

University of Groningen

Omgevingsfactoren

Hoekstra, Pieter J.; Huijser, Chaim

Published in:
Handboek Gilles de la Tourette

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2019

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Hoekstra, P. J., & Huijser, C. (2019). Omgevingsfactoren: Perinatale factoren, stress en immuniteit. In C. Verdellen, A. Wertenbroek, & D. Cath (editors), *Handboek Gilles de la Tourette* (1 redactie, Vol. 1, blz. 106-130). Boom. https://www.boompsychologie.nl/product/100-1764_Handboek-Gilles-de-la-Tourette

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

6. Omgevingsfactoren
 - Perinatale factoren, stress & immuniteit
(Huysen & Hoekstra)
 - 6.1 Perinatale factoren
 - 6.2 Psychosociale stress
 - 6.3 Immuniteit en infecties
 - 6.4 Conclusies

Dit hoofdstuk is deels gebaseerd op Chapter 8. Perinatal Adversities and Tourette syndrome P.J Hoekstra in: Tourette syndrome. Davide Martino & James Leckman (ed.). Oxford University Press, 2013.

6. Inleiding

Tweeling- en familiestudies bevestigen de invloed van genetische factoren bij het syndroom van Gilles de la Tourette (GTS) (Hfdst.4), maar laten ook zien dat een minstens even belangrijke rol is weggelegd voor omgevingsinvloeden bij het ontstaan en in stand blijven van GTS. Verschillende omgevingsfactoren blijken betrokken te zijn bij de etiologie van GTS, waarvan de belangrijkste zijn: complicaties voor, tijdens en na de bevalling (6.1), psychosociale stress (6.2) en infecties en immuunreacties (6.3).

6.1 De rol van pre- en perinatale complicaties bij GTS

Pre- en perinatale complicaties spelen een belangrijke rol bij het ontstaan van GTS (zie tabel 1). Voorbeelden van pre- en perinatale omgevingsinvloeden zijn: roken tijdens de zwangerschap, alcoholgebruik, het gebruik van bepaalde medicijnen, lage intra-uteriene groei, premature of juist verlate bevalling, en psychosociale stress bij de moeder. Verder spelen complicaties *tijdens* de bevalling een rol, zoals: langdurige uitdrijving, abnormale ligging van de baby, langdurig gebroken vliezen, de navelstreng om de nek van de baby en een voorliggende placenta. Complicaties *vlak na* de bevalling zijn: cyanose, vertraagde ademhaling, aspiratie, vervuild vruchtwater, en verlaagde of verhoogde hartslag van de baby. Pre- en perinatale complicaties komen in de algemene populatie vaak voor. Bijna een kwart van alle zwangere vrouwen in het Verenigd Koninkrijk bleek bijvoorbeeld ten minste zes maanden te roken in hun zwangerschap (Ward et al., 2007); de frequentie van vroeggeboortes is ongeveer 12-13% in de Verenigde Staten, en 5-9% in andere ontwikkelde landen (Goldenberg et al, 2008); voortijdig vruchtwaterverlies wordt gemeld in 6% tot 10% van de zwangerschappen; 7% van alle baby's geboren in de VS hebben een te laag geboortegewicht (<2500 g; Kiely & Kleinman, 1993); de incidentie van stuitligging, de meest voorkomende vorm van abnormale ligging is ongeveer 4%.

De meeste onderzoeken tonen aan dat mensen met GTS gemiddeld meer perinatale complicaties hebben dan gezonde proefpersonen zonder tics (Kano 2002, Pringsheim 2009, Bos Veneman 2010b). Ook is gevonden dat perinatale complicaties samenhangen met een verhoogde tic ernst, hogere prevalentie van comorbide stoornissen (met name aandachtsdeficiëntie hyperactiviteitssyndroom [ADHD] en obsessieve-compulsieve stoornis [OCS]), en/of toegenomen ernst van comorbide symptomen (Santangelo 1994, Pringsheim 2009, Mothlag 2010) . Minder bekend is wat het exacte pathogene mechanisme is van de perinatale complicaties. Veroorzaken zij een onafhankelijk effect of realiseren zij in interactie

met genetische gevoeligheid hun effect? Interessant is dat er aanwijzingen zijn dat de gevolgen van perinatale complicaties groter zijn voor jongetjes dan meisjes.

Prenatale factoren	Perinatale factoren	Postnatale factoren
Roken tijdens zwangerschap (Mothlag 2010, Matthews 2016, 2014, Santangelo 1994, Pringsheim 2009, Brown 2016, Bos Veneman 2010ab)	Premature bevalling (Kano 2002, Pringsheim 2009)	Cyanose (blauw zien) (Mothlag 2010, Kano 2002)
Medicatie gebruik tijdens zwangerschap, oa antibiotica (Matthews 2006, Pringsheim 2009, Mothlag 2010)	Tang verlossing (Santangelo 1994)	Vetraagde ademhaling (Mothlag 2010, Kano 2002)
Alcohol gebruik tijdens zwangerschap (Santangelo 1994, Bos-Veneman 2010b, Pringsheim 2009)	Langdurige uitdrijving (Bos Veneman 2010b, Kano 2002)	Aspiratie (Mothlag 2010, Pringsheim 2009)
Veel koffie gebruik tijdens zwangerschap (Santangelo 1994)	Abnormale ligging voor de bevalling (Bos Veneman 2010b)	Vervuild vruchtwater (Mothlag 2010, Bos-Veneman 2010b)
Lage intra-uterine groei (Mothlag 2010, Pringsheim 2009)	Langdurig gebroken vliezen (Bos Veneman 2010b)	Verlaagde of verhoogde hartslag (Mothlag 2010)
Psycho-sociale stress moeder (Mothlag 2010, Leckman 1987)	Omstrengeling navelstreng (Bos Veneman 2010b)	Lage Apgar score (Burd 1999, Mothlag 2010, Santangelo 1994)
Oudere vaders (Burd 1999)	Placenta Previa (Bos Veneman 2010b)	Verlaagd geboortegewicht (Mothlag 2010, Hyde 1992, Leckman 1987, Pringsheim 2009)
Jongere moeders (Khalifa 2005)		
Meer prenatale controles (Burd 1999)		
Misselijkheid tijdens zwangerschap (Leckman 1987)		

Tabel 1. Pre-, Peri- en Postnatale factoren bij GTS.

6.1.1 Verband tussen perinatale complicaties en GTS

De eenvoudigste methode om een mogelijke rol van perinatale complicaties bij GTS te onderzoeken is het vergelijken van de frequenties van voorkomen van deze gebeurtenissen tussen kinderen met tics en gezonde kinderen. Klassiek is het onderzoek van Pasamanick en Kawi (1956). Zij vergeleken retrospectief verloskundige gegevens van een groep van 83 kinderen met normale intelligentie en gediagnosticeerd als 'tiqueurs' met telkens de daarop volgende geborene uit dezelfde plaats, gematched op ras, sekse en leeftijd van de moeder. Bij de baby's die later tics zouden ontwikkelen waren in totaal 21 geboorte complicaties opgetreden, tegenover 10 complicaties bij de controle baby's, wat een significant verschil is. Het percentage moeders van kinderen met tics dat één of meer complicaties had was 33,3 ten opzichte van 17,6 voor de controle baby's; het percentage dat 2 of meer complicaties had was bij de tic groep 7,8 terwijl dat 2,0 was voor de gezonde controle baby's. De auteurs concludeerden dat de aanwezigheid van tics mogelijk samenhang met hersenbeschadiging opgelopen tijdens pre- en perinatale periodes. Enkele oudere case-controle studies, allemaal met kleine aantallen patiënten, gaven geen overtuigend bewijs voor een verband tussen GTS en perinatale complicaties (Shapiro e.a.(1972, 1973; Incagnoli & Kane (1983). Echter, recentere studies repliceerden dit verband tussen pre - en perinatale complicaties en het later ontwikkelen van GTS wel: Burd e.a.. (1999) vonden drie statistisch significante perinatale verschillen tussen patiënten en controles te weten: (1) moeders van kinderen die

later GTS kregen bezochten prenatale controles eerder en vaker dan de gezonde kinderen; (2) Baby's die later GTS kregen hadden een lagere Apgar-score vijf minuten na de geboorte dan gezonde kinderen (3) Kinderen met GTS hadden oudere vaders.

Sacomani et al (2005) vonden aanzienlijk meer pre- of perinatale complicaties (gebaseerd op ouderrapportage) bij kinderen met GTS (54%) en bij patiënten met chronische tics (50%) in vergelijking met de controlegroep (6%).

Motlagh et al (2010) richtten hun onderzoek op de potentiële rol van vier specifieke pre- en perinatale risicofactoren: (1) zwaar roken van de moeder (meer dan 10 sigaretten per dag); (2) een hoge mate van stress bij de moeder (3) een laag geboortegewicht (minder dan 2500 g) en (4) acuut hypoxisch-ischemische perinatale gebeurtenissen. De frequentie van fors roken door de moeder was in de groep van kinderen met ADHD + GTS verhoogd (11,6 %) in vergelijking met gezonde controles (1,6%), de frequentie van fors roken tijdens de zwangerschap in de groep met GTS zonder ADHD was ertussen in (6,6%). Ook vonden zij tijdens de zwangerschap van aanstaande moeders van kinderen met later GTS 2,5 keer zo vaak ernstige psychosociale stress (22%; ADHD +GTS 20%) dan in die van de gezonde controlepersonen (8,1%). Ondanks de resultaten van deze kleine case series, is het bewijs voor een verband tussen complicaties zowel tijdens de zwangerschap als tijdens de bevalling en latere ontwikkeling van GTS relatief sterk. Dit geldt ook voor factoren zoals zware psychosociale stress en roken van de moeder tijdens de zwangerschap, een verband dat verschillende malen is gerepliceerd in verschillende onderzoeksgroepen (Matthews et al (2006); Matthews et al 2014).

