

ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA NA SÍNDROME DE TOURETTE

DEEP BRAIN STIMULATION IN TOURETTE SYNDROME

Resumo

A síndrome de Tourette pode ser branda e nunca ser diagnosticada, e pode ser grave e refratária, necessitando de intervenção cirúrgica, situação que ocorre em uma minoria dos casos. Este artigo busca revisar a literatura sobre estimulação cerebral profunda nos casos refratários da síndrome de Tourette.

Palavras-chave: Tourette, estimulação cerebral profunda, tratamento, psicocirurgia.

Abstract

Tourette syndrome may be mild and never come to medical attention, or severe and refractory, requiring surgical treatment, a situation that occurs in only a small number of cases. This study reviews the medical literature on deep brain stimulation for refractory cases of Tourette syndrome.

Keywords: Tourette, deep brain stimulation, management, psychosurgery.

INTRODUÇÃO

Surpreende a quantidade de pessoas com síndrome de Tourette (ST) que expressam desejo de se submeter a cirurgia para aliviar os tiques. O termo cirurgia abarca diversos procedimentos, mas quando os leigos se referem à cirurgia dos tiques, em geral estão se referindo à estimulação cerebral profunda (ECP). Alguns relatos têm aparecido na mídia, em particular o caso de um esportista que fez a cirurgia e relata estar muito bem. Por um lado, é auspicioso que haja uma solução para casos graves de ST que não melhoram com os medicamentos. Por outro lado, deve-se levar em conta que um procedimento cirúrgico não é simples

nem miraculoso. Até 2009, 39 casos operados haviam sido relatados na literatura científica, 18 deles na Itália. Vale salientar que os casos publicados em geral são operados em centros de referência, ao passo que, provavelmente, a maioria dos casos no mundo inteiro deva ser operada em centros particulares, sem o conhecimento da comunidade científica. Em 2011, o número de casos publicados chegava a 63, sendo que em 59 deles houve benefício moderado ou grande. Em 2012, uma revisão da literatura¹ identificou 99 casos operados, mostrando que, a cada ano, o número de casos operados praticamente dobra. No entanto, esse número ainda é insignificante quando comparado com o número de casos operados para distonia ou Parkinson.

A ECP tem sido usada para o tratamento de tremores e distonia em adultos desde 1997. Mais de 50 mil pacientes foram tratados, de modo que o procedimento é agora padrão para os casos de tremor, Parkinson e distonias resistentes ao tratamento farmacológico. A ECP nas distonias tem sido usada tanto em adultos como em crianças, embora neste último grupo a experiência seja mais limitada.

Pensando na importância do tema e na indisponibilidade de artigos em português, revisamos a literatura científica sobre a ECP em ST, com enfoque em aspectos psiquiátricos. Para detalhes tecnológicos, recomendamos a leitura da excelente revisão de Saleh et al.²

A ECP pode ser uma solução para muitas pessoas, mas devemos alertar aqui que ela ainda é considerada experimental, já que a experiência com o tratamento é relativamente pequena até o momento. As opções de posicionamento de eletrodos são variadas, e ainda não se sabe qual a melhor para cada caso. Muitas pesquisas



Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP. Supervisora do Ambulatório de Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo da Unidade de Psiquiatria da Infância e Adolescência (UPIA) da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP.

ainda são necessárias para determinar o melhor ponto de estimulação, a frequência mais adequada, se os eletrodos devem ser unilaterais ou bilaterais, etc. Finalmente, nem todos os pacientes operados ficam livres de medicamentos. Ou seja, não se trata de uma solução milagrosa ou definitiva.

REVISÃO DA LITERATURA

A pesquisa foi realizada na base de dados PubMed, considerando artigos publicados no período de 1951 a julho de 2013, utilizando os termos Tourette syndrome e deep brain stimulation. Encontramos um total de 100 artigos, sendo que apenas uma minoria relatava casos de ST operados com ECP; muitos artigos eram revisões de literatura. O artigo mais antigo obtido na pesquisa datava de 2004, portanto temos apenas 10 anos de literatura sobre o assunto, a maioria relatos de casos. O tema é, pois, novo e pouco conhecido, daí porque a ECP para ST é considerada experimental.

