

Manejo a largo plazo posterior a la Estimulación Cerebral Profunda en una serie de 36 pacientes afectados con síndrome de Gilles de la Tourette Refractario

Long-Term, Post-Deep Brain Stimulation Management of a Series of 36 Patients Affected With Refractory Gilles de la Tourette Syndrome.

Publicado originalmente en la Revista Neuromodulation 2009: 10;13:187-94

Domenico Servello MD, Marco Sassi MD, Arianna Brambilla MD, Stefano Defendi MD, Mauro Porta MD



Domenico Servello, MD
dr.sassi@yahoo.it

Marco Sassi, MD, Unidad de Neurocirugía Funcional, Síndrome de Tourette y Trastornos del Movimiento, Instituto Galeazzi IRCCS.

Email: dr.sassi@yahoo.it

Unidad de Neurocirugía Funcional, Síndrome de Tourette y Trastornos del Movimiento

Center, Instituto Galeazzi IRCCS, Milán, Italia.

Galeazzi 4, 20161, Milán, Italia.

RESUMEN

Objetivos: Este estudio tuvo como objetivo evaluar los resultados a largo plazo de la estimulación cerebral profunda (ECP) en pacientes afectados con Síndrome de Gilles de la Tourette, con refractariedad documentada a los tratamientos conservadores.

Materiales y métodos: Desde noviembre del 2004 se intervinieron quirúrgicamente mediante ECP a 36 pacientes diagnosticados con Síndrome de Tourette refractario a tratamientos convencionales e innovadores (Síndrome de Tourette refractario) en nuestra clínica dedicada al tratamiento de dicho síndrome. Se llevó a cabo un total de 79 procedimientos: 67 con blanco en el talámico intralaminar/Ventralis Oralis (Vo/CM-Pf), 2 en el Gpi posterior y 10 en el núcleo accumbens. El blanco de la ECP fue seleccionado de acuerdo a las bases de las manifestaciones clínicas expresadas por el paciente. 6 de los 10 procedimientos centrados en el núcleo accumbens se llevaron a cabo sobre la base de una comorbilidad conductual persistente a pesar de una buena respuesta en la frecuencia y severidad de los tics, luego de un primer procedimiento de ECP (dos intervenciones en el Vo/CM-Pf y una, en el Gpi, bilateralmente).

Resultados: Todos los pacientes fueron estimulados bilateralmente excepto uno, estimulado en el Vo/CM-Pf derecho debido a variaciones vasculares fisiológicas presentes en el hemisferio izquierdo. Dos pacientes se negaron a tratamientos adicionales posteriores a la ECP (uno de ellos requirió y obtuvo la remoción completa del implante para ECP sin complicaciones postquirúrgicas documentadas) y fueron excluidos de la evaluación de seguimiento. Se alcanzaron mejorías estadísticamente significativas para todos los otros pacientes de acuerdo a las escalas de evaluación utilizadas (Escala Global de Severidad de Tics de Yale, Cuestionario de Depresión de Beck, Inventario de Ansiedad Rango-Estado, Escala de Obsesiones y Compulsiones de Yale-Brown y una escala visual analógica de 10 puntos para la autoevaluación del impacto del ST en la integración social del paciente).

Conclusiones: El Síndrome de Gilles de la Tourette es un trastorno neuropsiquiátrico complejo con una prevalencia significativa en la población general. Más del 50% de los pacientes con ST presentan una comorbilidad conductual y la ansiedad junto con la depresión están asociadas, en diferentes grados, a este cuadro clínico de "crecimiento y decrecimiento". La ECP resultó ser, en nuestra experiencia, una modalidad de tratamiento válida para aquellos pacientes que no responden a modalidades de tratamiento conservador. Sin embargo, es necesario un equipo multidisciplinario para manejar adecuadamente esta compleja opción terapéutica.

Palabras clave: Complicaciones; ECP; Seguimiento; Blanco; Tourette

ABSTRACT

Objectives: This study aimed to assess the long-term results of deep brain stimulation (DBS) for patients affected with Gilles de la Tourette syndrome, documenting refractoriness to conservative treatments.

Material and Methods: Starting from November 2004, 36 patients diagnosed with a Tourette syndrome refractory to conventional and innovative treatments (refractory Tourette syndrome) were operated on for DBS positioning at our dedicated TouretteClinic. A total number of 79 procedures were carried out: 67 at the thalamic intralaminar/ventralis oralis (Vo/CM-Pf) target, 2 at the posterior Gpi, and 10 at the nucleus accumbens. The target of the DBS procedure was chosen on the basis of clinical manifestations expressed by the single patient. Six out of the ten procedures centered at the Nucleus Accumbens were undertaken on the basis of a persistent behavioral comorbidity in spite of a good response over tic frequency and severity after a first DBS procedure (two interventions at the Vo/CM-Pf and one at the Gpi, bilaterally).

Results: All the patients were treated bilaterally except one, treated at the right Vo/CM-Pf because of vascular physiologic abnormalities at the left hemisphere. Two patients refused further treatments after DBS intervention (one of them requiring and obtaining complete removal of the DBS implant with no postsurgical complications documented) and were excluded from follow-up evaluation. Statistically significant improvements were reached for all the other patients concerning the evaluation

scales used (Yale Global Tic Severity Scale, Beck Depression Inventory, State-Trait Anxiety Inventory, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, and a 10-point visual analog scale for self-evaluation of the impact of TS on social integration of the patient).

Conclusions: Gilles de la Tourette syndrome is a complex neuropsychiatric disorder with a significant prevalence in the general population. More than 50% of the patients with TS present a behavioral comorbidity, and anxiety and depression are, to various degrees, associated to this "waxing and waning" clinical picture. DBS in our experience proved to be a valid treatment modality for those patients who fail to respond to conservative treatment modalities. A multidisciplinary team is nevertheless necessary to properly handle this complex therapeutic option.