Er zijn aanwijzingen dat de mannelijke hersenen gevoeliger zijn voor de invloed van pre- en perinatale complicaties dan de vrouwelijke hersenen. Het meeste bewijs hiervoor komt uit onderzoek bij andere neuropsychiatrische aandoeningen zoals schizofrenie en ADHD, maar het is een interessante bevinding dat ook aanzienlijk meer mannen dan vrouwen met GTS een voorgeschiedenis van geboortecomplicaties kennen (Eapen et al, 2004; Santangelo et al, 1994). In het laatste onderzoek waren geboorte complicaties bij jongens met GTS meer dan het negenvoudige van die van meisjes met GTS. Een mogelijke verklaring is dat de basale ganglia van jongetjes gevoeliger lijken te zijn voor intra-uterien zuurstofgebrek dan die van meisjes, hetgeen –een deel van- de hogere prevalentie van tics bij jongetjes zou kunnen verklaren.

6.1.2 Verband tussen perinatale complicaties en de ernst van de tics

Kinderen met GTS die in de zwangerschap en/of bevalling complicaties hadden blijken gemiddeld meer ernstige tics te hebben dan degenen die geen complicaties hadden. Zo vond Hyde et al. dat bij zestien paren van eeneiige tweelingen, van wie ten minste één van de tweeling GTS had, bij dertien paren een verschil in geboortegewicht bestond. Diegene met het lagere geboortegewicht binnen het tweelingpaar had in maar liefst 12 van deze 13 paren een hogere tic score (Hyde et al, 1992). Bovendien was de grootte van het verschil in geboortegewicht sterk gerelateerd aan het verschil in tic ernst tussen de tweelingen; hoe groter het verschil, hoe groter het verschil in tic ernst. Dit verschil in tic ernst kon niet worden verklaard door postnatale medische gebeurtenissen.

Deze resultaten zijn opvallend goed vergelijkbaar met een eerder onderzoek bij 7 eeneiige tweelingparen waarbij slechts één van de twee GTS had; bij elk van deze 7 tweelingparen had de niet-GTS tweeling een hoger geboortegewicht dan diegene met GTS (Leckman et al., 1987). Aangezien een-eiige tweeling paren genetisch (min of meer) identiek zijn, lijkt het lagere geboortegewicht gevolg van een ongunstige omgevingsfactor in de baarmoeder die bepalend moet zijn geweest voor de latere ontwikkeling van tics bij het kind. De belangrijkste

oorzakelijke factor van het te lage geboortegewicht is een ontoereikende ontwikkeling van de placenta. De bevindingen laten dan ook zien dat cruciale omgevingsfactoren die de fenotypische expressie van tics bepalen reeds voor de geboorte aanwezig zijn, namelijk tijdens de foetale ontwikkeling.

Een andere belangrijke oorzaak voor een laag geboortegewicht is roken door de moeder tijdens de zwangerschap. Inderdaad bleek roken door de moeder sterk gecorreleerd met verhoogde tic ernst (Mathews et al, 2006, 2014;). Andere variabelen, zoals leeftijd van de vader, en gebruik van medicijnen tijdens de zwangerschap waren eveneens significant maar minder sterk gecorreleerd met de ernst van de symptomen.

In het onderzoek van Bos-Veneman et al. (2010b), bleek juist de aanwezigheid van complicaties tijdens de bevalling, en niet het roken tijdens de zwangerschap samen te hangen met een hogere tic ernst.

Ook ernstige misselijkheid en/of braken tijdens het eerste trimester lijkt van invloed te zijn op de ernst van tics later in het leven (Leckman et al, 1990). Deze bevindingen suggereren dat algemene zwangerschap verschijnselen, zoals ochtend misselijkheid, vaak als onschuldig beoordeeld, toch belangrijke lange-termijn effecten kunnen hebben op de ontwikkeling van de baby. Zij passen ook goed bij het eerder aangegeven verschijnsel dat zwangere moeders van kinderen die later GTS ontwikkelen veel vaker prenataal de zwangerschapspolikliniek bezoeken dan moeders van gezonde kinderen (Burd et al (1999). Mogelijk leiden deze invloeden tijdens de zwangerschap tot lange-termijn sensitiserende effecten op centrale neurotransmitter systemen, inclusief van de dopaminerge receptoren in de basale ganglia, die de kwetsbaarheid voor het ontwikkelen van tics mede zou kunnen verklaren.

6.1.3 Verband tussen perinatale complicaties en de aanwezigheid van comorbiditeit

De meeste patiënten met een persisterende GTS hebben comorbide psychiatrische aandoeningen, die veelal problematischer zijn dan de tics zelf. Daarom is het niet verrassend dat onderzoekers gezocht hebben naar een verband tussen deze comorbide stoornissen en prenatale en perinatale complicaties. De meeste studies hebben onderzoek gedaan naar de twee meest voorkomende vormen van comorbiditeit bij GTS: aandachtstekort stoornis al dan niet met hyperactiviteit (ADHD) en obsessieve-compulsieve stoornissen (OCS).

Onderzoekers van het Yale Child Study Center (Santangelo et al, 1994) vergeleken 15 personen met GTS en comorbide OCS met 34 patiënten met GTS zonder OCS. Zij vonden een aantal opmerkelijke verschillen: De moeders van hen die later comorbide OCS kregen gebruikten vaker koffie, sigaretten of alcohol tijdens hun zwangerschap in vergelijking met de moeders van kinderen met GTS zonder OCS. Andere onderzoeken vonden eveneens een hogere frequentie van perinatale complicaties bij patiënten met comorbide obsessief-compulsieve symptomen (Iida e.a., 1996).

In het reeds genoemde onderzoek (N = 180) van Mathews et al. (2006), was roken door de moeder tijdens de zwangerschap de sterkste voorspeller van comorbide OCS, en dit was geassocieerd met een achtvoudige toename van het risico. Het onderzoek toonde ook een verband aan tussen verhoogde vaderlijke leeftijd en een verhoogd risico op comorbide OCS, met een 8% hoger risico voor elk jaar van de leeftijd van de vader.

Naast het mogelijke schadelijke effect van koffie, sigaretten of alcohol op de ontwikkeling van de foetus tijdens de zwangerschap, kan een andere verklaring voor deze bevinding ook zijn dat de moeders van de kinderen met GTS+OCD zelf meer psychopathologie (incl ADHD) hadden en daarmee meer “genetic load” en daarmee een hoger risico op het

ontwikkelen van tics en comorbiditeit aan hun kinderen doorgaven. Bovendien bleken patiënten met comorbide OCS bijna acht keer zo vaak ter wereld te zijn gekomen met een tangverlossing (Santangelo et al 1994).

ADHD comorbiditeit bij een kind met GTS vertoonde een samenhang met een lager geboortegewicht en een hoger aantal prenatale problemen (Pringsheim et al 2009).

Verrassenderwijs was er geen significant verband tussen het roken van de moeder tijdens de zwangerschap en de aanwezigheid van comorbide ADHD. Deze laatste bevinding is in opmerkelijke tegenstelling met latere studies van Mottlagh et al, 2010. In dit cohort bleken zwaar roken van de moeder en een ernstige mate van psychosociale stress tijdens de zwangerschap onafhankelijke risicofactoren voor een comorbide diagnose van ADHD bij kinderen met GTS.

Misschien wel het meest overtuigende onderzoek (gezien de groesgrootte van 350 kinderen) betreffende pre- en perinatale determinanten van ADHD comorbiditeit bij GTS is de studie van Pringsheim et al, 2009 waarbij de gecorrigeerde odds ratio's voor de comorbide diagnose van GTS en ADHD verhoogd waren (2,7) voor kinderen met een laag geboortegewicht en eveneens verhoogd (2,4) voor GTS patiënten blootgesteld aan roken van de moeder.

Bos-Veneman et al. (2010a,b) tot slot onderzochten een cohort van 110 kinderen met tics en vonden dat complicaties tijdens de zwangerschap waren geassocieerd met een verminderde ernst van comorbide obsessieve-compulsieve symptomen, en dat prenatale blootstelling aan roken geassocieerd was met ernstiger comorbide depressieve symptomen, autisme spectrum symptomen, en symptomen van ADHD (Bos-Veneman et al, 2010a, Bos-Veneman et al, 2010b).