Os primeiros relatos de cirurgias cerebrais para ST datam de 1955, com vários alvos, como o lobo frontal (lobotomia pré-frontal e leucotomia bimedial frontal), sistema límbico (leucotomia límbica e cingulotomia anterior), tálamo e cerebelo³. Os resultados foram insatisfatórios, e muitas vezes permaneceram sequelas, como distonias ou hemiplegia. De 1960 a 2003, foram descritos 65 casos (21 relatos de casos e três relatos em livros) de cirurgias ablativas para ST intratável.

Em 1999, começou-se a usar a ECP em ST. Os alvos testados até o momento foram núcleo talâmico centromediano e substância periventricular, globo pálido interno posteroventral, globo pálido interno ventromedial, globo pálido externo, braço anterior da cápsula interna e núcleo accumbens. Um único estudo avaliou a estimulação do núcleo subtalâmico.

Estimulação exclusivamente talâmica

Doze estudos relataram estimulação exclusiva do tálamo. De 1999 a 2004, houve três casos holandeses com lesão talâmica bilateral, com resultados satisfatórios⁴. Em 2007, Bajwa et al.⁵ relataram um caso nos EUA com boa resposta à estimulação da parte medial do tálamo – núcleo centromediano, substância periventricular e núcleo ventro-oral interno. Maciunas et al.⁶, também nos EUA, relataram grande melhora em três de cinco casos com estimulação talâmica bilateral. Posteriormente, na Itália, mais 18 casos

estimulados nesse mesmo ponto foram publicados por Servello et al., com boa resposta⁷. No Japão, três casos tratados com ECP bilateral do complexo centromediano parafascicular (CM-Pf) do tálamo ventral foram relatados com sucesso⁸. Lee et al.⁹, na China, também relataram um caso com sucesso. Três outros casos norte-americanos tratados com a mesma técnica foram relatados por Savica et al.¹⁰, com redução de 70% dos tiques. Mais oito casos foram relatados por Idris et al. (um caso)¹¹, Ackermans et al. (seis casos)¹² e Rzesnitzec et al. (um caso)¹³. Finalmente, um caso recebeu estimulação do núcleo talâmico dorsomedial e lamela medial¹⁴.

Os estudos acima totalizam 43 pacientes adultos operados (37 homens), que tinham em média 22 anos de evolução da doença e 31 anos de idade². A média de melhora dos tiques foi de 58%, de acordo com a escala Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS).

A maioria dos estudos relata procedimentos feitos bilateralmente. Kuhn et al.¹⁵ relataram os efeitos da estimulação talâmica unilateral, mais especificamente no complexo dos núcleos intraoral anterior, posterior e interno (núcleos ventral anterior e ventrolateral, de acordo com a classificação de Ilinsky & Kultas-Ilinsky¹⁶). Um dos casos foi operado do lado direito, o outro do lado esquerdo. Os dois pacientes tiveram uma grande melhora, de 100% no primeiro caso e de 100% nos tiques vocais e 75% nos tiques motores no segundo caso. Ambos tiveram como efeito colateral um déficit na fluência verbal. Os autores alegam que a estimulação unilateral pode produzir efeitos bilaterais.

Estimulação exclusiva do globo pálido

Cinco estudos relataram estimulação do globo pálido interno. Em 2005, Diederich et al.¹⁷ relataram um caso em que houve 70% de redução dos tiques. Shahed et al.¹⁸, nos EUA, também relataram um caso de sucesso em um adolescente de 16 anos, com 84% de melhora nos tiques e 69% de melhora nos sintomas obsessivo-compulsivos (SOC). Dehning et al.¹⁹ relataram um caso com excelente resposta. Outro caso, de um rapaz com ST e retardo mental, também foi relatado por Dueck et al.²⁰.

Martínez-Fernández et al.²¹ relataram ter operado cinco pacientes. Dois pacientes foram estimulados na região posteroventral, dois outros na região anteromedial, e o último na região posterolateral, mas neste último caso os eletrodos

foram depois realocados para a região anteromedial. A resposta dos tiques foi modesta, com 54 e 37% de melhora, respectivamente, para os dois grupos. Cannon et al.²², na Austrália, operaram 11 casos com estimulação da parte interna do globo pálido anteromedial bilateral. A melhora média foi de 50%. Somente dois pacientes precisaram continuar a tomar medicamentos. Apenas um paciente não tolerou a cirurgia e descontinuou o tratamento. Efeitos colaterais foram relatados em cinco casos: problema no funcionamento do aparelho em três casos e extrema ansiedade em dois casos.

