechanizmie działania jest stosowana rzadko – jedynie wtedy, gdy skuteczność jednego leku jest niewystarczająca.

Nie wiadomo, jak długo należy stosować skuteczny lek objawowy po uzyskaniu poprawy. Autorzy niniejszych rekomendacji proponują utrzymanie skutecznego leku przez 3–6 miesięcy w zależności od wieku chorego i stopnia nasilenia tików poprzedzającego wprowadzenie leku. Po tym okresie można podjąć próbę zmniejszenia dawki/odstawienia leku, by ocenić, czy poprawa kliniczna może wynikać z naturalnego przebiegu choroby. Podobnie należy postąpić w każdym przypadku całkowitej remisji tików i długotrwałego stosowania leku. Nie należy przerywać

skutecznego leczenia u osób dorosłych po 25. roku życia (naturalna remisja objawów nie występuje w tym wieku) oraz u dzieci między 10.–12. roku życia, kiedy nasilenie tików jest z reguły największe.

Neuroleptyki

Neuroleptyki są najskuteczniejszymi lekami objawowymi; istotnie ograniczają tiki u 70% chorych [44]. Stosowanie tych leków jest jednak ograniczone niebezpieczeństwem wystąpienia poważnych działań niepożądanych, takich jak zaburzenia metaboliczne, hormonalne i późne dyskinezy. Wprowadzenie neuroleptyku wymaga przeświadczenia lekarza i pacjenta, że potencjalna korzyść przewyższa ryzyko związane ze stosowaniem leku. Równocześnie należy poinformować chorego o możliwych działaniach niepożądanych i konieczności monitorowania masy ciała, ciśnienia tętniczego, niektórych badań laboratoryjnych (glukoza, aminotransferazy, lipidy). Najwięcej dowodów na skuteczność leków blokujących receptor dopaminergiczny pochodzących z badań randomizowanych (RCT, *randomised clinical trial*) dotyczy pimozydu (6 RCT), haloperidolu (4 RCT), risperidonu (6 RCT) i aripiprazolu (3 RCT). Skuteczność ziprasidonu, tiaprydu i metoklopramidu udowodniono na podstawie jednego RCT. W praktyce klinicznej metoklopramid nie jest stosowany. Nie ma dowodów, że któryś lek z tej grupy przewyższa skutecznością inny. W badaniach *head-to-head*, służących porównaniu skuteczności pimozydu i haloperidolu, pimozydu i risperidonu oraz aripiprazolu i risperidonu, wykazano podobną skuteczność badanych leków [45].

Skuteczność aripiprazolu u dzieci i młodzieży z GTS udowodniono w dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo, przeprowadzonych metoda podwójnie ślepej próby badaniach klinicznych, których wyniki opublikowano w latach 2013 i 2017 [46, 47]. W obu badaniach skuteczność leku oceniano jako zmniejszenie nasilenia tików w *Yale Global Tic Severity Scale* (YGTSS-TTS; zakres: 0–100 pkt., *Total Tic Score* jest częścią YGTSS; zakres: 0–50 pkt.) oraz skali *Clinical Global Impression* (CGI). Skala TTS służy do oceny nasilenia tików w ostatnim tygodniu poprzedzającym badanie lekarskie, CGI – do oceny stopnia poprawy lub pogorszenia po zastosowanym leczeniu uwzględniającym zmniejszenie objawów choroby, objawy niepożądane i ogólne funkcjonowanie codzienne. Sallee i wsp. [46] badali efekt leku u 133 osób w wieku 7–17 lat, z co najmniej umiarkowanie nasilonymi tikami zaburzającymi codzienne życie (≥ 20 pkt. w TTS). Pacjentów objęto randomizacją do trzech grup terapeutycznych: leczonych małą dawką leku (< 50 kg – 5 mg/d.; > 50 kg – 10 mg/d.), leczonych dużą dawką leku (< 50 kg – 10 mg/d.; > 50 kg – 20 mg/d.) oraz przyjmujących placebo. Badanie trwało 8 tygodni. Zarówno mała, jak i duża dawka leku istotnie zmniejszyła nasilenie tików w TTS, odpowiednio o 6,3 i 9,9 punktu (po odjęciu efektu placebo), w porównaniu z grupą chorych otrzymujących placebo. Poprawa była

istotna statystycznie już w pierwszym tygodniu leczenia. Tiki uległy redukcji średnio o połowę (45,9% w grupie leczonej małą dawką leku i 54,2% w grupie leczonej dużą dawką leku). Poprawa dotyczyła tików ruchowych, głosowych i wpływu tików na codzienne życie (Skala Ogólnego Funkcjonowania w YGTSS, *Impairment*). Zdecydowana większość chorych odczuła poprawę dużą lub bardzo dużą (w skali CGI 69% osób otrzymujących małą dawkę i 74,3% otrzymujących dużą dawkę) oraz poprawę przekraczającą 25% (w TTS). U około połowy osób stwierdzono poprawę większą niż 50% (w YGTSS-TTS 40,5% i 57,1% chorych). Przyjmowanie aripirazolu 5–6-krotnie (zależnie od dawki) zwiększało szanse na uzyskanie poprawy klinicznej w porównaniu ze stosowaniem placebo. Wartość NNT (*number needed to treat*) w grupie leczonej dużą dawką wynosiła 3, a w grupie osób otrzymujących małą dawkę – 5. We wszystkich punktach końcowych skuteczność leku była zależna od dawki i większa w grupie otrzymującej dużą dawkę niż u chorych przyjmujących małą dawkę leku [46]. Drugie randomizowane, wykonane metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, wielośrodkowe badanie przeprowadzono w Korei z udziałem 61 dzieci i młodzieży w wieku 6–18 lat, u których punktacja w TTS była większa lub równa 22 [47]. Średnia redukcja tików po 10 tygodniach leczenia po odjęciu efektu placebo wyniosła 5,3 punktu (średnio o 52,9% vs. wyjściowy wynik w TTS). Dużą lub bardzo dużą poprawę kliniczną w skali CGI stwierdzano istotnie częściej w grupie otrzymującej aripirazol niż placebo (66% vs. 45%). Inaczej niż w badaniu Sallee i wsp. dawka leku nie była z góry ustalona, lecz zależała od odpowiedzi klinicznej. Średnia dawka aripirazolu stosowana w tym badaniu wynosiła 11,0 mg/dobę [47]. Wykazano ponadto korzystny wpływ aripirazolu na objawy ADHD [46]. W badaniu Yoo i wsp. [47] nie oceniano wpływu aripirazolu na towarzyszące zaburzenia psychiatryczne. W jedynym randomizowanym badaniu typu *head-to-head* porównano skuteczność aripirazolu oraz risperidonu. Badanie przeprowadzono u 60 dzieci i młodzieży poniżej 18 lat i stwierdzono podobną skuteczność w zakresie ograniczania tików przez oba leki [48]. Profil działań niepożądanych związanych ze stosowaniem aripirazolu był podobny do profilu innych neuroleptyków. W przeciwieństwie do pozostałych neuroleptyków aripirazol nie powodował wzrostu stężenia prolaktyny we krwi, co prawdopodobnie jest związane z częściowym działaniem agonistycznym wobec receptorów dopaminergicznych [47]. Większość działań niepożądanych było łagodna lub umiarkowana; nie stwierdzono ciężkich zdarzeń niepożądanych ani zgonu. Objawy pozapiramidowe były rzadkie i nieistotne klinicznie [47], i zależne od dawki [46]. Sallee i wsp. [46] stwierdzili je u 13,3% osób przyjmujących dużą dawkę leku; najczęściej występowała akatyzja. Podsumowując, skuteczność aripirazolu w GTS wykazano w dwóch krótkoterminowych, randomizowanych, kontrolowanych placebo, wielośrodkowych badaniach