6.1.4 Zijn mensen met GTS die samenhangt met ernstige perinatale complicaties minder erfelijk belast?

Drie onafhankelijke onderzoeken hebben gesuggereerd dat mensen met GTS met ernstige perinatale complicaties minder kans hebben dat genetische factoren bijdragen aan de GTS. Zo rapporteerden Kano et al (Kano et al., 2001) bij proefpersonen met GTS dat ernstige perinatale complicaties gecorreleerd zijn met een lager risico op GTS en minder tic comorbiditeit bij eerstegraads verwanten, in vergelijking met de eerste graads verwanten van GTS patiënten zonder deze perinatale complicaties. Ook de hoeveelheid tics bij eerste graad familieleden van GTS patiënten met ernstige perinatale complicaties was twee keer lager dan bij de eerstegraads familieleden van GTS patiënten zonder perinatale complicaties. In een kleine serie van GTS patiënten waren geboortecomplicaties hoofdzakelijk aanwezig bij patiënten zonder positieve familiegeschiedenis (Párraga et al., 1998). Replicatie hiervan in een groter cohort (Kano et al., 2002) liet zien dat het risico van GTS onder de familieleden duidelijk vergroot was voor de patiënten zonder ernstige perinatale complicaties (11% tegenover 4%). Deze bevindingen suggereren dat ernstige perinatale complicaties een onafhankelijke oorzakelijke factor kunnen zijn voor de latere ontwikkeling van (niet-familiaire) GTS.

6.1.5 Conclusies

Er is een duidelijke samenhang tussen pre- en perinatale complicaties en het later ontwikkelen van GTS. De onderzoeken naar deze samenhang zijn voornamelijk correlationeel waardoor ze niet noodzakelijkerwijs ook een oorzakelijke rol aantonen. Perinatale risicofactoren kunnen

ook een uiting zijn van erfelijke factoren. Als gevolg hiervan is dus voorzichtigheid geboden met de veronderstelling dat er een direct oorzakelijk verband is (Thapar & Rutter, 2009). Daarnaast resteren er veel vragen, zijn de meeste studies klein en niet gerepliceerd, zeker in vergelijking met de rijkdom aan studies die gepubliceerd zijn in relatie tot andere vroeg ontstane psychiatrische aandoeningen zoals ADHD (zie Nigg et al. 2010, voor een goede recensie). Het meest opvallende is het gebrek aan onderzoek naar gen-omgeving interacties. Hoewel de mogelijkheid van interactie tussen de zwangerschaps- en bevallingscomplicaties en genotypes al in 1990 werd voorgesteld (Leckman et al., 1990), is er tot nu toe slechts één studie gepubliceerd die deze gen-omgeving interacties bij patiënten met GTS heeft onderzocht (Bos- Veneman et al, 2010). In dat onderzoek werden bij 110 kinderen met tics de invloed van de dopamine receptor D4 (DRD4) 48-baseparen met een variabel aantal tandem repeats in interactie met perinatale complicaties op de ernst van tics en comorbide symptomen onderzocht. Bij kinderen zonder DRD4 3 repeat-allel vertoonden perinatale complicaties een samenhang met ernstigere tics, terwijl bij kinderen met een 3 repeat variant een omgekeerde relatie tussen de perinatale complicaties en tic ernst werd gevonden. Bovendien bleek het verband tussen de perinatale complicaties en ernst van internaliserende symptomen (stemming en angst) het meest uitgesproken bij kinderen met de DRD4 2 repeat allel. Met andere woorden: er lijkt sprake te zijn van interactie tussen genotype, omgevingsfactoren (perinatale complicaties) die de ernst van tic symptomen beïnvloeden. Echter, dit is een eerste verkennende studie geweest, die gerepliceerd moet worden. Toekomstige studies van gen-omgeving interacties zullen gedaan moeten worden in grotere groepen, waarbij veel bredere SNP panels gebruikt worden met geavanceerdere metingen van pre- en perinatale omgevingsfactoren en met meer geavanceerde statistiek. Dit onderzoek zal zich richten op het effect van timing, duur, omvang en aard van de prenatale en perinatale complicaties, maar ook later optredende psychosociale stress en infecties, op het zich ontwikkelende brein op de lange termijn.

6.2 Psychosociale stress

6.2.1. De relatie tussen psychosociale stressoren en tic ernst

Kinderen met GTS ervaren vaak meer psychosociale stress dan gezonde kinderen, in het bijzonder kinderen met de combinatie van GTS en comorbide OCS of ADHD (Findley et al., 2003 en Lebowitz et al., 2012). Verschillende gevalsbeschrijvingen laten een verband zien tussen acute fysieke en sociale stress, vermoeidheid, of angst en verergering van tics en verwante symptomen (Bornstein et al., 1990, Conelea en Woods, 2008, Lombroso et al., 1991, Nelson, 1993 en Silva et al., 1995). Enkele gevalsbeschrijvingen beschreven een associatie tussen emotionele of fysieke traumatische ervaringen en het begin van tics bij patiënten met GTS (Carney, 1977). Ook beschrijven oudere studies dat soms medicatie moet worden aangepast bij ticverergering ten gevolge van blootstelling aan stress (Surwillo et al., 1978).. Een recenter onderzoek naar de impact van een stress-inductie taak op tic frequentie bij jonge mensen met GTS (n =10, leeftijd 9-17 jaar) toonde aan dat acute stress het onderdrukken van tics kan bemoeilijken (Conelea et al., 2011).

Tot op heden zijn er slechts enkele longitudinale onderzoeken die hebben onderzocht in hoeverre psychosociale stress voorspellend is voor de ernst van de symptomen van GTS en van tic schommelingen.

Hoekstra et al. (2004b) hebben een case studie uitgevoerd met behulp van vragenlijsten van gebeurtenissen in het leven bij kinderen / jongeren en volwassenen met een GTS. Zij vonden dat relatief kleine negatieve gebeurtenissen in het leven positief gecorreleerd was met tic ernst bij volwassen patiënten, terwijl dit niet werd waargenomen bij jongeren. Lin et al. (2007)

volgden 45 jongeren met GTS en/of OCS en 41 gematchte gezonde controlepersonen gedurende meer dan 2 jaar, met herhaalde metingen van tics, obsessief-compulsieve en depressieve symptomen. Patiënten met tics bleken meer psychosociale stress te ervaren dan de controlegroep. De belangrijkste uitkomst was dat psychosociale stress tic ernst voorspelde op de korte termijn, onafhankelijk van de leeftijd van de persoon met GTS. Echter, dit voorspellende effect was klein en de impact van psychosociale stress bleek groter op depressieve symptomen dan op tic en/of OC symptomen. Interessant genoeg voorspelde de tic ernst op het eerste meetmoment niet psychosociale stress of depressieve symptomen in de toekomst.

6.2.2 Regulering van de stressreactie in GTS

De hypothalamus-hypofyse-bijnierschors (HPA) -as en het autonome zenuwstelsel zijn beide betrokken bij stress regulatie, en voorgesteld als mediërende systemen tussen stress en tic symptomen (Wood et al., 2003). Corbett et al. (2008) voerde een onderzoek uit naar het 24 uren ritme van cortisolsecretie bij kinderen met GTS. GTS patiënten hadden hogere scores dan de controles op OCS, ADHD en angstparameters. De auteurs konden geen verschil vinden in cortisol waarden bij kinderen met GTS vergeleken met controles, hoewel er een trend was voor lagere cortisol waarden in de avond in de GTS groep, wat werd uitgelegd als mogelijk gevolg van chronische dagelijkse stress. Een alternatieve verklaring is dat het negatieve verband tussen cortisol en tics en angst een biologische weerspiegeling is van angst dempende eigenschappen van tics. In vergelijking met de controles had de GTS-groep hogere cortisol waarden in respons op een stressor, wat een verhoogde HPA responsiviteit in GTS verder ondersteunt. Chappell et al. (1994) hebben eerder ook verhoogde HPA responsiviteit bij GTS gevonden. GTS patiënten scheidden significant meer adrenocorticotroop hormoon (ACTH) uit dan controles in reactie op de stress van een lumbaalpunctie en ook significant meer noradrenaline in de 20 uur voorafgaand aan de lumbaalpunctie. Norepinefrine excretie in de urine bleek gecorreleerd met tic ernst. Twee andere studies repliceerden deze bevindingen (Chappell et al., 1996 en Leckman et al., 1995).

Deze onderzoeken over de rol van psychosociale stress ondersteunt de betrokkenheid van de HPA-as in de pathogenese van GTS. Aan de ene kant bevestigen de beschikbare bevindingen een toegenomen HPA-as responsiviteit na psychosociale stressoren, terwijl aan de andere kant psychosociale stress een risicofactor lijkt voor tic verergering. Een vicieuze cirkel kan worden gehypothetiseerd bij GTS-patiënten: een hogere kwetsbaarheid voor tics is aanwezig, secundair aan genetische aanleg of zeer vroege blootstelling aan perinatale ongunstige omgevingsfactoren, deze versterkten het effect van stressoren op de ernst van de symptomen, hetgeen op zijn beurt leidt tot toename van stress, die uiteindelijk chronisch kan worden. Limbische structuren zoals de hypothalamus, waarvan bekend is dat zij een belangrijke rol spelen in de regulatie van de HPA-as, kunnen ook nog bijdragen aan de abnormale stress-respons bij GTS-patiënten, maar dit is tot nu toe nooit rechtstreeks onderzocht.

6.3 Immuniteit en infecties in de pathofysiologie van GTS

6.3.1. De rol van auto-immuniteit bij GTS

De afgelopen twee decennia is veel onderzoek gedaan naar de mogelijke rol van infecties en immunologische veranderingen bij het ontstaan en persisteren van GTS. Het klassieke model voor de pathogenese door infecties van ticstoornissen is analoog aan het model over de rol van infecties bij de chorea van Sydenham (Swedo 1994). Volgens dit model

ontstaan tics en geassocieerde fenomenen ten gevolge van een immunologische respons op een infectie met groep A β hemolytische streptokokken (GABHS). Antilichamen gericht tegen streptokokken reageren vervolgens ook op structuren van het centrale zenuwstelsel, wat leidt tot schade aan deze structuren, wat op zijn beurt aanleiding geeft tot tics. Dit mechanisme van auto-immuniteit is een klassiek model voor “moleculaire mimicry” tussen gastheer en micro-organisme. Eventuele daaropvolgende herbesmetting zal volgens het veronderstelde mechanisme leiden tot symptoomverergeringen.