Apenas dois estudos relataram estimulação do globo pálido externo. O primeiro, brasileiro, de 2007²³, relatou estimulação em um caso que apresentou redução de 81% dos tiques 2 anos após a cirurgia (bilateral). O outro, de Piedimonte et al.²⁴, na Argentina, relatou um caso de sucesso na resposta da estimulação do globo pálido externo, mas que apresentou recaída após o esgotamento das baterias do marcapasso. Um último estudo não citou a localização utilizada do globo pálido²⁵.

Os estudos acima totalizam 13 pacientes operados, dos quais 10 eram do sexo masculino (um dos estudos não informou o sexo do paciente). A média de idade dos pacientes foi de 30 anos, e a de duração da doença, 23 anos. A melhora dos tiques foi, em média, de 55% de acordo com a YGTSS.

Estimulação da cápsula interna/núcleo accumbens

Três estudos relataram estimulação simultânea da cápsula interna e do núcleo accumbens²⁶⁻²⁸; Kuhn et al.²⁶ relataram um caso com melhora de 41% nos tiques (YGTSS); Neuner et al.²⁷ relataram um caso com melhora de 44% nos tiques; e Burdick et al.²⁸ relataram um caso de piora nos tiques de acordo com a YGTSS, além de falta de resposta do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) em um caso com TOC grave e ST leve.

Flaherty et al.²⁹ relataram um caso submetido a ECP do braço anterior da cápsula interna bilateral, em que houve melhora de 25% nos tiques. No entanto, essa paciente permaneceu com tiques de cabeça, e os eletrodos mudaram de posição, tendo ela sido operada novamente com os eletrodos colocados no núcleo centromediano do tálamo; a reoperação resultou em melhor resposta, de 32%³⁰. Além da melhora nos tiques, o procedimento anterior levou a alterações de humor e de controle dos impulsos, o que não

ocorreu no segundo procedimento. Zabek et al.³¹ relataram melhora de 82% nos tiques em um caso tratado com estimulação do núcleo accumbens direito.

Concluindo, os estudos de ECP nessa região são escassos e inconsistentes, e os que descrevem efeitos positivos têm resultados muito pouco expressivos, sugerindo que a estimulação nessa região não é tão eficaz quanto a estimulação talâmica.

Estimulação múltipla: talâmica e/ou do globo pálido e/ou do núcleo accumbens e cápsula interna

Houeto et al.³² relataram um caso tratado com ECP bilateral de alta frequência no CM-Pf do tálamo, ou na parte interna do globo pálido (GPI), ou ambos. A estimulação de quaisquer pontos melhorou os tiques em 70%, além de reduzir coprolalia e comportamentos automutilatórios.

Ackermans et al.³³ relataram dois casos de ECP em ST refratário: um com estimulação talâmica bilateral (eletrodos implantados na parte medial do tálamo – núcleo centromediano, substância periventricular e núcleo ventro-oral interno); o outro com estimulação do pálido bilateral (eletrodos implantados na parte posteroventral do globo pálido interno). Os dois casos apresentaram excelente redução de tiques, com 85 e 92%, respectivamente.

Welter et al.³⁴ compararam a estimulação do CM-Pf bilateral do tálamo e da porção ventromedial do globo pálido em três pacientes, em momentos diferentes e com estimulação placebo. Os autores encontraram boa resposta com os dois procedimentos, de 65, 96 e 74% com estimulação do globo pálido, e 64, 30 e 40% com a estimulação talâmica. Quando a estimulação foi simultânea, a redução dos tiques foi semelhante (60, 43 e 76%), mas foi pior com a estimulação placebo.

Como já relatado, Shields et al.³⁰ relataram o reposicionamento dos eletrodos em uma paciente que já havia perdido a visão em um dos olhos devido a seus tiques e que respondera apenas parcialmente à ECP do braço anterior da cápsula interna bilateral. Com os violentos tiques de pescoço, os eletrodos foram danificados e trocados, optando-se por posicioná-los nos núcleos talâmicos centromedianos, desta vez com melhor resposta.

Servello et al.³⁵ reavaliaram os pacientes que haviam operado anteriormente⁷ e submeteram aqueles que não haviam melhorado dos SOC com a estimulação do núcleo



Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP. Supervisora do Ambulatório de Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo da Unidade de Psiquiatria da Infância e Adolescência (UPIA) da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP.

centromediano parafascicular-ventral-oral a dois novos procedimentos de ECP: braço anterior da cápsula interna mais núcleo centromediano parafascicular-ventral-oral, ou somente cápsula interna. Os dois casos reoperados tiveram leve melhora dos sintomas obsessivos.