klinicznych u dzieci i młodzieży; aripirazol redukuje tiki średnio o 50%; ograniczenie tików o 50% występuje u połowy chorych; 2/3 chorych z GTS wykazuje poprawę dużą lub bardzo dużą; najczęstsze działania niepożądane to nadmierne uspokojenie, senność, zmęczenie i wzrost apetytu. Aripirazol ma status skuteczności na poziomie B i jest od 2016 roku zarejestrowany przez amerykańską Agencję ds. Żywności i leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w leczeniu tików.

Risperidon jest obecnie najczęściej stosowanym neuroleptykiem o najlepiej udokumentowanym działaniu redukującym tiki. Lek ten zmniejsza nasilenie agresji, która często współistnieje u dzieci z ADHD, zaburzeniem opozycyjno-buntowniczym i poważnymi zaburzeniami zachowania. Ponadto może zmniejszać objawy obsesyjno-kompulsyjne. Ze względu na obserwacje kliniczne wskazujące, że leczenie risperidonem może się wiązać z występowaniem fobii społecznej i zaburzeń nastroju, lek ten powinien być stosowany ostrożnie u dzieci z GTS i współistniejącymi zespołem lękowym i depresją [49]. Wykazuje porównywalną skuteczność do klasycznych neuroleptyków.

Pochodne benzamidowe (sulpiryd i tiapryd) są szeroko stosowane w Europie, zwłaszcza w Niemczech. Leki te wykazują słabe działanie przeciwpsychotyczne, przeciwdepresyjne, przeciwłękowe, zmniejszają objawy obsesyjno-kompulsyjne i rzadziej niż inne neuroleptyki powodują senność. Sulpiryd jest zatem dobrą opcją dla chorych, u których współistnieje depresja, a wcześniejsze stosowanie leków powodowało senność. W przypadku jego stosowania mogą wystąpić następujące objawy: powiększenie piersi u mężczyzn, u kobiet wydzielanie mleka z sutków poza okresem laktacji, zaburzenia miesiączkowania, niemożność zajścia w ciążę, co jest związane ze zwiększeniem stężenia prolaktyny we krwi. Mimo korzystnego doświadczenia klinicznego ze stosowaniem tych leków dowodów pochodzących z RCT jest mało. Przewagę tiaprydu nad placebo wykazano w jednym dużym RCT [50], dwa inne badania randomizowane obejmowały bardzo małe grupy pacjentów [51, 52].

Lekiem zbliżonym działaniem i budową do aripirazolu jest ziprasidon, którego skuteczność w porównaniu z placebo wykazano w jednym RCT z udziałem małej grupy chorych dzieci [53]. Ziprasidon stosuje się w znacznie mniejszych dawkach niż w schizofrenii, z czego wynika konieczność przepisywania leku w opłatkach zawierających małe dawki – 5 mg w początkowej terapii (w Polsce dostępne preparaty zawierają 80 mg ziprasidonu w tabletkach). Działanie olanzapiny i kwetiapiny zmniejszające tiki wykazano jedynie w otwartych badaniach.

Neuroleptyki klasyczne (haloperidol, pimozyd) stosuje się obecnie znacznie rzadziej niż leki atypowe (risperidon, aripirazol, sulpiryd, tiapryd). W metaanalizie służącej porównaniu skuteczności neuroleptyków atypowych i klasycznych wykazano, że nie ma istotnych różnic między

risperidonem, ziprasidonem a haloperidolem i pimozydem [54]. Wielu ekspertów uważa jednak, że klasyczne neuroleptyki są bardziej skuteczne niż atypowe, powodują jednak więcej działań niepożądanych, co ogranicza ich stosowanie [55]. Jednocześnie wielu chorych otrzymujących atypowe neuroleptyki wykazuje podobne objawy niepożądane jak w przypadku stosowania klasycznych leków przeciwpsychotycznych. Klasyczne neuroleptyki są zarezerwowane dla chorych z otyłością i ciężkim nasileniem tików, u których atypowe leki przeciwpsychotyczne okazały się nieskuteczne. Haloperidol i pimozyd rzadziej powodują zwiększenie masy ciała niż leki atypowe. Pimozyd jest lekiem lepiej tolerowanym niż haloperidol, o zbliżonej skuteczności, ale w Polsce jest dostępny wyłącznie w ramach importu docelowego. Pimozyd może wydłużać odcinek QTc w zapisie elektrokardiograficznym (EKG), co oznacza konieczność wykonywania tego badania w trakcie terapii. Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem neuroleptyków to senność, zwiększenie masy ciała, pogorszenie funkcji umysłowych, hiperprolaktynemia, zaburzenia metaboliczne i objawy pozapiramidowe. Późne dyskinezy polekowe prawdopodobnie występują rzadziej w GTS niż w innych chorobach psychicznych [56].

Alfa₂-agoniści

Leki z tej grupy są agonistami presynaptycznego receptora alfa₂-adrenergicznego. Hamują one uwalnianie noradrenaliny z zakończeń nerwowych – zarówno obwodowych, jak i ośrodkowych. Mimo niewielkiej liczby badań nad ich skutecznością, ze względu na profil bezpieczeństwa dwa leki z tej grupy, klonidynę i guanfacynę, zarekomendowano w kanadyjskich wytycznych jako leki pierwszego rzutu w leczeniu GTS [57]. Ponadto leki z tej grupy uznano za bardziej bezpieczne niż neuroleptyki, zarówno klasyczne, jak i atypowe, zaś, biorąc pod uwagę raczej dobre rokowanie tików, nie rekomendowano stosowania leków neuroleptycznych mających często nieodwracalne działania niepożądane (późne dyskinezy) lub wyraźnie negatywnie wpływających na stan zdrowia (otyłość, cukrzyca, zespół metaboliczny) [58]. Trzeba pamiętać, że leczenie każdym neuroleptykiem atypowym w populacji dzieci i młodzieży może prowadzić do zmian w stanie zdrowia – głównie zwiększenia masy ciała [59]. Zasadniczymi ograniczeniami stosowania alfa₂-agonistów są umiarkowana skuteczność, długi czas oczekiwania na efekt leczniczy (4–6 tygodni) oraz konieczność regularnego podawania leku i stopniowego jego odstawiania, gdyż nagłe przerwanie leczenia może prowadzić do wzrostu ciśnienia tętniczego.