Deze hypothese van de analogie tussen het ontstaansmechanisme van Sydenham’s chorea en van (een subgroep van) GTS en OCS op de kinderleeftijd komt voort uit klinische observaties. Ten eerste bleken patiënten met chorea van Sydenham soortgelijke symptomen als patiënten met OCS en/of ticstoornissen te hebben, zoals emotionele labiliteit, prikkelbaarheid, maar ook obsessieve-compulsieve symptomen (Swedo et al., 1993). Ten tweede had een aanzienlijk aantal kinderen met OCS ook last van choreatische bewegingen of tics (Steingard en Dillon-Stout 1992). Daarnaast leek bij een subgroep van kinderen met GTS en/of OCS een episodisch beloop in de tijd en/of abrupt begin van hun symptomen gerelateerd aan GABHS infecties (Swedo 1994).

Over deze observaties werden vanaf het midden van de jaren 90 verschillende gevalsbeschrijvingen gepubliceerd, van kinderen met OCS en/of ticstoornissen die plotseling ontstane ernstige vormen van tics en obsessief-compulsieve symptomen hadden en bij wie een tijdsrelatie tussen het begin van de symptomen of verergeringen en GABHS of virale infecties gevonden werd (bijvoorbeeld Allen et al 1995; Tucker et al. 1996). In sommige gevallen ging een streptokokken herbesmetting gepaard met een verergering van neuropsychiatrische symptomen (Swedo et al. 1998).

Criteria PANDAS	
1	Aanwezigheid OCD en/of tics
2	Begin voor de pubertijd
3	Acuut begin en episodisch beloop
4	Tijdsassociatie tussen besmetting met Groep A streptococci en start/verergering van symptomen
5	Samengaan met neurologische symptomen (met name hyperactiviteit en choreatische bewegingen)

Tabel 2 Criteria PANDAS (Swedo et al, 1998)

6.3.2 PANDAS en PANS

Onderzoekers van het National Institute of Mental Health (NIMH) stelden criteria op om een specifieke subgroep van kinderen met GTS en/of OCS te identificeren bij wie het begin van de symptomen en/of verergeringen abrupt en heftig waren en bij wie een duidelijk verband in de tijd was met een GABHS infecties. Deze kinderen werden beschreven met het acroniem PANDAS (Pediatische Auto-immune Neuropsychiatrische aandoeningen (Disorders) geassocieerd met Streptokokkeninfecties)(Swedo et al. 1998). Voor de criteria zie tabel 2. Invoering van het concept van PANDAS heeft veel onderzoek gestimuleerd en het klinisch bewustzijn verhoogd voor de potentiële relevantie van immunologische factoren bij tics en verwante aandoeningen. Bezorgdheid over de validiteit van het PANDAS concept is ook geuit (Kurlan 1998; Shulman 1999; Hoekstra et al 2002; Zanger en Loiselle 2003).

Voor de vaagheid van een aantal van de criteria voor PANDAS is een punt van kritiek: wanneer moet bijvoorbeeld een verergering als plotseling en abrupt worden beschouwd? Welke termijn geldt er voor een tijdsrelatie tussen een GABHS infecties en

symptoomverergeringen? Wat is voldoende bewijs voor het bestaan van een GABHS infectie? De diagnostische criteria voor PANDAS zijn al met al niet gemakkelijk toe te passen in de klinische praktijk. Het is niet eenvoudig om verband tussen GABHS infectie en het ontstaan van symptomen en/of verergeringen aan te tonen, temeer daar streptokokkeninfecties vrij vaak (tot 70%) bij schoolgaande kinderen voorkomen, net als verergeringen van tics bij kinderen met GTS. Er is ook geen laboratoriumtest voor PANDAS. Aan de andere kant verschijnen er nog steeds gevalsbeschrijvingen van patiënten met verdenking van PANDAS (Chmelik et al 2004;. Van Toorn ea 2004;. Gabbay en Coffey 2003; Storch et al 2004;. Maini et al 2012;. Das en Radhakrishnan 2012 ; Hachiya et al 2013).

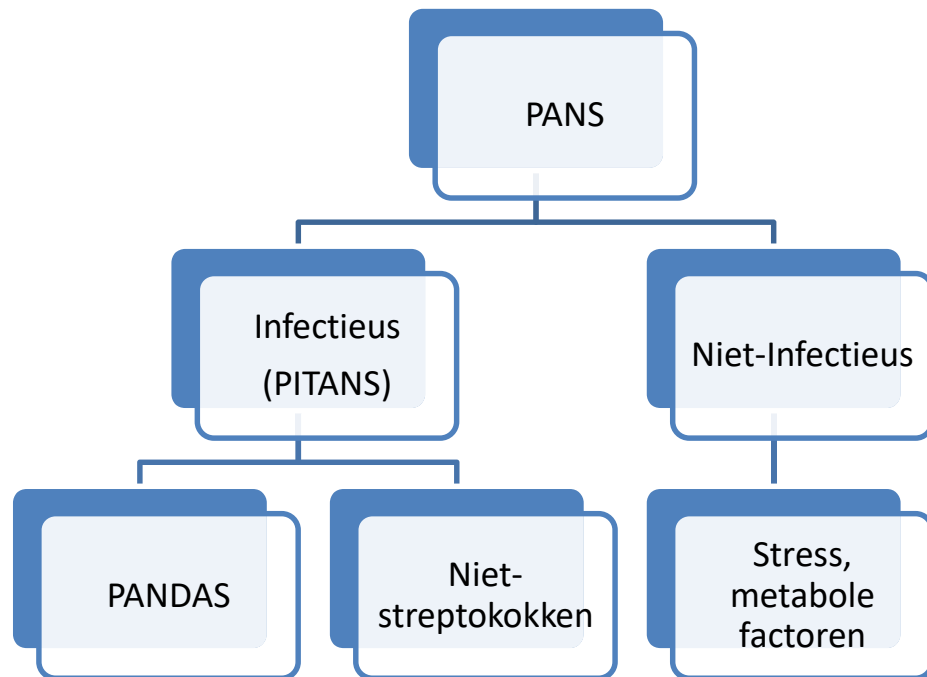
Een directe vergelijking tussen PANDAS en niet-PANDAS- gerelateerde GTS en/of OCS patiënten heeft niet geleid tot eenduidige bevindingen. Zo vonden Kurlan et al. (2008) in een prospectieve studie weliswaar dat patiënten met PANDAS vaker tic verergeringen hadden binnen 4 weken na een GABHS infectie dan niet-PANDAS patiënten. Echter de meeste klinische verergeringen bij de PANDAS patiënten traden helemaal niet na een GABHS infectie op. De auteurs concludeerden dan ook dat GABHS infectie niet de enige of zelfs niet de meest voorkomende gebeurtenis is voorafgaand aan de tic verergeringen van patiënten die aan de PANDAS criteria voldoen.

Op basis van de discussie over de diagnostische criteria voor PANDAS is een breder concept voorgesteld voor kinderen met acute neuropsychiatrische symptomen, namelijk: PANS; Pediatric Acute-ontstaand Neuropsychiatrisch Syndroom (Murphy et al 2015) zie tabel 3 en figuur 1. Bij de PANS criteria hoeft geen verband meer te worden aangetoond met een specifieke ziekteverwekker, beperken de symptomen zich niet tot tics of OCS, is er niet een bepaalde ontstaansleeftijd, noch is herhaling van de symptomen vereist. Wel blijven een vereiste: een acuut dramatisch begin, een mogelijk verband met een ziekteverwekker, vaststelling ervan na uitgebreide anamnese en onderzoek, diagnostische evaluatie. Het nut van PANS als entiteit moet nog verder worden onderzocht. In figuur 1 wordt een hiërarchie van concepten voorgesteld al naar gelang de etiologie beter bekend is (Swedo et al, 2013).

PANS criteria	
1	Plotseling en dramatisch start van OCS of tic symptomen dan wel acute voedselweigering
2	Samengaan met een aantal neuropsychiatrische symptomen (minimaal 2 van de 7): 1. Angst 2. Emotionele labiliteit en/of depressie 3. Irritatie, agressie en/of ernstig oppositioneel gedrag 4. Regressief gedrag 5. Verslechtering van school prestaties 6. Sensore en/of motorische afwijkingen 7. Lichamelijke symptomen, waaronder slaap problemen, enuresis of veel plassen.
3	Symptomen kunnen niet beter verklaard worden door een bekende neurologische of medische stoornis zoals: Sydenham chorea, systemisch lupus erythematosus, of GTS.

Tabel 3. PANS criteria

Figuur 1



Figuur 1. Een hiërarchie van acuut ontstane neuropsychiatrische aandoeningen. (Swedo et al.2013). PANS= Pediatric acute onset neuropsychiatric syndrome; PITANS= Pediatric Infectious triggered acute neuropsychiatric syndrome; PANDAS= Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Group A Streptococcal infections.