Key words: Complications, DBS, follow-up, target, Tourette

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Gilles de la Tourette (SGT) es un trastorno neuropsiquiátrico complejo, con una prevalencia significativa en la población general (entre el 0.46 y el 1.76% en la población de 5 a 18 años,¹, caracterizado por múltiples tics motores y uno o más de tipo fónico (vocal) con una duración mayor a un año.^{2,3} A pesar de que un porcentaje importante de pacientes afectados con SGT se espera que mejore a la edad de 18 años,⁴ el tratamiento debe estar destinado a aquellos pacientes con un deterioro social significativo o con tics incapacitantes; debe incluir un esquema complejo de tratamiento farmacológico^{5,6} y una variedad de enfoques conductuales.⁷ Más del 50% de los pacientes con ST presenta comorbilidad conductual caracterizada por trastornos de hiperactividad con déficit de atención (TDAH) en la edad infantil (de cuatro a seis años de edad) y por comportamientos de tipo obsesivo compulsivo (COCs) posteriormente (de siete a ocho años de edad). La ansiedad y la depresión están, en diferentes grados, asociadas a este cuadro clínico.⁸

Los pacientes con ST usualmente presentan una capacidad intelectual normal, aunque se asocian alteraciones en la esfera neuropsicológica tales como dislexia y disgrafía, alteraciones en la integración visual-motora y del aprendizaje, que modifican su rendimiento global y que podrían exacerbar una situación de "reto social" o de conductas de autolesión (CAL).⁹

Durante los últimos años, diversos centros internacionales¹⁰⁻¹⁸ han publicado su experiencia con ECP como tratamiento para el ST refractario. Los autores evalúan casi invariablemente la eficacia de sus procedimientos en base a las modificaciones en las manifestaciones clínicas de los tics, mientras que se le da escasa importancia a la comorbilidad conductual y en algunos casos, las manifestaciones conductuales del ST se consideran un criterio de exclusión.¹⁸ Los criterios de inclusión para la ECP en el ST ya han sido publicados.¹⁹ Aunque coincidimos sobre las características del ST consideradas por los autores para aplicar ECP como tratamiento, nuestra experiencia y el análisis de los resultados de nuestra serie nos lleva a considerar principalmente la comorbilidad conductual y el impacto social de los tics en cada paciente, de manera individual. En nuestra experiencia, las comorbilidades conductuales demostraron ser más invalidantes que los tics y, a su vez, los tics fónicos llegan a ser más limitantes socialmente que los tics motores.

MATERIALES Y MÉTODOS

A partir de noviembre del año 2004, 36 pacientes diagnosticados con Síndrome de Tourette refractario a los tratamientos convencionales e innovadores (Síndrome de Tourette refractario [STr]) fueron intervenidos quirúrgicamente con ECP en nuestra clínica dedicada al tratamiento de Tourette (IRCCS Galeazzi, Milán: Unidad de Neurocirugía Funcional, Centro de Movimientos Anormales y Síndrome de Tourette) (Tabla 1) en base a las directrices publicadas previamente,²⁰ de forma prospectiva no aleatorizada con evaluaciones fijas cada tres meses. Entre estos, ocho (22%) pacientes fueron mujeres y el promedio de edad fue de 32 años (rango: 17-57; desviación estándar [DE]: 10,65). Los años de escolaridad en nuestra serie fueron en promedio de 10 (rango: 8-17; DE: 2.43). En el preoperatorio, se les realizó a los pacientes pruebas de sangre de rutina y radiografías de tórax si superaban los 40 años de edad, también se llevaron a cabo evaluaciones clínicas y neurológicas detalladas. La evaluación de la batería incluía una escala de 10 puntos para que el paciente evalué cuánto era influenciado el ST por el funcionamiento social (escala analógica visual [EAV],²¹ valor promedio: 8.88; rango: 5-10; DE: 1,35; se le solicitó al paciente que evalué el grado de influencia de los síntomas del ST en el funcionamiento social, siendo el 10 una completa interferencia sin integración social en absoluto y 0, ninguna influencia en absoluto), el Cuestionario de Depresión de Beck ([CDB],²² valor promedio: 27; rango: 15-48; DE: 9.62), el Inventario de Ansiedad Rango-Estado ([IARE],²³ valor promedio: 47; rango: 15-80; DE: 12,29), la Escala de Obsesiones y Compulsiones de Yale-Brown ([YBOCS],^{24,25} valor promedio: 21,27; rango: 0-38; DE: 10,39) y la Escala Global de Severidad de Tics de Yale ([EGSTY],²⁶ valor promedio: 74.49; rango: 42-97; DE: 12,19). En la mayoría de los casos, el blanco talámico intralaminar/ventralis oralis (Vo/CM-Pf) se implantó de acuerdo a las siguientes coordenadas: 5mm lateral a la línea comisura anterior – comisura posterior (CA-CP), 2mm debajo del punto medio de la línea CA-CP, sobre el plano CA-CP. Decidimos tratar uno de nuestros pacientes con STr con ECP en el Gpi posterior con el fin de abordar los tics distónicos que expresaba tener. Como resultado de los efectos positivos de la ECP en sus tics y considerando el deterioro social persistente debido a su comorbilidad conductual, sobre la base de la hipótesis de Brito²⁷ y experiencias previas,²⁸ la paciente recibió

Tabla 1. Datos anagráficos de inicio de una serie de 34 pacientes con ECP

Orden	Sexo	Edad ala ECP	Años de Pescolaridad	Primera ECP	Blanco del 1er. proc.	Fecha del segundo 2º proc. enBACI-NA	VAS	BDI	STAI	YBOCS	YGTSS	Eliminado del análisis estadístico
1	M	24	10	Nov. 2004	Vo/CM-Pf		10	31	45	32	95	
2	M	24	13	Nov. 2004	Vo/CM-Pf	sept 07	10	15	51	23	79	
3	M	46	12	Dic. 2004	Vo/CM-Pf		9	28	80	31	97	
4	M	37	13	Ene. 2005	Vo/CM-Pf		8,5	26	48	10	63	
5	M	19	10	Mar. 2005	Vo/CM-Pf		5	17	35	27	77	
6	F	28	13	Abr. 2005	Vo/CM-Pf		6,5	48	45	28	63	Después de 2 años
7	M	33	8	May 2005	Vo/CM-Pf		6,5	48	43	21	89	
8	M	17	10	May 2005	Vo/CM-Pf		8	33	43	15	91	
9	M	34	8	Jul. 2005	Vo/CM-Pf		8	44	52	36	91	
10	M	30	8	Sept. 2005	Vo/CM-Pf		8	36	35	17	66	
11	F	42	8	Oct. 2005	Gpi	sept 07	10	42	65	34	71	No tratado en Vo/CM-Pf
12	F	31	10	Oct. 2005	Vo/CM-Pf		8	33	48	17	65	
13	M	46	13	Oct. 2005	Vo/CM-Pf		8	36	51	22	69	
14	M	19	11	Oct. 2005	Vo/CM-Pf		10	25	38	28	72	Después de 2 años
15	M	29	8	Feb. 2006	Vo/CM-Pf		10	23	30	23	92	Estim. desactivado
16	M	31	13	Feb. 2006	Vo/CM-Pf		10	16	15	0	42	
17	M	30	13	Feb. 2006	Vo/CM-Pf		10	26	30	8	82	
18	F	20	8	Mar. 2006	Vo/CM-Pf		10	32	42	25	78	
19	M	18	10	Mar. 2006	Vo/CM-Pf		9	48	60	26	79	
20	F	31	8	May 2006	Vo/CM-Pf	sept 07	10	24	44	38	79	
21	F	45	8	Sep. 2006	Vo/CM-Pf		6,5	26	45	5	56	
22	M	37	13	Dic. 2006	Vo/CM-Pf	dic-06	10	29	49	38	80	
23	M	22	8	Feb. 2007	Vo/CM-Pf		10	29	36	13	82	
24	M	18	8	Feb. 2007	Vo/CM-Pf		10	17	59	21	75	
25	M	39	8	Abr. 2007	Vo/CM-Pf		8	15	47	12	75	
26	M	25	13	Abr. 2007	Vo/CM-Pf		8,5	18	69	14	64	
27	M	24	8	Jul. 2007	Vo/CM-Pf		8	18	41	21	70	
28	F	18	11	Jul. 2007	Vo/CM-Pf		10	19	44	6	68	
29	M	57	8	Jul. 2007	Vo/CM-Pf		10	24	48	31	80	
30	M	47	13	Jul. 2007	BACI-NA		10	22	54	35	94	No tratado en Vo/CM-Pf
31	M	42	8	Oct. 2007	Vo/CM-Pf		7	24	52	2	68	
32	M	40	8	Feb. 2008	Vo/CM-Pf		10	16	34	3	65	
33	M	46	8	Jul. 2008	Vo/CM-Pf unilat		8	16	55	20	78	Blanco unilat.
34	F	47	13	Jul. 2008	Vo/CM-Pf		10	25	41	17	74	
35	M	25	8	Nov. 2008	Vo/CM-Pf		10	15	48	17	68	Seguimiento insuf.