Finalmente, Martínez-Torres et al.³⁶ publicaram um caso de melhora dos tiques em um paciente com 39 anos de idade que tinha Parkinson e tiques. Houve melhora dos tiques com estimulação do núcleo subtalâmico, que havia sido usada para tratar a doença de Parkinson.

Estudos de seguimento

Dois anos depois do procedimento talâmico relatado por Servello et al.⁷, Porta et al.³⁷ publicaram os dados evolutivos de 15 dos 18 pacientes operados. A maioria, além de continuar com melhora dos tiques, havia também melhorado dos SOC, de ansiedade e de depressão. Novamente em 2010, Servello et al.³⁸ relataram a evolução de 36 pacientes operados a partir de 2004, submetidos a 79 procedimentos (mais de um procedimento por paciente, dependendo da sintomatologia), dos quais 67 foram realizados na área talâmica intralaminar/ventral oral, dois no globo pálido posterior e 10 no núcleo accumbens. Não está claro, mas deduz-se que esses 36 pacientes incluem os 18 inicialmente operados. Seis dos procedimentos realizados no núcleo accumbens foram devido à persistência de sintomas comportamentais (embora os tiques tivessem melhorado) após procedimentos anteriores (dois talâmicos e um no globo pálido interno). Dois pacientes exigiram a retirada dos eletrodos e foram excluídos do acompanhamento de longo prazo. Todos os outros pacientes relataram melhora nas escalas de avaliação de tiques, sintomas obsessivos, depressão e integração social. Um relato de Porta et al.³⁹ descreve a evolução de 5 a 6 anos após o procedimento dos 18 pacientes inicialmente operados e relatados em Servello et al.⁷. Os pacientes permaneceram com redução da gravidade dos tiques (52%) e com melhora significativa dos sintomas obsessivos. Em geral, os pacientes requereram menos medicação para tiques.

Em 2010, Ackermans et al.⁴⁰ publicaram a evolução de dois dos três pacientes operados e relatados por Visser-Vanderwalle et al.⁴, após 6 e 10 anos de pós-operatório. Um dos casos manteve a melhora de 90% nos tiques. O segundo caso teve um leve decréscimo da melhora (de 92 para 78%) e desenvolveu um problema de aprendizado e fluência da

fala, além de ter ficado mais agressivo e com problemas de adaptação social.

Efeitos colaterais/complicações da cirurgia

As reações adversas podem ocorrer no período pós-operatório imediato ou mais tardiamente. Muitos artigos não comentam sobre a presença ou ausência de complicações ou efeitos colaterais, e alguns são explícitos em dizer que não os houve^{4,5,14,15,19,20,29,31,41}. No período pós-operatório, foram descritos hematoma ao redor do eletrodo¹⁷, humor depressivo, náusea, fadiga, ansiedade^{17,19-21}, visão borrada e sensação de vertigem transitórias^{7,8}. Flaherty et al.²⁹ relataram apatia, depressão e hipomania. Ackermans et al.³³ relataram baixa energia e baixa libido, que persistia por 1 ano após a cirurgia.

Efeitos colaterais tardios também foram relatados, como bradicinesia na pronação e supinação das extremidades esquerdas, causada por hemorragia no lado cerebral direito¹⁷. Foram relatados também redução da libido, deterioração do humor^{4,5}, desconforto abdominal e desvio do olhar para cima⁷.

Ackermans et al.¹² relataram que, em avaliação cognitiva realizada 1 ano após a cirurgia (estimulação do núcleo centromedial, substância periventricular e núcleo ventro-oral), os pacientes apresentavam alteração na atenção seletiva e na inibição de resposta medida por teste neuropsicológico. Outros eventos adversos sérios incluíram hemorragia ventral na ponta do eletrodo, infecção no local de implante do gerador de pulso, distúrbio visual subjetivo e redução de energia em todos os pacientes. Essa redução de energia pode ser em parte responsável pela obesidade frequentemente reportada em pacientes submetidos a esse procedimento para várias indicações.

Complicações infecciosas parecem ser mais frequentes em pacientes com ST do que em outros transtornos do movimento, de acordo com uma revisão feita por Servello et al.⁴² na qual foram revisados 272 pacientes, sendo 39 com ST operados com ECP. Infecção do estimulador que obrigou sua retirada também foi relatada por Gallagher et al.²⁵.