6.3.3 Verband tussen GTS en infecties

In plaats van te proberen om PANDAS gevallen te identificeren op basis van vooraf gedefinieerde PANDAS criteria om daarna de relatie tussen infecties en GTS vast te stellen, is wetenschappelijk gezien wellicht een betere benadering om een relatie tussen GTS en infecties aan te tonen in een niet-geselecteerde patiëntengroep met GTS.

Zo hebben verschillende studies herhaaldelijk aangetoond dat GTS patiënten hogere anti-streptokokken antilichaam titers (antistreptolysine O (AST) en antideoxyribunuclease B (antiDNase B) hebben. Muller et al. (2000) vonden dat bij 85% van de patiënten met GTS en slechts bij 8% van de controles de antiDNase B spiegels zijn verhoogd. Dezelfde onderzoekers toonden vervolgens de aanwezigheid van verhoogde titers tegen streptokokken M12 en M19 eiwitten aan bij patiënten met GTS vergeleken met de controlegroep, terwijl de antilichaamtiter tegen M1, M4 en M6 niet verschilde tussen GTS groepen en controlegroepen. Ook Cardona en Orefici (2001) rapporteerden beduidend hogere gemiddelde antistreptolysine titers bij kinderen met tics vergeleken met controle kinderen, en vonden een positieve correlatie tussen antistreptolysine titers en de ernst van de tics, zoals gemeten door de Yale Global Tic Severity Scale. Hogere gemiddelde niveaus van anti-streptokokken antilichaamtiter bij patiënten met GTS vergeleken met controles zijn ook beschreven door anderen (Morer et al 2006;. Creti et al 2004;. Rizzo et al 2006;. Martino et al 2011;. Cheng et al . 2012), hoewel er ook negatieve onderzoeken waren, vooral in de VS, waarbij geen

verhoogde titers gevonden werden bij mensen met een ticstoornis (Singer vinden bij al, 1998; Peterson et al 2000; Morshed et al. 2002; Loiselle et al 2003).

Het cross-sectionele design van deze onderzoeken maakt het moeilijk deze bevindingen te interpreteren, vooral omdat antilichaamspiegels bij deze patiënten noch ten tijde van de eerste verschijning van de tics, noch in een tijd van symptoom verergering werden beoordeeld, maar op een willekeurig tijdstip.

Waar zou een verhoogde antistreptokokkentiter op kunnen wijzen? Hebben patiënten met tics vaker streptokokkeninfecties? Reageert hun immuunsysteem anders op streptokokken? Of is er een gedeelde onderliggende kwetsbaarheidsfactor die zowel voor tics als voor auto immuunreacties predisponeert? Patiënten met GTS blijken vaker dan controles streptokokkeninfectie te hebben gehad vóórafgaand aan het begin van de tics (Mell et al 2005; Leslie et al 2008), hoewel deze bevindingen niet werden bevestigd in een andere studie (Schrag et al., 2009). Maar die bevinding geeft geen antwoord op de hierboven gestelde vragen. Daarvoor zijn longitudinale studies nodig.

Over het algemeen zijn de uitkomsten van de longitudinale onderzoeken echter niet eenduidig geweest. Een eerste kleinschalige longitudinale studie met 47 patiënten met GTS en/of OCS vond geen verband tussen symptoomverergeringen en nieuwe GABHS infecties (Luo et al. 2004). In een ander longitudinaal onderzoek met 25 kinderen werden wel positieve correlaties gerapporteerd tussen streptokokken titers en ernst van obsessieve-compulsieve symptomen in een subgroep van patiënten met grote symptoom fluctuaties (Murphy et al. 2004). Deze subgroep had meer kans op verhoogde streptokokken titers in vergelijking met patiënten zonder deze heftige symptoomschommelingen. Bij een volgend groter longitudinaal onderzoek met 693 gezonde kinderen (leeftijd 3-12 jaar), die maandelijks werden gemonitord gedurende 8 maanden, werd een sterke relatie gevonden tussen een positieve GABHS keelkweek en het ontstaan van choreaforme bewegingen- en gedragsveranderingen, in de vorm van hyperactiviteit (Murphy et al. 2007). In een ander longitudinaal onderzoek waren nieuw gediagnosticeerde infecties voorspellend voor een bescheiden toename van de ernst van tic- en obsessief-compulsieve symptomen, vooral in combinatie met een hoge mate van psychosociale stress (Lin et al., 2010). Daarentegen vonden Martino et al. (2011), die 144 patiënten met GTS volgde met intervallen van 3 maanden, dat nieuwe infecties klinische verergeringen niet voorspelden.

Ondanks deze inconsistenties lijkt er over het algemeen wel een verband tussen GABHS infecties en GTS. De resultaten van de thans lopende grootschalige longitudinale studies moeten worden afgewacht voordat we definitieve conclusies kunnen trekken over de rol van GABHS infecties bij GTS.

De steun voor de mogelijkheid dat GABHS infecties tic-achtig gedrag induceren komt ook voort uit dieronderzoek. Aangevoerd is dat blootstelling van ratten aan GABHS -antigeen leidt tot compulsief repetitief gedrag en motorische stoornissen (Brimberg et al. 2012). Eerder werd al aangevoerd dat muizen die waren geïmmuniseerd en gestimuleerd met streptokokken bewegings- en gedragsstoornissen vertoonden wat samenhang met de aanwezigheid van serum antilichamen die reageerden op verschillende hersengebieden zoals de lobus pallidus en thalamus (Hoffman et al. 2004). Deze resultaten zijn in overeenstemming met de hypothese dat de immuunrespons op streptokokken kan leiden tot bewegingen en gedragsveranderingen. Interessant is dat een aantal onderzoeken ook een rol voor niet-streptokokkeninfecties suggereren. Gevalsbeschrijvingen lieten zien dat zowel het Borna-virus (Dietrich et al. 2005) als mycoplasma pneumoniae (Muller et al 2004; Matsuo et al 2004) kunnen leiden tot tics en/of OCS. In een longitudinale studie rapporteerde Hoekstra et al. een verband tussen viraal-geïnduceerde verkoudheid en tic verergeringen bij een niet-geselecteerde patiëntengroep met GTS (Hoekstra et al. 2005). Verder is een nauwe tijdsrelatie beschreven tussen bovenste

luchtweginfecties en het daaropvolgende optreden van tics bij drie patiënten die een dystonisch syndroom hadden met aanwezigheid van anti-basale ganglia antilichamen in het bloed (Edwards et al. 2004). Tenslotte werden hogere antilichaamtiteren tegen chlamydia trachomatis gevonden bij patiënten met GTS in vergelijking met controles. Dit laat zien dat de rol van infecties bij GTS niet beperkt is tot streptokokkeninfecties.

Concluderend zijn er relatief veel onderzoeksgegevens beschikbaar over een mogelijke verband tussen streptokokkeninfecties en GTS. De beschikbare gegevens lijken te suggereren dat patiënten met GTS gevoeliger zijn voor infecties in het algemeen en streptokokkeninfecties in het bijzonder. Bovendien hebben dierstudies overtuigend aangetoond dat immunisatie met streptokokken antigenen of overdracht van antilichamen opgeroepen door immunisatie inderdaad kan leiden tot tics. Er zijn echter ook aanwijzingen voor de betrokkenheid van niet-streptokokken infecties, waaronder veel voorkomende virale infecties.

6.3.4 Immunologie

Waarom hebben patiënten met GTS vaker infecties? Sommige onderzoekers hebben gewezen op subtiele afwijkingen in het afweersysteem als mogelijke verklaring. Zo bleken IgA spiegels van patiënten met GTS en/of OCS verlaagd vergeleken met de controlegroep, wat een verklaring kan geven waarom kinderen met GTS vatbaarder zijn voor bovenste luchtweginfecties (Kawikova et al 2010.). Deze bevinding kon echter niet worden gerepliceerd in later onderzoek. Daarin werden juist verlaagde serumspiegels van IgG3 en mogelijk ook IgM bij patiënten met GTS gevonden vergeleken met controles (Bos-Veneman et al. 2010). In een recenter onderzoek bleken patiënten met GTS een lagere receptor expressie te hebben van TLR4 na stimulatie met lipopolysaccharide (bedoeld om een bacteriële infectie na te bootsen), en hogere spiegels oplosbaar CD14; beide zijn receptoren die een rol spelen bij cytokine reacties op infecties (Weidinger et al. 2014). Deze bevindingen wijzen op een verminderde activering van de aangeboren immuunrespons in GTS, vooral met betrekking tot bacteriële infecties, wat een verklaring kan zijn voor een verhoogde vatbaarheid voor infecties. Ook bleek het aantal monocyten significant hoger te zijn bij patiënten met GTS vergeleken met controles, terwijl de spiegels van cytokines als TNF-alfa, SIL1-ra en sCD14 significant lager waren bij patiënten met GTS (Matz et al. 2012).

6.3.5 Antineuronale antilichamen

Is infectie - geïnduceerde auto-immuniteit de oorzaak voor het ontstaan van tics, of is het verband tussen GTS en infecties slechts een bijverschijnsel?

De aanwezigheid van auto-antilichamen die reageren met delen van de hersenen, met name de basale ganglia, die betrokken zijn bij tic stoornissen, is potentieel bewijzend voor de autoimmuun-hypothese van GTS. Helaas is er nog geen gestandaardiseerde methode beschikbaar om anti-basale ganglia antilichamen aan te tonen.