un segundo procedimiento de ECP para una implantación bilateral del electrodo en el núcleo accumbens (BACI-NA). Otros dos pacientes tratados previamente en el Vo/CM-Pf fueron implantados en el BACI-NA bilateralmente con este segundo procedimiento de "cirugía de rescate" para la comorbilidad persistente, otro paciente fue implantado en el Vo-CM/Pf y BACI-NA bilateralmente durante la misma intervención quirúrgica y finalmente, otro paciente fue implantado únicamente en el BACI-NA debido a comorbilidades psicoconductuales prevalentes, para un total de cinco pacientes en los que se implantó el BACI-NA. Todos los casos excepto uno, recibieron ECP bilateral: este paciente, debido a su vascularización anormal en el hemisferio izquierdo, no fue implantado y recibió ECP unilateral en el Vo/CM-Pf derecho.

Tratamiento conservador

Todos los pacientes han recibido una prueba de al menos un neuroléptico atípico. Se probó en todos los pacientes un depletor de la dopamina como la Tetra-benzina (Xenazina, Chiesi), mientras que el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (fluvoxamina [Maveral, Schering], 25-100 mg) se administró también para la comorbilidad obsesivo-compulsiva, solo o en asociación con clorimipramina (Anafranil, Biofutura Pharma) 25-100 mg por día. El TDAH se trató con Clonidina (Catapresan, boehringer Ingelheim Italia) 75-150 mg por día o Guanfacina (Estulic, novartis) 5 mg o más por día. El consentimiento informado fue firmado por todos los pacientes sobre los riesgos y beneficios de la inclusión en el algoritmo terapéutico. La

indicación de procedimientos invasivos no quirúrgicos (inyección de toxina botulínica²⁹ y la terapia conductual se planteó para controlar los tics o las manifestaciones conductuales cuando fuese necesario, con tratamiento farmacológico o no, en función de la calidad de vida del paciente. La terapia farmacológica postoperatoria fue adaptada para controlar las manifestaciones residuales relacionadas a los tics en base al régimen terapéutico preoperatorio.

Técnica quirúrgica

Tal como se ha documentado previamente,²⁰ el procedimiento de ECP se llevó a cabo sobre la base de tomografía computada/ resonancia magnética en fusión con un sistema de neuronavegación (Stealthstation Medtronic, Minneapolis, MN, USA). La RNM fue la siguiente: 3 mm de espesor, con secuencia T1, cortes axiales y sagitales mejorados por contraste y cortes coronales en secuencia T2 en un campo de 1,5 Tesla de acuerdo con el atlas Schaltenbrand-Wahren. (30). Tres canales de microrregistro (alta impedancia, tungsteno bipolar – Sistema Inomed MER, inomed Medizintechnik GmbH, Tullastrasse 5a 79331 Teningen, Alemania) se obtuvo también a partir de 6 mm sobre el blanco, terminando a 1,5 mm por debajo del blanco a intervalos de 0,5 mm, con las siguientes características: filtros de 500-5000 MHz, con un límite de 200 microvolts, con divisiones de barrido de 100 mseg. El electrodo definitivo fue un Modelo 3387 (Medtronic).

Evaluación postoperatoria

Los pacientes fueron seguidos posquirúrgicamente en nuestra Clínica dedicada a Tourette, de forma ambulatoria, lo que garantiza la admisión inmediata al departamento de neurocirugía en caso de que las evaluaciones demuestren un evento adverso. Se ha definido un evento adverso como “cualquier evento inesperado atribuible total o parcialmente al implante quirúrgico de ECP o material implantado, que determine síntomas o signos clínicos”. Una definición similar fue adoptada más recientemente por otros autores.³¹ Al igual que con una clasificación reciente de los eventos adversos relacionados a la ECP,³² las complicaciones fueron subdivididas en “intracraneales”, que abarca hemorragia cerebral, isquemia, edema cerebral maligno, mal posicionamiento de los electrodos; y “menores”, incluyendo fallas técnicas, seroma o hematoma en el bolsillo del generador de pulso, diástasis de la herida quirúrgica o infección.

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron mediante la

utilización de SPSS 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Los datos continuos se presentan como promedio \pm DE, mientras que los categóricos se muestran como frecuencias absolutas o relativas.

El test de Student's para distribuciones gaussianas y los test de Wilcoxon no paramétricos fueron utilizados para comparar los datos de inicio con los de seguimiento. Las comparaciones entre el preoperatorio, dos años de seguimiento y el último seguimiento fueron realizadas mediante la utilización de un modelo lineal para mediciones repetidas. Una $p < 0,05$ fue considerada significativa y todos los análisis se realizaron con una prueba de dos caras.

RESULTADOS

No se ha registrado mortalidad en nuestra serie. No se perdió ningún paciente durante el seguimiento. Uno de los pacientes (n° 15) negó cualquier intento de continuar con el tratamiento, afirmando la obtención de resultados poco satisfactorios durante los dos primeros meses después de la ECP. Este paciente solicitó que se le apague el generador de pulso y fue sometido a la misma terapia farmacológica (haloperidol [Serenase, Instituto Lusofarmaco D'Italia]) que él asumió cuando se le planteó la indicación de ECP. Además, en diciembre de 2008, el paciente solicitó una nueva evaluación por parte de nuestro equipo y, después de una evaluación neurológica y neuropsicológica cuidadosa, se encendió el estimulador nuevamente con muy buenos resultados en términos de mejoría social, del cuadro clínico y las comorbilidades (los resultados no se muestran).