Klonidyna jest stosowana w leczeniu GTS i ADHD od lat 80. XX wieku. Mimo licznych zachęcających opisów przypadków wyniki pierwszych badań kontrolowanych były negatywne. Zmianę w myśleniu o klonidynie jako leku ograniczającym tiki przyniosło duże badanie *Tourette's Syndrome Study Group* z 2002 roku, w którym 136 dzieci

z ADHD i przewlekłymi tikami poddano randomizacji do 4 grup (klonidyna, metylofenidat, klonidyna + metylofenidat i placebo). W tym badaniu zdecydowanie potwierdzono skuteczność klonidyny – zarówno samej, jak i w połączeniu z metylofenidatem. Kolejne kontrolowane badanie dotyczyło skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania plastrów z klonidyną (*clonidine transdermal patch*) w grupie ponad 400 pacjentów z zaburzeniami tikowymi (50% z GTS) i wykazano w nim wyraźną wyższość leku nad placebo [60]. W Polsce klonidyna występuje wyłącznie w formie tabletek o bezpośrednim uwalnianiu, a poza Polską są dostępne tabletki o przedłużonym uwalnianiu i wspomniane już plastry. Najczęstsze działania niepożądane klonidyny to senność, bradykardia, obniżenie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza hipotonia ortostatyczna, suchość w jamie ustnej, rzadziej obniżenie nastroju (zespoły depresyjne). Przeciwwskazania do stosowania klonidyny to bradyarytmia w przebiegu zespołu chorego węzła bądź bloku przedsionkowo-komorowego drugiego lub III stopnia, z tego względu przed rozpoczęciem leczenia wskazane jest wykonanie pomiarów ciśnienia tętniczego, tętna, EKG i monitorowanie ich podczas leczenia. Rzadziej występują działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, zaparcia). Charakterystyka produktu leczniczego zarejestrowanego w Polsce zawiera informację, że lek jest przeciwwskazany u osób poniżej 12. roku życia, co należy uwzględnić podczas uzyskiwania świadomej zgody. Leczenie można rozpocząć od dawki 16,75 lub 37,5 µg, zwiększając ją stopniowo nie szybciej niż o 50 µg tygodniowo do dawki docelowej 3–6 µg/kg mc./dobę u dzieci w 3–4 dawkach podzielonych, natomiast u osób dorosłych stosuje się do 300 µg/dobę w 2–3 dawkach podzielonych. Pełen efekt leczniczy obserwuje się po kilku tygodniach leczenia.

Guanfacyna to kolejny lek alfa-adrenergiczny (nie dostępny w sprzedaży w Polsce, ale guanfacyna o przedłużonym działaniu jest zarejestrowana do leczenia ADHD u dzieci i młodzieży na terenie całej Unii Europejskiej). Podobnie jak w przypadku klonidyny skuteczność leku w zmniejszaniu nasilenia tików jest umiarkowana. Dowody na skuteczność pochodzą z dwóch badań otwartych i trzech kontrolowanych. W pierwszym z badań kontrolowanych przeprowadzonych w grupie dzieci z ADHD i tikami wykazano istotną poprawę zarówno w zakresie nasilenia tików (YGTSS), jak i objawów ADHD w porównaniu z placebo [61]. W kolejnym badaniu kontrolowanym nie dowiedziono różnic między guanfacyną a placebo [62]. Należy jednak podkreślić, że badanie trwało 4 tygodnie, co jest okresem zbyt krótkim na ujawnienie pełnego działania leczniczego guanfacyny. W trzecim badaniu użyto preparatu o przedłużonym działaniu i wykazano wprawdzie poprawę w skali YGTSS, lecz przy niskim efekcie [63]. Najczęstsze działania niepożądane to senność, męczliwość, ortostatyczne spadki ciśnienia, bezsenność, drażliwość,

bóle brzucha i nudności. Również ten lek wymaga stałego monitorowania ciśnienia tętniczego i tętna, a także wykonania badania EKG przed rozpoczęciem leczenia. Preparat o standardowym uwalnianiu wymaga podawania 3 razy/dobę, zaś preparat o przedłużonym działaniu podaje się raz/dobę. Początkowa dawka dobową to 0,5 mg/dobę, zwiększanie dawki w odstępach tygodniowych o 1 mg do dawki docelowej 0,05–0,12 mg/kg mc.

Topiramát

Topiramát to lek przeciwpadaczkowy o szerokim spektrum działania (zarówno poprzez układ GABA-ergiczny, jak i przez blokowanie receptorów dla aminokwasów pobudzających). Jego skuteczność w leczeniu zaburzeń tikowych oceniono w jednym badaniu kontrolowanym, w którym wykazano znaczną redukcję nasilenia tików w YGTSS. Zakres dawek stosowanych w tym badaniu był bardzo szeroki i wynosił od 25 do 200 mg/dobę (średnio 118 mg/d.) [64]. Należy pamiętać o stopniowym zwiększaniu dawek podobnie jak w leczeniu padaczki. We wspomnianym badaniu najczęstszymi działaniami niepożądanymi były bóle głowy i biegunka. Należy jednak także pamiętać o innych poważanych działaniach niepożądanych topiramatu, takich jak zaburzenia funkcji poznawczych, depresja i myśli samobójcze czy kamica nerkowa. Biorąc pod uwagę profil działań nieporządných i ograniczone dane o skuteczności topiramát nie wydaje się lekiem zalecanym do szerokiego stosowania w leczeniu tików.

Benzodiazepiny

Klonazepam wykazuje szybkie działanie, chociaż jego skuteczność udowodniono jedynie w badaniach otwartych i przeprowadzonych metodą pojedynczo ślepej próby. Zazwyczaj jest stosowany w krótkotrwałym, kilkutygodniowym leczeniu ze względu na tachyfilaksję i ryzyko uzależnienia w okresie znacznego zaostrzenia tików, zwłaszcza u osób z towarzyszącym zespołem lękowym.

Tetrabenazyna

Tetrabenazyna jest odwracalnym inhibitorem pęcherzykowego transportera monoamin (VMAT 2, *vesicular monoamine transporter subtype 2*). Hamuje transport monoamin (w tym dopaminy) do pęcherzyków presynaptycznych, co prowadzi do obniżenia stężenia monoamin w zakończeniach nerwowych i szczelinie synaptycznej. Lek ten jest zarejestrowany do leczenia objawów ruchowych w chorobie Huntingtona. Jedyne dane dotyczące zastosowania tetrabenazyny w GTS pochodzą z otwartego badania Jankovica i wsp. [65], w którym 10 pacjentów leczono przez 9 miesięcy. Najczęstszym działaniem niepożądanym była senność. Z kolei prospektywna analiza dokumentacji 120 pacjentów wykazała wprawdzie u 76% z nich poprawę w skali CGI-C po zastosowaniu deutetrabenazyny (analogu tetrabenazyny), jednak niemal wszyscy chorzy przyjmowali

jednocześnie inne leki, co niemal uniemożliwia wyciąganie wniosków z tego badania [66]. Biorąc to pod uwagę, jak również brak badań kontrolowanych, zastosowanie tetrabenazyny w GTS jest wyborem eksperymentalnym.