Tot nu toe hebben verschillende onderzoeksgroepen een verhoogde aanwezigheid van antineuronale antilichamen in sera van patiënten met GTS gevonden vergeleken met gezonde controles, (Kiessling et al 1993;. Murphy et al 1997;. Singer et al 1998;. Laurino 1997; Singer et al 1999;. Morshed et al 2002). Er zijn echter ook een aantal negatieve studies, die geen verhoogde titers van antineuronale antilichamen vonden tussen patiënten met GTS of PANDAS en gezonde controles (Brilot et al 2011;. Morris et al 2009;. Singer et al 2005a.), of geen verband vonden tussen tic verergeringen van patiënten met GTS en antineuronale antilichamen (Singer et al. 2008).

In studies met diermodellen worden eveneens antineurale autoantilichamen gevonden. Bij ratten bleek na inspuiten van serum of gezuiverd IgG afkomstig van patiënten met GTS tic-achtige gedrag te ontstaan wat niet gebeurde wanneer sera van gezonde controles werden gebruikt (Hallett et al 2000; Taylor et al . 2002). In een meer recente studie werd aangetoond dat passieve overdracht van GABHS geïnduceerde immunoglobuline G in muizen ook leidt tot tic-achtig gedrag (Yaddanapudi et al. 2010). Ook werd aangetoond dat IgG van aan GABHS-blootgestelde ratten reageren met D1 en D2 dopamine receptoren en 5HT-2A en 5HT-2C serotonine receptoren in vitro, terwijl in vivo, IgG afzettingen in het striatum van geïnfuseerde ratten ook op andere specifieke hersenen eiwitten zoals dopamine-receptoren, de serotonine transporter en andere neuronale eiwitten is terug te vinden, hiermee suggererend dat er een direct oorzakelijk verband is tussen de IgG reacties op de infectie en neuronale deficiënties van waaruit de tics ontstaan (Lotan et al., 2014).

Helaas zijn er ook negatieve studies (Loiselle et al 2004; Singer et al 2005b.).

De rol van autoantilichamen bij ticstoornissen is al met al niet helder. Diermodellen hebben gewezen op het belang van door infecties geïnduceerde antineuronale antilichamen.

6.3.6 Op immunologie gebaseerde behandeling

Heeft de mogelijke betrokkenheid van de auto-immuniteit gevolgen voor de behandeling? Bestaande klinische studies met betrekking tot immunomodulerende therapie voor GTS zijn nog zeer beperkt. Een klein aantal gevalsbeschrijvingen liet verbetering in tic ernst na immunosuppressie met corticosteroiden zien (Geschwind en Kondo 1979; Matarazzo 1992 Kondo en Kabasawa 1978). Andere gevalsbeschrijvingen hebben verbetering van de symptomen beschreven bij kinderen, die voldoen aan de criteria van PANDAS, met plasmaferese (Allen et al 1995; Tucker et al 1996; Giedd et al, 1996) of intraveneuze immunoglobulines (IVIG) (Allen et al., 1995; Muller et al, 1997; Perlmutter et al 1998; Zykov et al 2009). In sommige gevalsbeschrijvingen is na succesvolle plasmaferese penicilline profylaxe verstrekt om te voorkomen dat nieuwe GABHS infecties ontstaan (Allen et al. 1995).

In een gecontroleerd onderzoek naar de werkzaamheid van immunomodulerende therapie vergeleken met placebo bij patiënten met GTS / OCD (Perlmutter et al. 1999) bleken zowel IVIG als plasmaferese te leiden tot opvallende verbeteringen in de ernst van OCS symptomen, angstklachten en het algemene functioneren. De tic symptomen bleken alleen bij plasmaferese significant verbeterd. De kinderen in de placebo conditie lieten geen enkele verbetering zien. Interessant is dat deze verbeteringen stand hielden tot 1 jaar na behandeling van zowel plasmaferese en IVIG.

Latimer et al (2015) beschreven 35 PANDAS patiënten in een open studie waarbij plasmaferese is toegepast. Zij rapporteerden een verbetering van symptomen met gemiddeld 68%. Gezien de lage aantallen patiënten en het ontbreken van replicatiestudies moet de mogelijke effectiviteit van plasmaferese als voorlopig worden beschouwd. Hetzelfde geldt voor IVIG. IVIG bleek niet effectiever dan placebo in een studie met GTS patiënten (Hoekstra et al. 2004b) te zijn. Kovacevic et al (2015) beschreef echter 12 succesvolle casus na IVIG behandeling. Een recente dubbelblind gerandomiseerde onderzoek met IVIG bij 35 patiënten met PANDAS kon in de geblindeerde fase echter geen significant effect aantonen voor IVIG boven placebo (Williams et al 2016).

Een andere behandelingsoptie is het voorkomen van streptokokkeninfecties met antibiotica. Na een jaar behandeling met antibiotica bleek het aantal neuropsychiatrische symptomen bij kinderen met PANDAS te verminderen in vergelijking met het jaar voorafgaand aan behandeling met antibiotica (Snider et al. 2005). In een retrospectief onderzoek, met verder gezonde kinderen met een gedocumenteerde streptokokken keelinfectie die vervolgens

werden behandeld met antibiotica werd geen hoger risico voor het ontwikkelen van tics of obsessief-compulsieve symptomen gevonden dan kinderen zonder streptokokken infecties (Perrin et al. 2004). Murphy et al (2015) beschreven een gerandomiseerde placebo gecontroleerde trial bij 20 kinderen met “acuut gestarte tics of OCS” met cefdinir, een antibioticum. Zij vonden geen significante verschillen in tic ernst of OCS tussen de groepen. De studie was echter te klein om definitieve conclusies te trekken.

Gezien de schaarse gegevens worden nu immuun-gebaseerde behandelingen niet routinematig gegeven. Antibioticabehandeling kan gepaard gaan met de ontwikkeling van resistentie. Plasmaferese en ook IVIG zijn invasieve behandelingen die alleen moet worden gedaan als onderdeel van gecontroleerde studies. Toekomstig onderzoek zou zich moeten richten op het identificeren van patiënten bij wie auto-immuniteit een rol speelt en die waarschijnlijk het meest profiteren van immunomodulerende behandelingen.

6.3.7 Klinische implicaties

De huidige kennis over de rol van de perinatale complicaties als risicofactor voor ticstoornissen en comorbide stoornissen, als ook de impact van psychosociale stress en infecties moet een routine onderdeel zijn van psycho-educatie (zie hoofdstuk). Dit dient op een doordachte manier te gebeuren waarmee schuldgevoelens bij ouders vermeden worden. Aan de ene kant benadrukt dit de relevantie van neurobiologische factoren voor ouders; aan de andere kant geeft het ook een opening over potentiële mogelijkheden voor preventiestrategieën. Hoewel het nut van een gezonde levensstijl tijdens de zwangerschap voor het verminderen van het risico op tics bij de nakomelingen van genetisch gevoelige ouders nooit als zodanig is onderzocht, zou het geen kwaad kunnen om dit te promoten. Voor PANDAS is het van belang om altijd navraag te doen naar een mogelijk verband van tics met GABHS infecties. Zo nodig kan het bestaan van infecties worden getest en bij bevestigde infecties deze adequaat te behandelen. Immunologische behandelingen zijn vooralsnog voorbehouden aan gespecialiseerde centra en onderzoeksinstituten.

6.4 Conclusie

Samenvattend zijn er meerdere factoren die hun invloed uitoefenen op verschillende momenten in de ontwikkeling van een kind. Figuur 2 illustreert hoe genetische, epigenetische en omgevingsfactoren betrokken zijn bij de biologische en vooral immunologische, neurologische en psychosociale ontwikkeling van het kind (Martino et al 2015)(Martino, Zis, and Buttiglione 126-43).

Ouders verhogen met hun genetische belasting, epigenetische factoren en omgevingsfactoren de kans op de ontwikkeling van GTS voor hun kind. Roken van de moeder tijdens de zwangerschap is daarbij een bij herhaling gevonden relatief grote omgevingsrisicofactor. Complicaties rondom de geboorte voegen daar vervolgens extra risico op ontwikkelen van GTS aan toe. Gedurende het leven wordt het kind zowel aan omgevingsstressoren zoals infecties alsook psychosociale stress factoren blootgesteld die allen het risico verhogen en ook een interactieve effect hebben op het ontstaan en beloop van neuropsychiatrische aandoeningen en GTS in het bijzonder. In die zin lijkt er sprake van epifinaliteit, multiple oorzaken convergeren naar één uitkomst, in dit geval GTS. De weg waarlangs deze factoren hun invloed uitoefenen is complex en loopt via het zich ontwikkelende brein.

2015)(Martino, Zis, and Buttiglione 126-43).