Otro paciente (n° 6) solicitó que se le apague el generador de pulso dos años después de la cirugía y ha sido excluido del análisis de datos a partir de ese momento. Ella sigue siendo objeto de seguimiento en nuestro servicio por terapia farmacológica conservadora y terapias de soporte. Un tercer paciente (n°14) solicitó la remoción total del generador de pulso 27 meses después de la cirugía debido a preocupaciones estéticas, describiendo los resultados de la ECP como insatisfactorios y por debajo de sus expectativas. Este paciente es actualmente objeto de seguimiento en nuestra institución y sus datos, hasta remoción del generador de pulso, se presentan y se discuten. Decidimos analizar los resultados para los pacientes sometidos a ECP bilateral en el núcleo Vo/CM-Pf con un mínimo de tres meses de seguimiento. Así, los pacientes 35 y 36, tras no haber alcanzado un mínimo de tres meses de seguimiento, quedan excluidos del seguimiento, mientras que los pacientes 11 y 30, sin haber sido tratados en el núcleo Vo/CM-Pf (respectivamente, en Gpi más BACI-NA y BACI-NA), han sido excluidos del seguimiento y el paciente n° 33 ha tenido como blanco

al Vo/CM-Pf de forma unilateral. Los resultados para el paciente n° 13 se presentaron y discutieron hasta que se documentó un fallo unilateral en el hardware. Treinta pacientes tratados fueron presentados y discutidos. Las RNM postoperatorias fueron fusionadas con el atlas Schaltenbrand-Wahren,²⁹ y se documentó la correcta posición de los electrodos definitivos en todos los pacientes.

Complicaciones postquirúrgicas

Hemos decidido dividir las complicaciones en dos grupos principales: "intracraneales" y "otras". Las complicaciones intracraneales relacionadas al tejido abarcan infección, hemorragias y eventos isquémicos junto con aquellas relacionadas al hardware, tales como la ruptura o desplazamiento de los microelectrodos. El grupo "otras" describe complicaciones relacionadas al bolsillo subcutáneo tales como seroma, hematoma y diástasis o infección (en el bolsillo subcutáneo o en los cables de extensión) junto con las complicaciones relacionadas al hardware, como ruptura. Las complicaciones intracraneales fueron del 3,2% (el cambio de posición de dos electrodos fue necesario en un paciente), mientras que el grupo "otras" fue del 19,3% en nuestra serie. De acuerdo a este último grupo, para un paciente, se realizó la remoción del implante de ECP debido a que presentaba signos de infección subcutánea en el bolsillo abdominal del generador de pulsos y a lo largo de los cables de extensión. Otros dos pacientes requirieron la revisión de la herida quirúrgica a lo largo de los cables de extensión subcutáneos debido a diástasis, para un número total de tres (9,7) pacientes. Dos (6,5%) pacientes requirieron revisión del bolsillo subcutáneo del generador de pulso debido a infección. El generador de pulso fue sustituido y los pacientes se encuentran bien. Se documentó en un paciente (3,2%) una falla unilateral en el hardware con ruptura del cable de extensión pero aun así, la cirugía de revisión no se ha planificado.

Adherencia al programa de seguimiento

A pesar de las revisiones programadas cada tres meses, nueve pacientes ^{1,2,5,8,11,17, 20, 23, 25} solicitaron modificaciones más frecuentes en los parámetros de estimulación que en el resto de los pacientes, de acuerdo a la recurrencia de los síntomas. No existe una diferencia significativa en los resultados de las escalas de valores y no se han observado correlaciones con datos descriptivos anagráficos entre este subgrupo de pacientes y en el resto de la serie quirúrgica.

Terapia farmacológica postoperatoria

Catorce pacientes interrumpieron la terapia farmacológica por completo, mientras que cuatro pacientes recibieron infiltraciones de toxina botulínica en las cuerdas vocales guiadas por EMG por tics fónicos persistentes.³² Sin embargo, se registró una reducción significativa en relación a la dosis de fármacos administrados, en todos los pacientes.

Parámetros de estimulación

La programación comenzó desde los contactos más profundos en forma monopolar y posteriormente se extendió a la forma bipolar en caso de no haber obtenido resultados satisfactorios. Los ajustes del pulso inicial y la frecuencia fueron de 130 Hz con 60-90 microsegundos. En algunos pacientes, se observaron mejores resultados más con el aumento del ancho de pulso que con el aumento de la intensidad. En la evaluación de seguimiento final, los parámetros de estimulación adoptaron una duración de 2-5 V en cuanto a amplitud, 90-140 microsegundos de acuerdo al ancho de pulso, 60-180 Hz para la velocidad, mientras que las configuraciones más utilizadas son 0-c+, 4-c+ (en 18 pacientes), 0-1-c+, 4-5-c+ (en 8 pacientes), y 0-1+, 4-5+ (en 4 pacientes). Todos los pacientes con implantes de ECP en múltiples blancos (por ejemplo, los pacientes tratados con blanco en el BACI-NA) fueron evaluados siempre con los generadores de pulso activados. Esto se debe principalmente a que se ya ha documentado una buena respuesta a las manifestaciones de los tics antes del procedimiento de ECP en el BACI-NA y el objetivo de este segundo procedimiento de ECP en estos pacientes fue mejorar los resultados en lugar de simplemente probar los diferentes blancos. De todos modos, se están realizando evaluaciones simuladas de estimulación encendido-apagado. No se pudieron registrar diferencias estadísticamente significativas relativas a las modificaciones en los parámetros de estimulación para los diferentes blancos. Nueve pacientes ^{1,2,5,8,11,17,20,23,25} experimentaron la necesidad de modificaciones frecuentes no sólo de los parámetros de estimulación, sino también del mapeo de contactos para estimulación.

Resultados de las escalas de evaluación

Los resultados para la serie de ECP se presentan en la Tabla 2 y en el Gráfico 1. Se documentó una mejoría estadísticamente significativa en todas las escalas clínicas. 22 pacientes han alcanzado los 2 años de seguimiento: de estos 22, 3 (14%) se pre-

Tabla 2. Resultados postoperatorios de la última e valuación de seguimiento

Escala	Base	Último seguimiento	Valor de p
VAS, media ± DE	8,8 ± 1,4	6,1 ± 1,8	<0,001†
BDI, media ± DE	26,2 ± 8,9	17,7 ± 5,9	<0,001*
STAI, media ± DE	45,8 ± 12,3	31,3 ± 11,1	<0,001*
YBOCS, media ± DE	19,6 ± 10,7	16,2 ± 8,5	<0,017*
YGTSS, media ± DE	75,5 ± 12,6	40,0 ± 14,1	<0,001*

*test t, †test de Wilcoxon no paramétrico.