Toksyna botulinowa typu A

Toksyna botulinowa typu A to białko o działaniu neurotoksycznym, hamującym wydzielanie acetylocholino w synapsie. Jest szeroko stosowana w medycynie estetycznej, ale także w leczeniu migrenowych bólów głowy, dystonii ogniskowej i spastyczności różnego pochodzenia. Przeprowadzono tylko jedno badanie nad zastosowaniem toksyny botulinowej w leczeniu tików ruchowych w GTS, w którym wykazano statystycznie istotne ograniczenie tików wyzwalanych przez mięśnie, do których podano botulinę. Była to jednak wyłącznie ocena obserwatora, bo pacjenci nie zgłaszali poprawy, prawdopodobnie ze względu na utrzymujące się sygnały ostrzegawcze [67]. Wydaje się jednak, że ze względu na bezpieczeństwo stosowania toksyna botulinowa jest interesującym rozwiązaniem dla chorych u których występuje pojedynczy, bardzo częsty tik prowadzący do powikłań zdrowotnych (np. zmiany zwyrodnieniowe w układzie kostnym).

Dawkowanie najczęściej stosowanych leków redukujących tiki podano w tabeli 3.

Głęboka stymulacja mózgu

U niektórych chorych stosowane leczenie jest nieskuteczne albo niepożądane objawy polekowe uniemożliwiają osiągnięcie dawki terapeutycznej. Jeśli u tych pacjentów tiki uniemożliwiają normalne życie, to rozważa się zabieg głębokiej stymulacji mózgu (DBS, *deep brain stimulation*). Kryteria kwalifikujące do zabiegu DBS w GTS podano w tabeli 4 [68]. Część wewnętrzna gałki bladej ([GPI, *globus pallidus (internus)*], część tylnobrzesznowoczną [pvGPI] lub przednio-przyśrodkową [amGPI]) oraz przyśrodkową część wzgórza (CM-Pf, *nucleus centromedianus-nucleus parafascicularis*/CM-Spv-Voi, *nucleus centromedianus-substantia periventricularis-nucleus ventro-oralis internus*) to najczęściej wybierane struktury anatomiczne, do których implantuje się elektrody. Rzadziej wybiera się jądro półleżące i przednią odnogę torebki wewnętrznej (NA-ALIC, *nucleus accumbens-anterior limb of internal capsule*), jądro niskowzgórzowe (STN, *subthalamic nucleus*), część zewnętrznej gałki bladej i jądro grzbietowo-przyśrodkowe wzgórza [69]. Tiki, które mogą spowodować zniszczenie stymulatora (uderzenie ręką w klatkę piersiową, kompulsyjne drapanie skóry przykrywającej neurostymulator, uciskanie tej okolicy) lub przemieszczenie elektrod (uderzenie głową o twarde podłoże), ciężka depresja, znaczne uszkodzenie mózgu w badaniu rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*), aktualne zażywanie substancji psychoaktywnych, skłonność do zaburzeń konwersyjnych,

Tabela 3. Dawkowanie najczęściej stosowanych leków zmniejszających tiki

Lek	Dawka początkowa [mg]	Dawka terapeutyczna (zakres) [mg]	Poziom rekomendacji
Neuroleptyki atypowe			
Aripiprazol	2,5	5–30	B
Risperidon	0,25	0,25–6	A
Sulpiryd	50	2–10 mg/kg mc. (200–400)	B
Tiapryd	50	2–10 mg/kg mc. (300–900)	B
Ziprasidon	5	5–40	B
Neuroleptyki klasyczne			
Haloperydol	0,25–0,5	0,25–15	A
Pimozyd	0,5	1–8	A
Alfa₂-agoniści			
Klonidyna	0,0375	0,1–0,3	A
Leki przeciwpadaczkowe			
Topiramata	25	50–200	B
Klonazepam	0,5	1,5–6	C
Inne			
Tetrabenazyna	12,5	37,5–150	C
Toksyna botulinowa	Różna	Różna	B

Tabela 4. Kryteria kwalifikacji do zabiegu głębokiej stymulacji mózgu (DBS, *deep brain stimulation*) w zespole Gillesa de la Tourette'a (GTS, *Gilles de la Tourette syndrome*) (źródło [68])

Rozpoznanie na podstawie kryteriów zawartych w klasyfikacji DSM-5 przez lekarza specjalizującego się w leczeniu chorych z GTS

Ciężkie nasilenie tików, YGTSS > 35 pkt., trwające dłużej niż 12 miesięcy; tiki są główną przyczyną uniemożliwiającą prawidłowe funkcjonowanie w różnych sferach życia (społecznej, rodzinnej, szkolnej, zawodowej)

Leczenie farmakologiczne (za pomocą > 3 rodzajów leków w tym klasycznym i atypowym neuroleptykiem oraz alfa₂ agonistą) oraz terapia behawioralna są nieskuteczne

Współistniejące zaburzenia psychiczne są odpowiednio leczone i mają stabilne nasilenie w ciągu 6 miesięcy przed planowanym zabiegiem operacyjnym

Pacjent ma pomoc ze strony rodziny/opiekuna a badanie neuropsychologiczne wskazuje, że pacjent poddał obciążeniom związanym z wizytami kontrolnymi i będzie się stosował do zaleceń lekarskich

Wiek ≥ 18 lat; u młodszych pacjentów można rozważyć DBS w przypadku tików powodujących ciężkie obrażenia (np. mielopatię szyjną w wyniku gwałtownych tików głową) i za zgodą komisji etycznej

YGTSS – Yale Global Tic Severity Scale; DSM-5 – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition

istotna niedowaga (cienka tkanka podskórna i wyższe ryzyko infekcji) stanowią przeciwwskazania do zabiegu DBS.

Dowody na skuteczność DBS w GTS pochodzą z dwóch randomizowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, większych badań, które objęły 29 pacjentów z wszczepionymi elektrodami do GPi oraz czterech badań w małej grupie chorych z implantowanymi elektrodami do GPi i wzgórza. Kefalopoulou i wsp. [70] wykazali skuteczność stymulacji GPi w redukcji nasilenia tików w YGTSS. Welter i wsp. [71] nie potwierdzili skuteczności DBS w okresie ślepej próby, stwierdzając istotną redukcję nasilenia tików dopiero po dłuższym czasie stymulacji w fazie otwartej badania. Podobnie badania z zastoso-

waniem stymulacji jąder przyśrodkowej części wzgórza dostarczyły niejednoznacznych wyników w fazie zaślepionej randomizacji i poprawę stwierdzono dopiero w fazie otwartej badań [72–74]. Metaanaliza wyników uzyskanych na podstawie badań 156 osób wykazała zmniejszenie tików o 53% w YGTSS bez istotnej różnicy w zależności od miejsca stymulacji (wzgórze, GPi, NA-ALIC, jądro półleżące). Większą poprawę osiągnięto w zakresie tików wokalnych niż ruchowych. Ograniczenie tików przynajmniej o 1/4 uzyskało 80% chorych, a o ponad połowę – 54% pacjentów. Większą poprawę uzyskano u osób młodszych (średni wiek operowanych to 30,0 lat, zakres 15–60) i u chorych z mniej nasilonymi tikami, ale większym ich