Kuhn et al.¹⁵ relataram um episódio maníaco como efeito colateral de estimulação da cápsula interna e núcleo accumbens. Goethals et al.⁴³ relataram um caso de dissociação durante estimulação talâmica direita. Idris et al.¹¹ relataram um caso de hematomas intracerebrais após ECP

ARTIGO DE REVISÃO

ANA G. HOUNIE

REVISÃO

em um paciente com ST que possuía uma discrasia sanguínea (distúrbio do fator XIIIa).

Maciunas et al.⁶ também relataram grande melhora em três de cinco casos tratados com estimulação talâmica bilateral. Embora esse alvo tenha sido relatado com sucesso, houve retorno dos tiques e psicose aguda; outro estudo relatou paralisia do olhar vertical devido a hemorragia após o procedimento⁴⁴. Ainda outro caso relatou hipertonia de membro inferior, posteriormente opistótono, confusão mental e mutismo, seguidos de óbito⁴⁵. Finalmente, há um relato de episódio semelhante a mania após ECP de núcleo accumbens e cápsula interna em um paciente com ST⁴⁶.

CONCLUSÃO

A ECP tem sido exitosa na melhora dos tiques, com uma taxa média de redução de 60%. No entanto, alguns estudos relatam inconsistência entre a opinião dos médicos e a dos pacientes. Existem vários relatos de sequelas, complicações infecciosas e, em alguns casos, desistência do procedimento, com a retirada dos eletrodos. A maioria dos relatos é de casos ou séries de casos. Faltam estudos com maiores amostras, duplo-cegos, aleatorizados e com longos períodos de seguimento. A maioria dos pacientes continua necessitando de medicamentos após o procedimento. Ainda não há consenso sobre a escolha de pacientes ideais para cada tipo de procedimento, ou sobre o alvo a ser estimulado dependendo do tipo de sintoma apresentado. O sucesso do procedimento depende da experiência de uma equipe multidisciplinar, que inclui neurocirurgião, psiquiatra e psicólogo.

Por outro lado, a ST é uma condição complexa e com muitas comorbidades, como transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (THDA), TOC, comportamentos automutilatórios, depressão e ansiedade. Embora a ECP pareça promissora, estamos ainda no início do seu conhecimento na ST, e mais estudos são necessários. Os critérios de inclusão, ou seja, quando devemos considerar um paciente refratário ao tratamento medicamentoso como candidato à ECP, também precisam ainda ser bem estabelecidos, para que não se operem pacientes sem necessidade.

A cirurgia ainda é considerada experimental e não é oferecida pelo Sistema Único de Saúde (SUS). No Brasil, há clínicas particulares que a oferecem, mas na ausência de protocolos claros de indicação cirúrgica e dada a ausência de relatos formais (em publicações científicas), não sabemos

quais procedimentos estão sendo feitos, nem qual grau de resposta está sendo obtido. Assim, no Brasil, os pacientes carecem de informação segura sobre o procedimento, suas taxas de sucesso e prognóstico.

Correspondência:

Ana G Hounie
Rua Itapicuru 369, cj 1505, Perdizes
CEP 05006-000 - São Paulo, SP
E-mail: ana.hounie@gmail.com

Fontes de financiamento e conflitos de interesse inexistentes.

Referências

1. Piedad JC, Rickards HE, Cavanna AE. What patients with Gilles de la Tourette syndrome should be treated with deep brain stimulation and what is the best target? *Neurosurgery*. 2012;71:173-92.
2. Saleh C, Gonzalez V, Cif L, Coubes P. Deep brain stimulation of the globus pallidus internus and Gilles de la Tourette syndrome: Toward multiple networks modulation. *Surg Neurol Int*. 2012;3:S127-42.
3. Temel Y, Visser-Vandewalle V. Surgery in Tourette syndrome. *Mov Disord*. 2004;19:3-14.
4. 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.
5. Bajwa RJ, de Lotbinière AJ, King RA, Jabbari B, Quatrano S, Kunze K, et al. Deep brain stimulation in Tourette's syndrome. *Mov Disord*. 2007;22:1346-50.
6. Maciunas RJ, Maddux BN, Riley DE, Whitney CM, Schoenberg MR, Ogrocki PJ, et al. Prospective randomized double-blind trial of bilateral thalamic deep brain stimulation in adults with Tourette syndrome. *J Neurosurg*. 2007;107:1004-14.
7. 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.
8. Kaido T, Otsuki T, Kaneko Y, Takahashi A, Omori M, Okamoto T. Deep brain stimulation for Tourette syndrome: a prospective pilot study in Japan. *Neuromodulation*. 2011;14:123-8.



Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP. Supervisora do Ambulatório de Transtornos do Espectro Obsessivo-Compulsivo da Unidade de Psiquiatria da Infância e Adolescência (UPIA) da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP.

- ⁹. Lee MW, Au-Yeung MM, Hung KN, Wong CK. Deep brain stimulation in a Chinese Tourette's syndrome patient. *Hong Kong Med J*. 2011;17:147-50.
- ¹⁰. Savica R, Stead M, Mack KJ, Lee KH, Klassen BT. Deep brain stimulation in tourette syndrome: a description of 3 patients with excellent outcome. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:59-62.
- ¹¹. Idris Z, Ghani AR, Mar W, Bhaskar S, Wan Hassan WN, Tharakan J, et al. Intracerebral haematomas after deep brain stimulation surgery in a patient with Tourette syndrome and low factor XIIIa activity. *J Clin Neurosci*. 2010;17:1343-4.
- ¹². Ackermans L, Duits A, van der Linden C, Tijssen M, Schruers K, Temel Y, et al. Double-blind clinical trial of thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Brain*. 2011;134:832-44.
- ¹³. Rzesnitzek L, Wächter T, Krüger R, Gharabaghi A, Plewnia C. Suppression of extrapyramidal side effects of doxepin by thalamic deep brain stimulation for Tourette syndrome. *Neurology*. 2011;77:1708-9.
- ¹⁴. Vernaleken I, Kuhn J, Lenartz D, Raptis M, Huff W, Janouschek H, et al. Bithalamic deep brain stimulation in tourette syndrome is associated with reduction in dopaminergic transmission. *Biol Psychiatry*. 2009;66:e15-7.
- ¹⁵. Kuhn J, Bartsch C, Lenartz D, Huys D, Daumann J, Woopen C, et al. Clinical effectiveness of unilateral deep brain stimulation in Tourette syndrome. *Transl Psychiatry*. 2011;1:e52.
- ¹⁶. Ilinsky IA, Kultas-Ilinsky K. Motor thalamic circuits in primates with emphasis on the area targeted in treatment of movement disorders. *Mov Disord*. 2002;17:9-14.
- ¹⁷. 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;20:1496-9.
- ¹⁸. 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.
- ¹⁹. Dehning S, Mehrkens JH, Müller N, Bötzel K. Therapy-refractory Tourette syndrome: beneficial outcome with globus pallidus internus deep brain stimulation. *Mov Disord*. 2008;23:1300-2.
- ²⁰. Dueck A, Wolters A, Wunsch K, Bohne-Suraj S, Mueller JU, Haessler F, et al. Deep brain stimulation of globus pallidus internus in a 16-year-old boy with severetourette syndrome and mental retardation. *Neuropediatrics*. 2009;40:239-42.
- ²¹. Martínez-Fernández R, Zrinzo L, Aviles-Olmos I, Hariz M, Martínez-Torres I, Joyce E, et al. Deep brain stimulation for Gilles de la Tourette syndrome: a case series targeting subregions of the globus pallidus internus. *Mov Disord*. 2011;26:1922-30.
- ²². Cannon E, Silburn P, Coyne T, O'Maley K, Crawford JD, Sachdev PS. Deep brain stimulation of anteromedial globus pallidus interna for severe Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry*. 2012;169:860-6.
- ²³. Vilela Filho O, Ragazzo PC, Silva DJ, Souza JT, Oliveira PM, Ribeiro TMC. Bilateral globus pallidus externus deep brain stimulation (GPe-DBS) for the treatment of Tourette syndrome: an ongoing prospective controlled study. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2007;85:42-3.
- ²⁴. Piedimonte F, Andreani JC, Piedimonte L, Graff P, Bacaro V, Micheli F, et al. Behavioral and motor improvement after deep brain stimulation of the globus pallidus externus in a case of Tourette's syndrome. *Neuromodulation*. 2013;16:55-8; discussion 58.
- ²⁵. Gallagher CL, Garell PC, Montgomery EB Jr. Hemi tics and deep brain stimulation. *Neurology*. 2006;66:E12.
- ²⁶. Kuhn J, Lenartz D, Mai JK, Huff W, Lee SH, Koulousakis A, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens and the internal capsule in therapeutically refractory Tourette-syndrome. *J Neurol*. 2007;254:963-5.
- ²⁷. Neuner I, Podoll K, Lenartz D, Sturm V, Schneider F. Deep brain stimulation in the nucleus accumbens for intractable Tourette's syndrome: follow-up report of 36 months. *Biol Psychiatry*. 2009;65:e5-6.
- ²⁸. Burdick A, Foote KD, Goodman W, Ward HE, Ricciuti N, Murphy T, et al. Lack of benefit of accumbens/capsular deep brain stimulation in a patient with both tics and obsessive-compulsive disorder. *Neurocase*. 2010;16:321-30.
- ²⁹. Flaherty AW, Williams ZM, Amirmovin 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:E403; discussion E403.
- ³⁰. Shields DC, Cheng ML, Flaherty AW, Gale JT, Eskandar EN. Microelectrode-guided deep brain stimulation for Tourette syndrome: within-subject comparison of different stimulation sites. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2008;86:87-91.
- ³¹. Zabek M, Sobstyl M, Koziara H, Dzierzecki S. Deep brain stimulation of the right nucleus accumbens in a patient