BDI, Inventario de Depresión de Beck; DE, desviación estándar; STAI, Inventario de Ansiedad Rasgo-Estado; VAS, Escala Analógica Visual; YBOCS, Escala de Obsesiones y Compulsiones de Yale-Brown;

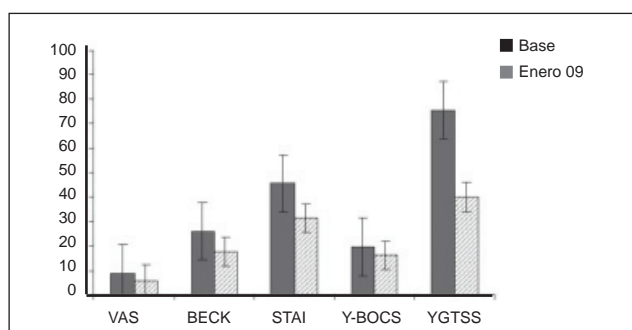


Gráfico 1. Se presentan las modificaciones generales de los valores promedio de las escalas de evaluación, junto con los errores estándar. En el eje y: valores de las diferentes escalas: STAI, Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo; VAS, Escala Analógica Visual; Y-BOCS, Escala de Obsesiones y Compulsiones de Yale-Brown; YGTSS, Escala Global de Severidad de Tic de Yale.

sentaron a la última evaluación con el generador de pulso desactivado (número 6, 13, 14) como se explicó anteriormente. Los resultados se presentan en la Tabla 3 y en la Gráfico 2 para los 19 pacientes restantes, mostrando una mejoría estadísticamente significativa que permaneció estable hasta la última evaluación de seguimiento.

Cirugía de rescate

Tres pacientes recibieron un segundo procedimiento de ECP de "rescate" debido a un mal funcionamiento social persistentemente elevado a pesar de una buena respuesta de las manifestaciones de tics al tratamiento con ECP y una calidad de vida persistentemente deficiente (tabla 4). Después de evaluaciones neuropsicológicas seriadas, se documentó una alta morbilidad conductual (ansiedad y obsesión) y se decidió la indicación de tratamiento con un segundo procedimiento de ECP bilateral con blanco en el BACI-NA. Todos estos pacientes documentaron una tendencia a la mejoría de su obsesión y la percepción general de la calidad de vida.

Tabla 3. Resultados a largo plazo en 19 pacientes luego de la ECP.

Escala	Base	Dos años	Último seguimiento
VAS, media ± DE	8,8 ± 1,5	6,0 ± 1,8	5,6 ± 1,8
BDI, media ± DE	28,9 ± 9,0	20,2 ± 6,5	18,3 ± 5,7
STAI, media ± DE	45,3 ± 13,3	29,2 ± 9,4	30,2 ± 11,7
YBOCS, media ± DE	21,3 ± 11,1	15,6 ± 8,4	16,7 ± 8,3
YGTSS, media ± DE	76,9 ± 15,1	36,7 ± 11,4	35,2 ± 10,7

Los resultados fueron estadísticamente significativos a un valor de $p < 0,05$ para todos los pacientes.

BDI, Inventario de Depresión de Beck; ECP, Estimulación Cerebral Profunda; DE, desviación estándar; STAI, Inventario de Ansiedad Rasgo-Estado; VAS, Escala Analógica Visual; YBOCS, Escala de Obsesiones y Compulsiones de Yale-Brown; YGTSS, Escala Global de Severidad de Tics de Yale.

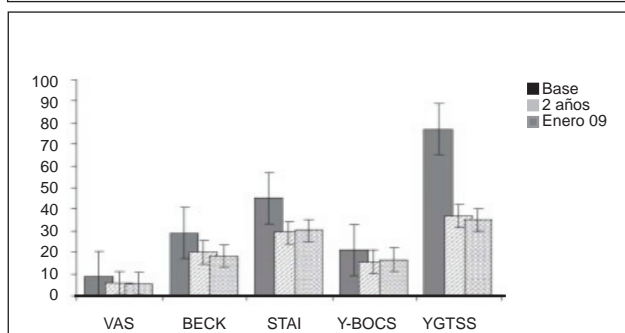


Gráfico 2. Se presentan modificaciones de dos años de los valores promedio de las escalas de evaluación, junto con los errores estándar. En el eje Y: valores de las diferentes escalas: STAI, Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo; VAS, Escala Analógica Visual; Y-BOCS, Escala de Obsesiones y Compulsiones de Yale-Brown; YGTSS, Escala Global de Severidad de Tic de Yale.

DISCUSIÓN

Teniendo en cuenta los resultados de nuestra experiencia en el tratamiento con ECP de los pacientes con STr, se puede afirmar que la ECP es una modalidad de tratamiento prometedora para esos pacientes en los que las modalidades de tratamiento tradicional no invasivas ya han sido excluidas. Sin embargo, la naturaleza compleja y siempre cambiante de las manifestaciones clínicas y el número exiguo de pacientes tratados con algunas consideraciones y advertencias necesarias y, considerando los pasos separados y diferentes del proceso de atención de estos pacientes, se decidió tratar los criterios de inclusión, blancos de la ECP y las evaluaciones de seguimiento, y el cumplimiento del paciente por separado.

Criterios para una indicación apropiada de ECP

Es mandatorio, en primer lugar, formular una definición concreta del "paciente con ST refractario". Uno de los temas más importantes se relaciona a la

Tabla 4. Información de las escalas de evaluación de pacientes sometidos a un segundo procedimiento de ECP con blanco bilateral en el BACI-NA.

	Paciente			
	2	11	20	AVG
Seguimiento entre ECP	34 m	23 m	16 m	
VAS inicial	10	10	10	10,00
VAS pre ECP 2	8	8,5	10	8,83
VAS (último seguimiento)	7	7,5	8,5	7,87
BDI inicial	15	42	24	27,00
BDI pre ECP 2	33	40	33	35,33
BDI (último seguimiento)	34	28	30	30,67
STAI inicial	51	65	44	53,33
STAI pre ECP 2	39	56	41	45,33
STAI (último seguimiento)	31	44	44	39,67
YBOCS inicial	23	34	38	31,67
YBOCS pre ECP 2	28	25	31	28,00
YBOCS (último seguimiento)	28	21	25	24,67
YGTSS basal	79	71	79	76,33
YGTSS pre DBS 2	55	61	78	64,67
YGYSS (least follow up)	44	36	54	44,67

BACI-NA, brazo anterior de la cápsula interna – núcleo accumbens; BDI, Inventario de Depresión de Beck; ECP, Estimulación Cerebral Profunda; STAI, Inventario de Ansiedad Rasgo-Estado; VAS, Escala Visual Analógica; YBOCS, Escala de Obsesiones y compulsiones de Yale-Brown.

disponibilidad de medicamentos, que difiere de un país a otro y resulta en la dificultad de seguir un protocolo internacional para una terapia farmacológica. Los especialistas en los diferentes campos de las neurociencias a menudo proponen diferentes indicaciones de tratamiento y esto es sustancialmente un resultado de la falta de experiencia personal y consecuentemente, lleva a una falta del centro dedicado a Tourette.