wplywem na codzienne życie przed operacją. Stwierdzano również zmniejszenie objawów depresji, OCD i redukcję lęku [69]. Servello i wsp. [75] uważają, że fenotyp kliniczny może decydować o wyborze miejsca implantowanych elektrod. Jeśli dominują tiki bez istotnych objawów psychiatrycznych, to prawdopodobnie najlepszym wyborem jest wzgórze, a jeżeli tikom towarzyszą istotne objawy behawioralne, to lepszym wyborem wydaje się część limbiczna GPi (*amGPi*) lub NA-ALIC (brzuszną część prążkowiec dająca projekcje do układu limbicznego), natomiast w przypadku dominujących tików dystonicznych należy brać pod uwagę przede wszystkim część czuciowo-ruchową GPi (*pvGPi*) [75]. Alternatywą do stosowanej obecnie stymulacji całodobowej może być prowadzenie stymulacji zaprogramowanej (tzw. *scheduled stimulation*) polegającej na czasowej stymulacji *on* i *off*. Okun i wsp. [73] stosowali schemat stymulacja *on* 2 sekundy, *off* 10 sekund, wykazując skuteczność tej metody leczenia u 5 chorych z GTS.

Powikłania infekcyjne związane z implantacją systemu DBS występują istotnie częściej u chorych z GTS niż u pacjentów z chorobą Parkinsona, dystonią i drżeniem samoistnym (odpowiednio 18% i 3,7%) [76]. Przyczyną częstszego występowania powikłań infekcyjnych u pacjentów z GTS może być kompulsyjne rozdrapywanie rany pooperacyjnej. Inne objawy niepożądane u chorych z GTS są podobne do obserwowanych po operacji z innych wskazań.

Głęboka stymulacja mózgu jest metodą obiecującą, ale o nieudokumentowanej skuteczności (rozbieżne wyniki w przypadku stymulacji GPi). Ponadto nie wiadomo, która struktura anatomiczna jest optymalna w leczeniu, jaka powinna być granica wieku kwalifikowanych pacjentów (chorują głównie dzieci) ani dlaczego odpowiedź na leczenie jest zmienna i indywidualna (poprawa waha się od całkowitej remisji tików do braku jakiegokolwiek poprawy). Problemem są również częste powikłania infekcyjne związane z zabiegiem.

Rekomendacje

REKOMENDACJA 1.

Leczenie tików – zarówno behawioralne, jak i farmakologiczne – należy podejmować wtedy, gdy ich nasilenie zaburza codzienne funkcjonowanie, co oznacza negatywny wpływ na naukę (u dzieci), pracę zawodową (u dorosłych), relacje z rówieśnikami oraz gdy tiki powodują obrażenia ciała i ból lub pacjent sam prosi o zastosowanie leczenia

Psychoedukacja stanowi podstawowy element postępowania i należy ją przeprowadzić nawet wtedy, gdy nie podejmuje się leczenia behawioralnego i farmakologicznego

Celem leczenia nie jest całkowite wyeliminowanie tików, lecz poprawa funkcjonowania chorego w codziennym życiu

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku, powoli zwiększać (szybkie wprowadzanie leków zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych) oraz stopniowo odstawiać leki (nagle odstawienie może nasilić tiki)

Zaleca się stosowanie leków w dawkach terapeutycznych przez odpowiednio długi czas, ponieważ małe dawki stosowane przez zbyt krótki okres nierzadko są przyczyną nieskuteczności terapii

Zaleca się stosowanie monoterapii; nie należy stosować dwóch i więcej neuroleptyków jednocześnie

Politerapia jest możliwa i wskazana wtedy gdy tikom towarzyszą nasilone zaburzenia psychiatryczne (np. lek z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny [SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*] + neuroleptyk z powodu współistniejących zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych) lub wyjątkowo lekami o różnych mechanizmach działania w przypadku ciężkich i lekoopornych tików

Nie ma ograniczeń w stosowaniu terapii behawioralnej z powodu zaburzeń psychiatrycznych towarzyszących tikom u osób leczonych farmakologicznie z powodu tików

Zaleca się podjęcie próby zmniejszenia dawki lub odstawienia leku po 3–6 miesiącach skutecznej terapii lub w przypadku całkowitej remisji tików w celu oceny dalszej konieczności leczenia

Nie należy zaprzestawać skutecznego leczenia u osób dorosłych po 25. roku życia ani u dzieci między 10. a 12. rokiem życia

REKOMENDACJA 2.

Psychoedukacja jest pierwszym i obowiązkowym elementem postępowania terapeutycznego

Interwencje behawioralne oparte na technice odwracania nawyku (HR, *habit reversal*) lub terapii ekspozycyjnej z powstrzymaniem reakcji (ERP, *exposure and response prevention*) stanowią postępowanie z wyboru

Jeśli terapia behawioralna jest niemożliwa do przeprowadzenia lub okazała się nieskuteczna, to należy podjąć leczenie farmakologiczne

Leczenie farmakologiczne przynosi szybszą poprawę kliniczną niż terapia behawioralna, dlatego, jeśli konieczne jest uzyskanie szybkiej poprawy, to należy zastosować neuroleptyk przed terapią behawioralną

Neuroleptyki są najskuteczniejszymi lekami ograniczającymi tiki, ale ich stosowanie jest związane z najwyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych

Jako lek pierwszego wyboru rekomenduje się aripiprazol

W sytuacji istotnych objawów zespołu nadpobudliwości psychoruchowej i zaburzeń koncentracji uwagi (ADHD, *attention deficit/hyperactivity disorder*) towarzyszących tikom jako lek pierwszego wyboru zaleca się klonidynę lub guanfacynę

W przypadku nieskuteczności lub nietolerancji jednego neuroleptyku należy podjąć terapię innym lekiem z tej grupy

Jeśli występują nasilone działania niepożądane charakterystyczne dla całej grupy leków neuroleptycznych, to należy rozważyć zastosowanie klonidyny jako leku drugiego wyboru

Neuroleptyk klasyczny (pimozyd lub haloperidol), klonidyna (tiki bez objawów ADHD przy dobrej tolerancji neuroleptyków) oraz topiramata są lekami trzeciego wyboru

Z powodu ryzyka uzależnienia benzodiazepiny można stosować wyłącznie doraźnie lub przez krótki czas w przypadku znacznego nasilenia tików

Zastosowanie tetrabenazyny i zabieg głębokiej stymulacji mózgu (DBS, *deep brain stimulation*) można rozważyć w sytuacji nieskuteczności wszystkich dostępnych metod leczenia

Finansowanie

Autorzy deklarują brak źródeł finansowania.