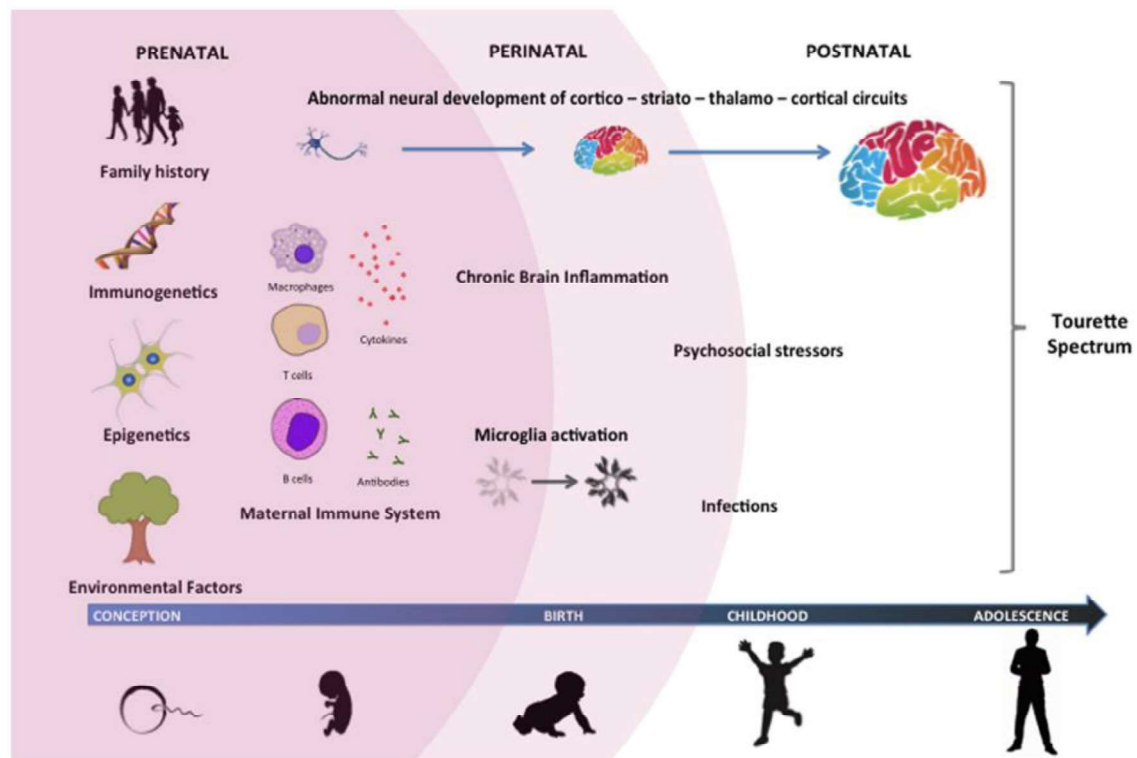


Fig. 2 – The figure provides an at-one-glance representation of the neural-immune crosstalk in Tourette syndrome, from conception to adolescence.

Uit Martino et al 2015 Brain Research The role of immune mechanisms in Tourette syndrome

Referenties

Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE. Case study: a new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34:307–11.

Bornstein, R.A., Stefl, M.E., Hammond, L., 1990. A survey of Tourette syndrome patients and their families: the 1987 Ohio Tourette Survey. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2, 275–281.

Bos-Veneman NG, Minderaa RB, Hoekstra PJ. (2010a) The DRD4 gene and severity of tics and comorbid symptoms: main effects and interactions with delivery complications. *Mov Disord*. 25(10):1470-6

Bos-Veneman NG, Kuin A, Minderaa RB, Hoekstra PJ. (2010b) Role of perinatal adversities on tic severity and symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with a tic disorder. *J Dev Behav Pediatr*. 31(2):100-6.

Bos-Veneman NG, Olieman R, Tobiasova Z, Hoekstra PJ, Katsovich L, Bothwell AL, et al. Altered immunoglobulin profiles in children with Tourette syndrome. *Brain Behav Immun*. 2011;25:532–8.

Brilot F, Merheb V, Ding A, Murphy T, Dale RC. Antibody binding to neuronal surface in Sydenham chorea, but not in PANDAS or Tourette syndrome. *Neurology*. 2011;76:1508–13.

Brimberg L, Benhar I, Mascaro-Blanco A, Alvarez K, Lotan D, Winter C, et al. Behavioral, pharmacological, and immunological abnormalities after streptococcal exposure: a novel rat model of Sydenham chorea and related neuropsychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37:2076–87.

Burd L, Severud R, Klug MG, Kerbeshian J. (1999) Prenatal and perinatal risk factors for Tourette disorder. *J Perinat Med*. 27(4):295-302.

Cardona F, Orefici G. Group A streptococcal infections and tic disorders in an Italian pediatric population. *J Pediatr*. 2001;138:71–5.

Carney, P.A., 1977. Recurrence of Gilles de la Tourette syndrome. *British Medical Journal* 1, 884.

Chappell, P.B., Riddle, M., Anderson, G., Scahill, L., Hardin, M., Walker, D., Cohen, D., Leckman, J., 1994. Enhanced stress responsivity of Tourette syndrome patients undergoing lumbar puncture. *Biological Psychiatry* 36, 35–43.

Chappell, P.B., Leckman, J.F., Goodman, W., Bissette, G., Pauls, D., Anderson, G., Riddle, M., Scahill, L., McDougale, C., Cohen, D., 1996. Elevated cerebrospinal fluid corticotrophin-releasing factor in Tourette's syndrome: comparison to obsessive-compulsive disorder and normal controls. *Biological Psychiatry* 39, 776–783.

Conelea, C.A., Woods, D.W., 2008. The influence of contextual factors on tic expression in Tourette's syndrome: a review. *Journal of Psychosomatic Research* 65, 487–496.

Conelea, C.A., Woods, D.W., Brandt, B.C., 2011. The impact of a stress induction task on tic frequencies in youth with Tourette syndrome. *Behaviour Research and Therapy* 49, 492–497.

Corbett, B.A., Mendoza, S.P., Baym, C.L., Bunge, S.A., Levine, S., 2008. Examining cortisol rhythmicity and responsivity to stress in children with Tourette syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 33, 810–820.

Das A, Radhakrishnan A. A case of PANDAS with Kleine-Levin type periodic hypersomnia. *Sleep Med*. 2012;13:319–20.

Dietrich DE, Zhang Y, Bode L, Munte TF, Hauser U, Schmorl P, et al. Brain potential amplitude varies as a function of Borna disease virus-specific immune complexes in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. 2005;10:515–20.

- Eapen V, Fox-Hiley P, Banerjee S, Robertson M. (2004) Clinical features and associated psychopathology in a Tourette syndrome cohort. *Acta Neurol Scand.* 109(4):255-60.
- Edwards MJ, Dale RC, Church AJ, Trikouli E, Quinn NP, Lees AJ, et al. Adult-onset tic disorder, motor stereotypes, and behavioural disturbance associated with anti-basal ganglia antibodies. *Mov Disord.* 2004;19:1190–6.
- Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, Heine-Suñer D, Cigudosa JC, Urioste M, Benitez J, Boix-Chornet M, Sanchez-Aguilera A, Ling C, Carlsson E, Poulsen P, Vaag A, Stephan Z, Spector TD, Wu YZ, Plass C, Esteller M. (2005). Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 6;102(30):10604-9.
- Findley, D.B., Leckman, J.F., Katsovich, L., Lin, H., Zhang, H., Grantz, H., Otko, J., Lombroso, P.J., King, R.A., 2003. Development of the Yale Children's Global Stress
- Geschwind N, Kondo K. Corticosteroid therapy and Tourette syndrome. *Ann Neurol.* 1979;5:495.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. (2008) Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 5;371(9606):75-84.
- Hachiya Y, Miyata R, Tanuma N, Hongou K, Tanaka K, Shimoda K, et al. Autoimmune neurological disorders associated with group-A beta-hemolytic streptococcal infection. *Brain Dev.* 2013;35:670–4.
- Hallett JJ, Harling-Berg CJ, Knopf PM, Stopa EG, Kiessling LS. Anti-striatal antibodies in tourette syndrome cause neuronal dysfunction. *J. Neuroimmunol.* 2000;111:195–202.
- Hoekstra PJ, Kallenberg CG, Korf J, Minderaa RB. Is Tourette's syndrome an autoimmune disease? *Mol Psychiatry.* 2002;7:437–45.
- Hoekstra PJ, Bijzet J, Limburg PC, Kallenberg CG, Minderaa RB. Elevated binding of D8/17-specific monoclonal antibody to B lymphocytes in Tic disorder patients. *Am J Psychiatry.* 2004;161:1501–2.
- Hoekstra, P.J., Minderaa, R.B., Kallenberg, C.G., 2004. Lack of effect of intravenous immunoglobulins on tics: a double-blind placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry* 65, 537–542.
- Hoekstra, P.J., Steenhuis, M.P., Kallenberg, C.G., Minderaa, R.B., 2004. Association of small life events with self reports of tic severity in pediatric and adult tic disorder patients: a prospective longitudinal study. *Journal of Clinical Psychiatry* 65, 426–431.
- Hoekstra, P.J., Manson, W.L., Steenhuis, M.P., Kallenberg, C.G., Minderaa, R.B., 2005. Association of common cold with exacerbations in pediatric but not adult patients with tic disorder: a prospective longitudinal study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 15, 285–292.