Por otro lado, se debe señalar también la sensibilidad limitada de la EGSTY y la grabación de video cuando se decide la indicación de la ECP como tratamiento (y la evaluación postquirúrgica). Una modificación del número de tics expresada por el paciente obviamente no está correlacionada con la severidad del deterioro en la integración social y la posibilidad de suprimir voluntariamente los tics o los diferentes grados de las diferentes comorbilidades per se no se tiene en cuenta por un enfoque cuantitativo para la evaluación de la severidad del ST.

La edad del paciente con ST candidato es otra característica importante a tener en cuenta cuando se considera la oportunidad de tratamiento con ECP. En una revisión de la Asociación de Síndrome de Tourette¹⁹ se informó, entre otras directrices para el tratamiento del ST con ECP, un mínimo de edad. En nuestra opinión, si por un lado la posibilidad del paciente con ST para

curarse espontáneamente al alcanzar la edad adulta debe ser tomada en cuenta, por otro lado la importancia de la adolescencia en el desarrollo de la personalidad y el funcionamiento social también debe ser considerada. Teniendo en cuenta esto, es innegable el impacto dramático de las manifestaciones del ST –y no en menor grado los efectos indeseables de la terapéutica farmacológica- en las relaciones escolares y sociales de estos pacientes.¹⁻⁶

Sobre la base de estas premisas, nuestra opción de criterios de inclusión quirúrgicos no incluye la edad del paciente, se comienza por una evaluación personal del paciente candidato sobre una base “caso por caso”.¹⁷ En nuestra serie, se presentaron dos pacientes con mielopatía cervical debida a una hernia de disco cervical. Uno de estos pacientes demostró una tetraparesia y fue tratado con microdissectomía cervical con artrodesis a nivel de C5-C6 seis meses después de la ECP. En su caso, la indicación de descompresión cervical y fusión ya había sido planteada por otros neurocirujanos que, a su vez, optaron por un manejo no invasivo de la tetraparesia en curso debido al temor de que los tics frecuentes podrían dar lugar a un fracaso de la fusión cervical. El SIB ha sido bien descrito previamente^{33,34} y en los casos como el descrito anteriormente debería indicarse, en nuestra opinión, en forma rápida el tratamiento con ECP cuando su gravedad podría acarrear un riesgo para la vida del paciente. Es el caso del último paciente tratado en nuestra serie en el que los tics eran escasos en frecuencia pero se caracterizaban por violentos golpes autoinfligidos en la tráquea, lo que ha llevado al paciente a la sala de urgencias dos veces por colapso traqueal.

Blanco de la ECP

Diversos blancos han sido informados en la Literatura Internacional para el tratamiento del ST con ECP o lesión. Nuestra hipótesis fue encontrar un “blanco común” para las manifestaciones de tics así como también para las comorbilidades. Nuestro blanco Talámico intralaminar difiere del reportado clásicamente por Vandewalle siendo desplazado 2 mm anteriormente con el fin de abarcar más al núcleo Ventralis Oralís en el área estimulada. Por lo tanto, el blanco en nuestra serie se denomina Vo/CM-Pf.

Los resultados generales de la ECP con blanco en el Vo/CM-Pf en las comorbilidades conductuales y el control de los tics son satisfactorios (20). No obstante, hemos tratado un paciente con manifestaciones de tics distónicos prevalentes con ECP en el Gpi motor. Además, hemos desarrollado un protocolo de “cirugía de rescate” con ECP en el BACI-NA para todos los casos en los que el deterioro social se debía principalmente a una comorbilidad conductual obsesivo-compulsiva

al no responder al blanco estimulado en el primer procedimiento de ECP.

A partir de los resultados alentadores reportados en la Literatura Internacional en ECP para las manifestaciones conductuales y el ST, consideramos ahora diferentes blancos para STr basándonos únicamente en las manifestaciones clínicas expresadas por el paciente. A su vez, la amplia gama de parámetros para ECP en las series quirúrgicas puede explicarse por la amplia gama de diferentes manifestaciones clínicas del ST, habiendo documentado correctamente el posicionamiento de los electrodos mediante controles postoperatorios.

Evaluación postoperatoria y tratamiento

A pesar de los numerosos informes en la Literatura Internacional en relación a series de tratamiento con ECP para pacientes con STr, se ha notado una relativa falta de información en el manejo posquirúrgico de estos pacientes. Los resultados de los procedimientos de ECP generalmente se evalúan sobre la base del recuento de tics y esto también es aplicado a la evaluación preoperatoria de los pacientes, mientras que se le da menos importancia a las comorbilidades conductuales.

¿Relacionadas con el Síndrome de Gilles de la Tourette? A partir de nuestra experiencia hemos decidido evaluar el "fenómeno tic" no sólo de manera cuantitativa (recuento y videograbación de los tics) sino también cualitativamente, esto es, considerando el impacto que un determinado tic tiene sobre el funcionamiento social del paciente y por lo tanto, en su percepción de su calidad de vida.

El Síndrome de Tourette no es sólo tics, ya que el tic no es un hallazgo patognomónico. Para que el funcionamiento social del paciente pueda ser evaluado, se le administró al paciente una escala de 10 puntos. El grado de discomfort social informado por el paciente fue referido al preoperatorio como "grado de discomfort" para obtener un grado neto de satisfacción. Nos pareció que el sentimiento personal de mejoría en el funcionamiento social podría considerarse un juicio aproximado en el éxito del tratamiento de ECP para tratar las características sociales de estos pacientes. Se obtuvo un registro anamnéstico detallado de los pacientes en cada evaluación de seguimiento para determinar la fiabilidad del puntaje VAS informado por el paciente.

En nuestra serie, 14 pacientes están actualmente libres de tratamiento, mientras que todos los pacientes han tenido una reducción en la dosis farmacológica. En los casos de ECP temprana, todos los fármacos han sido retirados inmediatamente posterior a la ECP a fin de evaluar mejor los efectos de la ECP, mientras, para estos últimos casos, se llevó a cabo una reducción gradual en la dosis en base a las modificaciones en el

cuadro clínico posteriores al tratamiento quirúrgico, en algunos casos, con la ayuda de tratamientos complementarios tales como la infiltración de toxina botulínica para el manejo de los tics fónicos (en cuatro casos). En nuestra experiencia, la desregulación de los parámetros de estimulación es menos frecuente que en otros trastornos neurológicos del movimiento tratados con ECP como la enfermedad de Parkinson y la distonía. A pesar de los controles postoperatorios que documentan una precisión comparable en el posicionamiento de los electrodos entre los pacientes, actualmente estas características no se han puesto en correlación con la variabilidad entre los pacientes en la desregulación de los parámetros de estimulación y, en nuestra opinión, esta característica tiene que relacionarse a las grandes variaciones entre los pacientes así como la variabilidad en el cuadro clínico del mismo paciente.