Piśmiennictwo

- Leckman JF, Cohen DJ. eds. Tourette's syndrome tics, obsessions, compulsions. John Wiley & Sons, New York 1998.
- Kane MJ. Premonitory urges as „attentional tics” in Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994; 33(6): 805–808, doi: [10.1097/00004583-199407000-00005](https://doi.org/10.1097/00004583-199407000-00005), indexed in Pubmed: [8083137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8083137/).
- O'Connor K. Cognitive-behavioral management of tic disorders. *Cognitive-behavioral management of tic disorders*. John Wiley & Sons, New York 2008.
- Cath DC, Hedderly T, Ludolph AG, et al. ESSTS Guidelines Group. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part I: assessment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2011; 20(4): 155–171, doi: [10.1007/s00787-011-0164-6](https://doi.org/10.1007/s00787-011-0164-6), indexed in Pubmed: [21445723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21445723/).
- Karp BI, Hallett M. Extracorporeal 'phantom' tics in Tourette's syndrome. *Neurology*. 1996; 46(1): 38–40, indexed in Pubmed: [8559416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8559416/).
- Bliss J. Sensory experiences of Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1980; 37(12): 1343–1347, indexed in Pubmed: [6934713](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6934713/).
- Cheung MYC, Shahed J, Jankovic J. Malignant Tourette syndrome. *Mov Disord*. 2007; 22(12): 1743–1750, doi: [10.1002/mds.21599](https://doi.org/10.1002/mds.21599), indexed in Pubmed: [17566119](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17566119/).
- Sambrani T, Jakubovski E, Müller-Vahl KR. New insights into clinical characteristics of Gilles de la Tourette syndrome: findings in 1032 patients from a single German center. *Front Neurosci*. 2016; 10: 415, doi: [10.3389/fnins.2016.00415](https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00415), indexed in Pubmed: [27672357](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27672357/).
- Knight T, Steeves T, Day L, et al. Prevalence of tic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Neurol*. 2012; 47(2): 77–90, doi: [10.1016/j.pediatrneurol.2012.05.002](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.05.002), indexed in Pubmed: [22759682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22759682/).
- Stefanoff P, Wolanczyk T, Gawrys A, et al. Prevalence of tic disorders among schoolchildren in Warsaw, Poland. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2008; 17(3): 171–178, doi: [10.1007/s00787-007-0651-y](https://doi.org/10.1007/s00787-007-0651-y), indexed in Pubmed: [17876501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17876501/).
- O'Rourke JA, Scharf JM, Yu D, et al. The genetics of Tourette syndrome: a review. *J Psychosom Res*. 2009; 67(6): 533–545, doi: [10.1016/j.jpsychores.2009.06.006](https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.06.006), indexed in Pubmed: [19913658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19913658/).
- Price RA, Kidd KK, Cohen DJ, et al. A twin study of Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1985; 42(8): 815–820, indexed in Pubmed: [3860194](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3860194/).
- Hanna PA, Janjua FN, Contant CF, et al. Bilineal transmission in Tourette syndrome. *Neurology*. 1999; 53(4): 813–818, indexed in Pubmed: [10489047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10489047/).
- McMahon WM, van de Wetering BJ, Filloux F, et al. Bilineal transmission and phenotypic variation of Tourette's disorder in a large pedigree. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996; 35(5): 672–680, indexed in Pubmed: [8935215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8935215/).
- Snider LA, Swedo S. Post-streptococcal autoimmune disorders of the central nervous system. *Curr Opin Neurol*. 2003; 16(3): 359–365, doi: [10.1097/00019052-200306000-00017](https://doi.org/10.1097/00019052-200306000-00017).
- Murphy TK, Kurlan R, Leckman J. The immunobiology of Tourette's disorder, pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Streptococcus, and related disorders: a way forward. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010; 20(4): 317–331, doi: [10.1089/cap.2010.0043](https://doi.org/10.1089/cap.2010.0043), indexed in Pubmed: [20807070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20807070/).
- Leckman JF, King RA, Gilbert DL, et al. Streptococcal upper respiratory tract infections and exacerbations of tic and obsessive-compulsive symptoms: a prospective longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011; 50(2): 108–118.e3, doi: [10.1016/j.jaac.2010.10.011](https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.10.011), indexed in Pubmed: [21241948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21241948/).
- Leckman JF, Dolnansky ES, Hardin MT, et al. Perinatal factors in the expression of Tourette's syndrome: an exploratory study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990; 29(2): 220–226, doi: [10.1097/00004583-199003000-00010](https://doi.org/10.1097/00004583-199003000-00010), indexed in Pubmed: [1969861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1969861/).
- Burd L, Severud R, Klug MG, et al. Prenatal and perinatal risk factors for Tourette disorder. *J Perinat Med*. 1999; 27(4): 295–302, doi: [10.1515/JPM.1999.042](https://doi.org/10.1515/JPM.1999.042), indexed in Pubmed: [10560082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10560082/).
- Leckman JF. Phenomenology of tics and natural history of tic disorders. *Brain Dev*. 2003; 25(Suppl 1): S24–S28, doi: [10.1016/s0387-7604\(03\)90004-0](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(03)90004-0).
- Robertson MM. The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome. *J Psychosom Res*. 2008; 65(5): 461–472, doi: [10.1016/j.jpsychores.2008.03.006](https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.03.006).
- Janik P, Milanowski L, Szejko N. [Psychogenic tics: clinical characteristics and prevalence]. *Psychiatr Pol*. 2014; 48(4): 835–845, indexed in Pubmed: [25314807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25314807/).
- Robertson MM. The Gilles de la Tourette syndrome: the current status. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2012; 97(5): 166–175, doi: [10.1136/archdischild-2011-300585](https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-300585), indexed in Pubmed: [22440810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22440810/).
- Leckman JF, Bloch MH, Scahill L, et al. Tourette syndrome: the self under siege. *J Child Neurol*. 2006; 21(8): 642–649, doi: [10.1177/08830738060210081001](https://doi.org/10.1177/08830738060210081001), indexed in Pubmed: [16970864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16970864/).
- Leckman JF, Zhang H, Vitale A, et al. Course of tic severity in Tourette syndrome: the first two decades. *Pediatrics*. 1998; 102(1 Pt 1): 14–19, indexed in Pubmed: [9651407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9651407/).
- Kostanecka-Endress T, Banaschewski T, Kinkelbur J, et al. Disturbed sleep in children with Tourette syndrome: a polysomnographic study. *J Psychosom Res*. 2003; 55(1): 23–29, indexed in Pubmed: [12842228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12842228/).
- Kirov P, Kinkelbur J, Banaschewski T, et al. Sleep patterns in children with attention-deficit/hyperactivity disorder, tic disorder, and comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry*. 2007; 48(6): 561–570, doi: [10.1111/j.1469-7610.2007.01729.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2007.01729.x), indexed in Pubmed: [17537072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17537072/).
- Ghosh D, Rajan PV, Das D, et al. Sleep disorders in children with Tourette syndrome. *Pediatr Neurol*. 2014; 51(1): 31–35, doi: [10.1016/j.pediatrneurol.2014.03.017](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.03.017), indexed in Pubmed: [24938137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24938137/).
- Młodzikowska-Albrecht J, Zarowski M, Steinborn B. The symptomatology of tic disorders and concomitant sleep habits in children. *Adv Med Sci*. 2007; 52(Suppl 1): 212–214, indexed in Pubmed: [18229668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18229668/).
- Nussey C, Pistrang N, Murphy T. How does psychoeducation help? A review of the effects of providing information about Tourette syn-