with Tourette syndrome. Case report. *Neurol Neurochir Pol*. 2008;42:554-9.

³². 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.

³³. Ackermans L, Temel Y, Cath D, van der Linden C, Bruggeman R, Kleijer M, et al. Deep brain stimulation in Tourette's syndrome: two targets? *Mov Disord*. 2006;21:709-13.

³⁴. Welter ML, Mallet L, Houeto JL, Karachi C, Czernecki V, Cornu P, et al. Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Arch Neurol*. 2008;65:952-7.

³⁵. Servello D, Sassi M, Brambilla A, Porta M, Haq I, Foote KD, 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.

³⁶. Martinez-Torres I, Hariz MI, Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P. Improvement of tics after subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology*. 2009;72:1787-9.

³⁷. Porta M, Brambilla A, Cavanna AE, Servello D, Sassi M, Rickards H, et al. Thalamic deep brain stimulation for treatment-refractory Tourette syndrome: two-year outcome. *Neurology*. 2009;73:1375-80.

³⁸. Servello D, Sassi M, Brambilla A, Defendi S, Porta M. Long-term, post-deep brain stimulation management of a series of 36 patients affected with refractory Gilles de la Tourette syndrome. *Neuromodulation*. 2010;13:187-94.

³⁹. Porta M, Servello D, Zanaboni C, Anasetti F, Menghetti C, Sassi M, et al. Deep brain stimulation for treatment of refractory Tourette syndrome: long-term follow-up. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012;154:2029-41.

⁴⁰. Ackermans L, Duits A, Temel Y, Winogrodzka A, Peeters F, Beuls EA, et al. Long-term outcome of thalamic deep brain stimulation in two patients with Tourette syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:1068-72.

⁴¹. 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.

⁴². Servello D, Sassi M, Gaeta M, Ricci C, Porta M. Tourette syndrome (TS) bears a higher rate of inflammatory complications at the implanted hardware in deep brain stimulation (DBS). *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;153:629-32.

⁴³. Goethals I, Jacobs F, Van der Linden C, Caemaert J,

Audenaert K. Brain activation associated with deep brain stimulation causing dissociation in a patient with Tourette's syndrome. *J Trauma Dissociation*. 2008;9:543-9.

⁴⁴. Ackermans L, Temel Y, Bauer NJ, Visser-Vandewalle V, Dutch-Flemish Tourette Surgery Study Group. Vertical gaze palsy after thalamic stimulation for Tourette syndrome: case report. *Neurosurgery*. 2007;61:E1100; discussion E1100.

⁴⁵. Duits A, Ackermans L, Cath D, Visser-Vandewalle V. Unfavourable outcome of deep brain stimulation in a Tourette patient with severe comorbidity. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2012;21:529-31.

⁴⁶. Kuhn J, Lenartz D, Huff W, Mai JK, Koulousakis A, Maarouf M, et al. Transient manic-like episode following bilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens and the internal capsule in a patient with Tourette syndrome. *Neuromodulation*. 2008;11:128-31.