En nuestra experiencia, se observó una incidencia algo mayor de las llamadas "otras complicaciones" (19,4%) en comparación con nuestra experiencia con ECP en otros trastornos (principalmente enfermedad de Parkinson, distonía, temblor esencial o secundario). Particularmente, se consideró necesaria la revisión quirúrgica de diástasis de la herida en tres pacientes. Esto se debió principalmente a la compulsión autoinformada mediante la acción repetitiva de manipularse la herida y, en relación a este hecho, puede interpretarse que el ST se caracteriza por un fuerte componente somatosensorial y la sensación táctil asociada con la herida y la sutura en los pacientes que ya están predispuestos a desarrollar conductas obsesivo-compulsivas podría inducir una exploración repetida de la zona operada con riesgo de infección.

Cumplimiento por parte de los pacientes

A partir de nuestra observación total con respecto a la adherencia del paciente a las recomendaciones de seguimiento, viene la suposición de que no se puede sobreestimar una evaluación completa del cumplimiento del paciente. El buen cumplimiento por parte del paciente tiene que ser considerado un criterio fundamental para la inclusión a la cirugía así como para un buen resultado terapéutico. En pacientes afectados por tal compleja enfermedad como el ST, esto tiene que ser considerado crítico. Tres pacientes de los 36 tratados solicitaron que se le desactive (o que se le extraiga) el generador de pulso, insatisfechos con los resultados, de todos modos, indiscutibles en términos de reducción del número de tics y de dosis de fármacos. Se documentó un mal cumplimiento por parte de los cuidadores en dos de esos tres pacientes (n° 6 y n° 15). En estos casos, hemos observado una fuerte interferencia de los miembros de la familia, quienes se presentaron decepcionados por una mejoría en el cuadro clínico que ellos consideraron insuficiente.

Este fue principalmente el caso del paciente n° 6. A pesar de que inicialmente se mostró satisfecha por la mejoría de su cuadro clínico luego de la ECP del Vo/CM-Pf, ella eventualmente solicitaba que se le desactive el generador de pulso bajo la presión de su madre, quien demostró un prejuicio manifiesto hacia la ECP. Nuestro error fue probablemente haber subestimado el entorno familiar hostil en el que el paciente iba a ser seguido y que, con el tiempo, influyó en su opinión sobre los resultados del procedimiento de ECP. El paciente sigue siendo objeto de seguimiento por nuestra clínica, con tratamiento conservador farmacológico y conductual y aunque ella se adhiere totalmente a las prescripciones, a pesar de los efectos adversos secundarios de los fármacos, continúa negándose a que se active su generador de pulso.

El otro paciente (n° 15) sufría de una severa SIB y presentaba un deterioro social completo, relacionándose únicamente con su familia. Se documentó una mejoría inicial de su cuadro clínico luego de la ECP en el Vo/CM-Pf. Sin embargo, sus parámetros de estimulación necesitaron ser regulados después de un empeoramiento del cuadro clínico que ocurre dos meses después, pero su madre solicitó que se le desactive el estimulador, expresando que la ECP no estaba funcionando para el cuadro clínico severo de su hijo. Hubo otro paciente que requirió no sólo que se le desactive el generador de pulso, sino también una remoción completa del sistema de ECP: n° 14. En este caso, no hemos registrado ninguna interferencia de los cuidadores. El paciente se presentaba insatisfecho debido a que todavía no podía encontrar una novia y su vida social no estaba mejorando a pesar de la importante reducción en las manifestaciones de tics y comorbilidades.

Nuestra interpretación y lección aprendida en este caso es que la atención se debe enfocar en evitar excesivas expectativas poco realistas en los pacientes, quienes a veces tienen a considerar la ECP per se una cura completa para todas las manifestaciones de un cuadro clínico de ST severo. Actualmente nos aseguramos que los candidatos a ECP para STr entiendan este procedimiento quirúrgico como el primer paso de un camino complejo.

CONCLUSIONES

La ECP para el ST ha demostrado ser una modalidad de tratamiento exitosa para el STr en la que la mejoría del cuadro clínico se demuestra en los casos en que las terapias convencionales han fallado. En cualquier caso, lo cierto es que solamente se pueden alcanzar resultados significativamente positivos en un entorno multidisciplinario donde los pacientes son seguidos por cirujanos experimentados, neurólogos y psicólogos.

Agradecimientos

Nos gustaría reconocer a la Sra. Olga Lee Rachello por la traducción al Inglés y revisión.

Declaraciones de autoría

Todos los autores han contribuido a la preparación de este manuscrito. El Dr. Dassi y el Prof. Porta han diseñado el estudio. El Dr. Servello diseñó el protocolo de implante. Todos los autores han aprobado el manuscrito final. Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

COMENTARIO

Este artículo de Servello et al. representa la serie más grande reportada de pacientes con Síndrome de Tourette (ST) tratados con estimulación cerebral profunda. Como era de esperarse en esta población de pacientes tan compleja, los resultados no fueron universalmente excelentes. La mejoría promedio fue del 47% en la Escala Global de Severidad de Tics de Yale, la cual fue estadísticamente significativa. Sin embargo, los tics son sólo un aspecto del ST. Para examinar el impacto global del tratamiento, los autores utilizaron una escala VAS de discapacidad, que representa una medición en cada paciente de la percepción de los beneficios. La reducción del 31% apenas cae dentro del rango de significancia clínica. Sin embargo, hubo claramente pacientes individuales que se beneficiaron enormemente. El reporte de complicaciones es algo confusa. La división arbitraria de las complicaciones en "intracraneales vs menores" en una parte del artículo e "intracraneales vs otras" en otra parte, parece artificial. Los autores afirman que "las imágenes de RMI postoperatorias... han documentado un correcto posicionamiento de los electrodos definitivos en todos los pacientes", sin embargo en un paciente los electrodos requirieron un reposicionamiento, lo cual implica que previamente, el blanco no fue el correcto. La tasa de infección parece ser del 13.9%, si se incluyen los dos casos de "diástasis de la herida". Esta es una tasa de infección muy alta, la que los autores explican que se debió a la tendencia de los pacientes a tocarse las heridas de manera obsesiva.