- drome and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Care Health Dev.* 2013; 39(5): 617–627, doi: [10.1111/cch.12039](https://doi.org/10.1111/cch.12039), indexed in Pubmed: [23461278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23461278/).
31. Yates R, Edwards K, King J, et al. Habit reversal training and educational group treatments for children with tourette syndrome: A preliminary randomised controlled trial. *Behav Res Ther.* 2016; 80: 43–50, doi: [10.1016/j.brat.2016.03.003](https://doi.org/10.1016/j.brat.2016.03.003), indexed in Pubmed: [27037483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27037483/).
 32. Verdellen C, van de Griendt J, Hartmann A, et al. ESSTS Guidelines Group. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part III: behavioural and psychosocial interventions. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2011; 20(4): 197–207, doi: [10.1007/s00787-011-0167-3](https://doi.org/10.1007/s00787-011-0167-3), indexed in Pubmed: [21445725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21445725/).
 33. McGuire JF, Piacentini J, Scahill L, et al. Bothersome tics in patients with chronic tic disorders: characteristics and individualized treatment response to behavior therapy. *Behav Res Ther.* 2015; 70: 56–63, doi: [10.1016/j.brat.2015.05.006](https://doi.org/10.1016/j.brat.2015.05.006), indexed in Pubmed: [25988365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25988365/).
 34. McGuire JF, Piacentini J, Brennan EA, et al. A meta-analysis of behavior therapy for Tourette syndrome. *J Psychiatr Res.* 2014; 50: 106–112, doi: [10.1016/j.jpsychires.2013.12.009](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.12.009), indexed in Pubmed: [24398255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24398255/).
 35. 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(4): 566–573, doi: [10.1097/00004583-198907000-00015](https://doi.org/10.1097/00004583-198907000-00015), indexed in Pubmed: [2768151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2768151/).
 36. Azrin NH, Nunn RG. Habit-reversal: a method of eliminating nervous habits and tics. *Behav Res Ther.* 1973; 11(4): 619–628, indexed in Pubmed: [4777653](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4777653/).
 37. Watson TS, Sterling HE. Brief functional analysis and treatment of a vocal tic. *J Appl Behav Anal.* 1998; 31(3): 471–474, doi: [10.1901/jaba.1998.31-471](https://doi.org/10.1901/jaba.1998.31-471), indexed in Pubmed: [9757584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9757584/).
 38. Kabat-Zinn J. An outpatient program in behavioral medicine for chronic pain patients based on the practice of mindfulness meditation: theoretical considerations and preliminary results. *Gen Hosp Psychiatry.* 1982; 4(1): 33–47, indexed in Pubmed: [7042457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7042457/).
 39. Reese HE, Vallejo Z, Rasmussen J, et al. Mindfulness-based stress reduction for Tourette syndrome and chronic tic disorder: a pilot study. *J Psychosom Res.* 2015; 78(3): 293–298, doi: [10.1016/j.jpsychores.2014.08.001](https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.08.001), indexed in Pubmed: [25149879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25149879/).
 40. Murphy T, Heyman I. Group Work in Young People with Tourette Syndrome. *Child and Adolescent Mental Health.* 2007; 12(1): 46–48, doi: [10.1111/j.1475-3588.2006.00427.x](https://doi.org/10.1111/j.1475-3588.2006.00427.x).
 41. Hilty DM, Ferrer DC, Parish MB, et al. The effectiveness of telemental health: a 2013 review. *Telemed J E Health.* 2013; 19(6): 444–454, doi: [10.1089/tmj.2013.0075](https://doi.org/10.1089/tmj.2013.0075), indexed in Pubmed: [23697504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23697504/).
 42. Taylor C, Greenhalgh J, Stark D, et al. C2.1 Delivery of behavioural interventions for tics in an intensive outpatient format followed by remote delivery: a uk paediatric case series. *Arch Dis Child.* 2017; 102(Suppl 3): A11–A11.
 43. Lupton D, Maslen S. Telemedicine and the senses: a review. *Social Health Illn.* 2017; 39(8): 1557–1571, doi: [10.1111/1467-9566.12617](https://doi.org/10.1111/1467-9566.12617), indexed in Pubmed: [29071731](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29071731/).
 44. Schapiro E, Shapiro E. Treatment of tic disorders with haloperidol. In: Cohen DJ, Bruun RD, Leckman JF, ed. *Tourette syndrome and tic disorders*. John Wiley and Sons, New York 1998: 267–280.
 45. Martino D, Pringsheim TM. Tourette syndrome and other chronic tic disorders: an update on clinical management. *Expert Rev Neurother.* 2018; 18(2): 125–137, doi: [10.1080/14737175.2018.1413938](https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1413938), indexed in Pubmed: [29219631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29219631/).
 46. Sallee F, Kohegyi E, Zhao J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial demonstrates the efficacy and safety of oral aripiprazole for the treatment of Tourette's disorder in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2017; 27(9): 771–781, doi: [10.1089/cap.2016.0026](https://doi.org/10.1089/cap.2016.0026), indexed in Pubmed: [28686474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28686474/).
 47. 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(8): e772–e780, doi: [10.4088/JCP.12m08189](https://doi.org/10.4088/JCP.12m08189), indexed in Pubmed: [24021518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24021518/).
 48. Ghanizadeh A, Haghighi A. Aripiprazole versus risperidone for treating children and adolescents with tic disorder: a randomized double blind clinical trial. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2014; 45(5): 596–603, doi: [10.1007/s10578-013-0427-1](https://doi.org/10.1007/s10578-013-0427-1), indexed in Pubmed: [24343476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24343476/).
 49. Scahill L, Leckman JF, Schultz RT, et al. A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome. *Neurology.* 2003; 60(7): 1130–1135, indexed in Pubmed: [12682319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12682319/).
 50. Zheng Yi, Zhang ZJ, Han XM, et al. A proprietary herbal medicine (5-Ling Granule) for Tourette syndrome: a randomized controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry.* 2016; 57(1): 74–83, doi: [10.1111/jcpp.12432](https://doi.org/10.1111/jcpp.12432), indexed in Pubmed: [26072932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26072932/).
 51. George MS, Trimble MR, Robertson MM. Fluvoxamine and sulphiride in comorbid obsessive-compulsive disorder and Gilles de la tourette syndrome. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 1993; 8(5): 327–34, doi: [10.1002/hup.470080505](https://doi.org/10.1002/hup.470080505).
 52. Eggers C, Rothenberger A, Berghaus U. Clinical and neurobiological findings in children suffering from tic disease following treatment with tiapride. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci.* 1988; 237(4): 223–229, indexed in Pubmed: [2974416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2974416/).
 53. Sallee FR, Kurlan R, Goetz CG, et al. Ziprasidone treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000; 39(3): 292–299, doi: [10.1097/00004583-200003000-00010](https://doi.org/10.1097/00004583-200003000-00010), indexed in Pubmed: [10714048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10714048/).
 54. Weisman H, Qureshi IA, Leckman JF, et al. Systematic review: pharmacological treatment of tic disorders — efficacy of antipsychotic and alpha-2 adrenergic agonist agents. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013; 37(6): 1162–1171, doi: [10.1016/j.neubiorev.2012.09.008](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.09.008), indexed in Pubmed: [23099282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23099282/).
 55. Roessner V, Schoenefeld K, Buse J, et al. Pharmacological treatment of tic disorders and Tourette syndrome. *Neuropharmacology.* 2013; 68: 143–149, doi: [10.1016/j.neuropharm.2012.05.043](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.05.043), indexed in Pubmed: [22728760](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22728760/).
 56. Müller-Vahl KR, Krueger D. Does Tourette syndrome prevent tardive dyskinesia? *Mov Disord.* 2011; 26(13): 2442–2443, doi: [10.1002/mds.23894](https://doi.org/10.1002/mds.23894), indexed in Pubmed: [21956454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21956454/).
 57. Pringsheim T, Doja A, Gorman D, et al. Canadian guidelines for the evidence-based treatment of tic disorders: pharmacotherapy. *Can J Psychiatry.* 2012; 57(3): 133–143, doi: [10.1177/070674371205700302](https://doi.org/10.1177/070674371205700302), indexed in Pubmed: [22397999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22397999/).
 58. Quezada J, Coffman KA. Current approaches and new developments in the pharmacological management of Tourette syndrome. *CNS Drugs.* 2018; 32(1): 33–45, doi: [10.1007/s40263-017-0486-0](https://doi.org/10.1007/s40263-017-0486-0), indexed in Pubmed: [29335879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29335879/).
 59. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V, et al. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA.* 2009; 302(16): 1765–1773, doi: [10.1001/jama.2009.1549](https://doi.org/10.1001/jama.2009.1549), indexed in Pubmed: [19861668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19861668/).
 60. Du Ys, Li Hf, Vance A, et al. Randomized double-blind multicentre placebo-controlled clinical trial of the clonidine adhesive patch for the treatment of tic disorders. *Aust N Z J Psychiatry.* 2008;