Los criterios para la colocación de los electrodos en la región del brazo anterior de la cápsula interna/ núcleo accumbens (BACI-NA) no están bien definidos. Se ha expresado que los pacientes tienen "ansiedad y obsesión". Se supone que el comité de ética de la institución de los investigadores ha revisado estos casos y aprobado el riesgo adicional en base a un beneficio justificado. Parece que todos estos pacientes recibieron beneficios adicionales a partir de la colocación de dos electrodos más, pero los

autores no elaboran sobre qué aspectos de la enfermedad se han mejorado a partir de ese blanco. Los autores aluden a los factores psicológicos complejos involucrados en el Síndrome de Tourette, incluyendo potencialmente un “entorno familiar hostil”. Obviamente, un enfoque puramente mecanicista como la ECP podrá muy pocas posibilidades de proporcionar una cura completa para muchos de estos pacientes. Un abordaje por un equipo comprensivo es esencial en el manejo del ST refractario, involucrando a psiquiatras, psicólogos y neurólogos como los tratantes de primera línea, con el neurocirujano que juega un papel muy pequeño en el manejo global. No estoy de acuerdo con los autores en que “la ECP... es el primer paso en un camino complejo”. Aunque los datos aquí expuestos son alentadores, la ECP tiene todavía un largo camino por recorrer antes de ser considerada una terapia inicial para el ST.

Jaimie M. Henderson, M.D.

Profesor Asociado de Neurocirugía y,

Por Cortesía, de Neurología y Neurociencias

Experto Académico de la Facultad Robert and Ruth Hallperin Director, Neurocirugía Funcional y Estereotaxia Co-Director, Laboratorio de aplicación experimental de prótesis neurales. Universidad de Stanford, Escuela de Medicina Stanford, CA, EE.UU.

BIBLIOGRAFÍA

- Robertson MM. Tourette syndrome. *Psychiatry* 2005;4:92-98.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Text revised (DSM-IV-TR), Washington, DC: APA, 2000.
- World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems: ICD-10, 10th revision. Geneva: World Health Organization, 1992.
- Leckman JF, Bloch MH, Scahill L, King RA. Tourette syndrome: the self under siege. *J Child Neurol* 2006;21:642-9. Review.
- Robertson MM. Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. Invited Review. *Brain* 2000;123:425-462.
- Robertson MM. Heterogeneous psychopathology of Tourette syndrome. (Chapter 33) En: Bedard M-A, Agid Y, Chouinard S, Fahn S, Korczyń AD, Lesperance P, eds. Mental and behavioral dysfunction in movement disorders. Totowa, NJ: Humana Press, 2003:443-66.
- Himle MB, Woods DW, Piacentini JC, Walkup JT. Brief review of habit reversal training for Tourette syndrome. *J Child Neurol* 2006;21:719-25. Review.
- Jankovic J. Tourette syndrome. *N Engl J Med* 2001;345:1184-92.
- Como PG. Neuropsychological function in Tourette syndrome. *Adv Neurol* 2001;85:103-11.
- Vandewalle V, Van der Linden C, Groenewegen HJ, Caemaert J. Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus. *Lancet* 1999; 353:724.
- Van der Linden C. Poster session VII. *Mov Disord* 2002;17 (Suppl. 5): S1-S386.
- Visser-Vandewalle V, Temel Y, Boon P, Vreeling F, Colle H, Hoogland G et al. Chronic bilateral thalamic stimulation: a new therapeutic approach in intractable Tourette syndrome. Report of three cases. *J Neurosurg* 2003;99:1094-100. Review.
- Flaherty AW, Williams ZM, Amirnovin R, Kasper E, Rauch SL, Cosgrove GR et al. Deep brain stimulation of the anterior internal capsule for the treatment of Tourette syndrome: technical case report. *Neurosurgery* 2005;57 (Suppl.):E403, discussion E403.
- Diederich NJ, Kalteis K, Stamenkovic M, Pieri V, Alesch F. Efficient internal pallidal stimulation in Gilles de la Tourette syndrome: a case report. *Mov Disord* 2005;20:1496-99.
- Houeto JL, Karachi C, Mallet L, Pillon B, Yelnik J, Mesnage V et al. Tourette's syndrome and deep brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:992-5.
- Ackermans L, Temel Y, van der Linden C, Bruggeman R, Kleijer M, Cath D et al. Deep brain stimulation in Tourette's syndrome: two targets? *Mov Disord* 2006;21:709-713.
- Shahed J, Poysky J, Kenney C, Simpson R, Jankovic J. GPi deep brain stimulation for Tourette syndrome improves tics and psychiatric comorbidities. *Neurology* 2007;68:159-60.
- 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;107:1004-1014.
- Mink JW, Walkup J, Frey KA, Whitney CM, Schoenberg MR, Ogrocki PJ, et al. Patient selection and assessment recommendations for deep brain stimulation in Tourette syndrome. *Mov Disord* 2006;21:1831-8.
- Porta M, Servello D, Sassi M, Brambilla A. Advances in Gilles de la Tourette syndrome: preliminary results in a cohort of 10 patients treated with DBS. En: van Hilten B, Nuttin B, eds. Proceedings of the medtronic forum for neuroscience and neuro-technology 2005. Part III. Berlin: Springer, 2005:75-80.
- De Boer AG, Van Lanschot JJ, Stalmeier PF, van Sandick JW, Hulscher JB, de Haes JC, et al. Is a single-item visual analogic scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Qual Life Res* 2004;13:311-20.
- Beck AT, Rush AI, Shaw BF, Emery G. *Terapia cognitiva della depressione*. Torino, Italy: Boringhieri, 1987.
- Bertolotti G, Michelin P, Sanavio E, Simonetti G, Vidotto G, Zotti AM. CBA 2.0 cognitive behavioural assessment. 4th ed. Firenze: Organizzazioni Speciali, 1987.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA. The yale-brown obsessive compulsive scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1006-11.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA. The yale-brown obsessive compulsive scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1012-16.
- Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of severity. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28:566-73.
- Brito GN. A neurobiological model for Tourette syndrome centered on the nucleus accumbens. *Med Hypotheses* 1997;49:133-42.
- Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A et al. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive and anxiety disorders. *J Chem Neuroanat* 2003;26:293-299. Review.
- Schaltenbrand G, Wahren W. *Atlas for stereotaxy of the human brain*. Stuttgart: Georg Thieme Publisher, 1977.
- Servello D, Porta M, Sassi M, Brambilla A, Robertson MM. Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:136-42. Epub 2007 September 10.
- Servello D, Sassi M, Brambilla A et al. De novo and rescue DBS leads for refractory Tourette syndrome patients with severe comorbid OCD: a multiple case report. *J Neurol* 2009;256:1533-9 (Epub May 13, 2009).
- Porta M, Maggioni GR, Ottaviani F, Schindler A. Treatment of phonic tics in patients with Tourette's syndrome using botulinum toxin type A. *Neurol Sci* 2003;24:420-3.
- Freeman RD. Tourette syndrome International Database Consortium. Tic disorders and ADHD: answers from a world-wide clinical dataset on Tourette syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16 (Suppl. 1):15-23. Erratum in: *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007 Dec;16(8):536.
- Cheung MY, Shahed J, Jankovic J. Malignant Tourette syndrome. *Mov Disord* 2007;22:1743-50. Review. Neuromodulation Proof