- 42(9): 807–813, doi: [10.1080/00048670802277222](https://doi.org/10.1080/00048670802277222), indexed in Pubmed: [18696285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18696285/).
61. Scahill L, Chappell PB, Kim YS, et al. A placebo-controlled study of guanfacine in the treatment of children with tic disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(7): 1067–1074, doi: [10.1176/appi.ajp.158.7.1067](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.7.1067), indexed in Pubmed: [11431228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11431228/).
 62. Cummings DD, Singer HS, Krieger M, et al. Neuropsychiatric effects of guanfacine in children with mild tourette syndrome: a pilot study. *Clin Neuropharmacol*. 2002; 25(6): 325–332, indexed in Pubmed: [12469007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12469007/).
 63. Murphy TK, Fernandez TV, Coffey BJ, et al. Extended-release guanfacine does not show a large effect on tic severity in children with chronic tic disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017; 27(9): 762–770, doi: [10.1089/cap.2017.0024](https://doi.org/10.1089/cap.2017.0024), indexed in Pubmed: [28723227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723227/).
 64. Jankovic J, Jimenez-Shahed J, Brown LW. A randomised, double-blind, placebo-controlled study of topiramate in the treatment of Tourette syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81(1): 70–73, doi: [10.1136/jnnp.2009.185348](https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.185348), indexed in Pubmed: [19726418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19726418/).
 65. Jankovic J, Glaze DG, Frost JD. Effect of tetrabenazine on tics and sleep of Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology*. 1984; 34(5): 688–692, indexed in Pubmed: [6584743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6584743/).
 66. Jankovic J, Jimenez-Shahed J, Budman C, et al. Deutetrabenazine in tics associated with Tourette syndrome. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2016; 6: 422, doi: [10.7916/D8M32W3H](https://doi.org/10.7916/D8M32W3H), indexed in Pubmed: [27917309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27917309/).
 67. Marras C, Andrews D, Sime E, et al. Botulinum toxin for simple motor tics: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Neurology*. 2001; 56(5): 605–610, indexed in Pubmed: [11245710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11245710/).
 68. Schrock LE, Mink JW, Woods DW, et al. Tourette Syndrome Association International Deep Brain Stimulation (DBS) Database and Registry Study Group. Tourette syndrome deep brain stimulation: a review and updated recommendations. *Mov Disord*. 2015; 30(4): 448–471, doi: [10.1002/mds.26094](https://doi.org/10.1002/mds.26094), indexed in Pubmed: [25476818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25476818/).
 69. Baldermann JC, Schüller T, Huys D, et al. Deep brain stimulation for Tourette syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Brain Stimul*. 2016; 9(2): 296–304, doi: [10.1016/j.brs.2015.11.005](https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.11.005), indexed in Pubmed: [26827109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26827109/).
 70. 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*. 2015; 14(6): 595–605, doi: [10.1016/S1474-4422\(15\)00008-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00008-3), indexed in Pubmed: [25882029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25882029/).
 71. Welter ML, Houeto JL, Thobois S, et al. STIC study group. Anterior pallidal deep brain stimulation for Tourette's syndrome: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017; 16(8): 610–619, doi: [10.1016/S1474-4422\(17\)30160-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30160-6), indexed in Pubmed: [28645853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28645853/).
 72. Ackermans L, Duits A, van der Linden C, et al. Double-blind clinical trial of thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Brain*. 2011; 134(Pt 3): 832–844, doi: [10.1093/brain/awq380](https://doi.org/10.1093/brain/awq380), indexed in Pubmed: [21354977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21354977/).
 73. Okun MS, Foote KD, Wu SS, et al. A trial of scheduled deep brain stimulation for Tourette syndrome: moving away from continuous deep brain stimulation paradigms. *JAMA Neurol*. 2013; 70(1): 85–94, doi: [10.1001/jamaneurol.2013.580](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.580), indexed in Pubmed: [23044532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23044532/).
 74. 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*. 2007; 107(5): 1004–1014, doi: [10.3171/JNS-07/11/1004](https://doi.org/10.3171/JNS-07/11/1004), indexed in Pubmed: [17977274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17977274/).
 75. Servello D, Zekaj E, Saleh C, et al. Deep brain stimulation in Gilles de la Tourette syndrome: what does the future hold? A cohort of 48 patients. *Neurosurgery*. 2016; 78(1): 91–100, doi: [10.1227/NEU.0000000000001004](https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001004), indexed in Pubmed: [26348012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26348012/).
 76. Servello D, Sassi M, Gaeta M, et al. Tourette syndrome (TS) bears a higher rate of inflammatory complications at the implanted hardware in deep brain stimulation (DBS). *Acta Neurochir (Wien)*. 2011; 153(3): 629–632, doi: [10.1007/s00701-010-0851-y](https://doi.org/10.1007/s00701-010-0851-y), indexed in Pubmed: [21052744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21052744/).