- Hoekstra PJ, Minderaa RB, Kallenberg CG. Lack of effect of intravenous immunoglobulins on tics: A double-blind placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2004b;65:537–42.
- Hoffman KL, Hornig M, Yaddanapudi K, Jabado O, Lipkin WI. A murine model for neuropsychiatric disorders associated with group A beta-hemolytic streptococcal infection. *J Neurosci*. 2004;18:1780–91.
- Hyde TM, Aaronson BA, Randolph C, Rickler KC, Weinberger DR. (1992) Relationship of birth weight to the phenotypic expression of Gilles de la Tourette's syndrome in monozygotic twins. *Neurology*.42(3 Pt 1):652-8.
- Iida J, Sakiyama S, Iwasaka H, Hirao F, Hashino K, Kawabata Y, Ikawa G. (1996) The clinical features of Tourette's disorder with obsessive-compulsive symptoms. *Psychiatry Clin Neurosci*. 50(4):185-9.
- Incagnoli T, Kane R. (1983) Developmental perspective of the Gilles de la Tourette syndrome. *Percept Mot Skills*. 57(3 Pt 2):1271-81.
- Kano Y, Leckman JF, Pauls DL. (2002) Clinical characteristics of Tourette syndrome probands and relatives' risks. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 41(10):1148-9.
- Kano Y, Ohta M, Nagai Y, Pauls DL, Leckman JF. (2001) A family study of Tourette syndrome in Japan. *Am J Med Genet*.105(5):414-21.
- Kawikova I, Grady BP, Tobiasova Z, Zhang Y, Vojdani A, Katsovich L, et al. Children with Tourette's syndrome may suffer immunoglobulin A dysgammaglobulinemia: preliminary report. *Biol Psychiatry*. 2010;67(7):679–83.
- Kiely JL, Kleinman JC (1993). Birth-weight-adjusted infant mortality in evaluations of perinatal care: towards a useful summary measure. *Stat Med*. 12(3-4):377-92.
- Kiessling LS, Marcotte AC, Culpepper L. Antineuronal antibodies in movement disorders. *Pediatrics*. 1993;92:39–43.
- Kondo K, Kabasawa T. Improvement in Gilles de la Tourette syndrome after corticosteroid therapy. *Ann Neurol*. 1978;4:387.
- Kovacevic, M., P. Grant, and S. E. Swedo. Use of intravenous immunoglobulin in the treatment of twelve youths with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 25.1 (2015): 65-69.
- Krause D, Matz J, Weidinger E, Wagner J, Wildenauer A, Obermeier M, et al. Association between intracellular infectious agents and Tourette's syndrome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;260:359–363.

- Kurlan R. Tourette's syndrome and 'PANDAS': will the relation bear out? Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection. *Neurology*. 1998;50:1530–4.
- Latimer, M. E., et al. Therapeutic plasma apheresis as a treatment for 35 severely ill children and adolescents with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 25.1 (2015): 70-75.
- Lebowitz, E.R., Motlagh, M.G., Katsovich, L., King, R.A., Lombroso, P.J., Grantz, H., Lin, H., Bentley, M.J., Gilbert, D.L., Singer, H.S., Coffey, B.J., 2012. Tourette Syndrome Study Group, Tourette syndrome in youth with and without obsessive compulsive disorder and attention deficit hyperactivity disorder. *European Child and Adolescent Psychiatry* 21, 451–457.
- Leckman JF, Dolnansky ES, Hardin MT, Clubb M, Walkup JT, Stevenson J, Pauls DL. (1990). Perinatal factors in the expression of Tourette's syndrome: an exploratory study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 29(2):220-6.
- Leckman JF, Price RA, Walkup JT, Ort S, Pauls DL, Cohen DJ (1987). Nongenetic factors in Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 44(1):100
- Leckman, J.F., Goodman, W.K., Anderson, G.M., Riddle, M.A., Chappell, P.B., McSwiggan-Hardin, M.T., McD. Ougle, C.J., Scahill, L.D., Ort, S.I., Pauls, D.L., Cohen, D.J., Price, L.H., 1995. Cerebrospinal fluid biogenic amines in obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome, and healthy controls. *Neuropsychopharmacology* 12, 73–86.
- Leckman JF (2002) Tourette's syndrome. *Lancet*. 2002;360:1577–86.
- Leckman JF, Katsovich L, Kawikova I, Lin H, Zhang H, Kronig H, et al. Increased serum levels of interleukin-12 and tumor necrosis factor-alpha in Tourette's syndrome. *Biol Psychiatry*. 2005;57:667–73.
- Leslie DL, Kozma L, Martin A, Landeros A, Katsovich L, King RA, et al. Neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection: a case-control study among privately insured children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47:1166–72.
- Lin, H., Katsovich, L., Ghebremichael, M., Findley, D.B., Grantz, H., Lombroso, P.J., King, R.A., Zhang, H., Leckman, J.F., 2007. Psychosocial stress predicts future symptom severities in children and adolescents

- with Tourette syndrome and/or obsessive-compulsive disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 48, 157–166.
- Lin H, Williams KA, Katsovich L, Findley DB, Grantz H, Lombroso PJ, et al. Streptococcal upper respiratory tract infections and psychosocial stress predict future tic and obsessive-compulsive symptom severity in children and adolescents with Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2010;67:684–91.
- Loiselle CR, Lee O, Moran TH, Singer HS. Striatal microinfusion of Tourette syndrome and PANDAS sera: Failure to induce behavioral changes. *Mov Disord*. 2004;19:390–6.
- Loiselle CR, Wendlandt JT, Rohde CA, Singer HS. Antistreptococcal, neuronal and nuclear antibodies in Tourette syndrome. *Pediatr Neurol*. 2003;28:119–125.
- Lotan D, Benhar I, Alvarez K, Mascaro-Blanco A, Brimberg L, Frenkel D, et al. Behavioral and neural effects of intra-striatal infusion of anti-streptococcal antibodies in rats. *Brain Behav Immun*. 2014;38:249–62.
- Luo F, Leckman JF, Katsovich L, Findley D, Grantz H, Tucker DM, et al. Prospective longitudinal study of children with tic disorders and/or obsessive-compulsive disorder: Relationship of symptom exacerbations to newly acquired streptococcal infections. *Pediatrics*. 2004;113:e578–85.
- Martino D, Chiarotti F, Buttiglione M, Cardona F, Creti R, Nardocci N, et al. The relationship between group A streptococcal infections and Tourette syndrome: a study on a large service-based cohort. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53:951–7.
- Martino D, Defazio G, Giovannoni G. The PANDAS subgroup of tic disorders and childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *J Psychosom Res*. 2009;67:547–57.
- Martino, D., P. Zis, and M. Buttiglione. The role of immune mechanisms in Tourette syndrome. *Brain Res*. 1617 (2015): 126-43.
- Matarazzo EB. Tourette's syndrome treated with ACTH and prednisone: report of two cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1992;2:215–26.

- Mathews CA, Bimson B, Lowe TL, Herrera LD, Budman CL, Erenberg G, Naarden A, Bruun RD, Freimer NB, Reus VI (2006). Association between maternal smoking and increased symptom severity in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry*. 163(6):1066-73.
- Mathews CA, Scharf JM, Miller LL, Macdonald-Wallis C, Lawlor DA, Ben-Shlomo Y. (2014) Association between pre- and perinatal exposures and Tourette syndrome or chronic tic disorder in the ALSPAC cohort. *Br J Psychiatry*. 2014 Jan;204(1):40-5
- Matsuo M, Tsuchiya K, Hamasaki Y, Singer HS. Restless legs syndrome: Association with streptococcal or mycoplasma infection. *Pediatr Neurol*. 2004;31:119–21.
- Mell LK, Davis RL, Owens D. Association between streptococcal infection and obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome, and tic disorder. *Pediatrics*. 2005;116:56–60.
- Morris-Berry CM, Pollard M, Gao S, Thompson C; Tourette Syndrome Study Group, Singer HS. Anti-streptococcal, tubulin, and dopamine receptor 2 antibodies in children with PANDAS and Tourette syndrome: single-point and longitudinal assessments. *J Neuroimmunol*. 2013;264:106-13.
- Motlagh MG, Katsovich L, Thompson N, Lin H, Kim YS, Scahill L, Lombroso PJ, King RA, Peterson BS, Leckman JF (2010). Severe psychosocial stress and heavy cigarette smoking during pregnancy: an examination of the pre- and perinatal risk factors associated with ADHD and Tourette syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 19(10):755-64.
- Muller N, Kroll B, Schwarz MJ, Riedel M, Straube A, Lutticken R, et al. Increased titers of antibodies against streptococcal M12 and M19 proteins in patients with Tourette's syndrome. *Psychiatry Res*. 2001;25:187–93.
- Muller N, Riedel M, Blendinger C, Oberle K, Jacobs E, Abele-Horn M. Mycoplasma pneumoniae infection and Tourette's syndrome. *Psychiatry Res*. 2004;129:119–25.
- Muller N, Riedel M, Straube A, Gunther W, Wilske B, et al. Increased anti-streptococcal antibodies in patients with Tourette's syndrome. *Psychiatry Res*. 2000;94:43–9.

- Murphy TK, Goodman WK, Fudge MW, Williams RC Jr, Ayoub EM, Dalal M, et al. B lymphocyte antigen D8/17: a peripheral marker for childhood-onset obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome? *Am J Psychiatry*. 1997;154:402–7.
- Murphy TK, Sajid M, Soto O, Shapira N, Edge P, Yang M, et al. Detecting pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus in children with obsessive-compulsive disorder and tics. *Biol Psychiatry*. 2004;55:61–8.
- Murphy TK, Snider LA, Mutch PJ, Harden E, Zaytoun A, Edge PJ, et al. Relationship of movements and behaviors to Group A Streptococcus infections in elementary school children. *Biol Psychiatry*. 2007;61:279–84.
- Murphy, T. K., et al. Cefdinir for recent-onset pediatric neuropsychiatric disorders: a pilot randomized trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 25.1 (2015): 57-64.
- Nelson, D.A., 1993. Tourette's and stress. *Neurology* 43, 237–239.
- Nigg J, Nikolas M, Burt SA (2010). Measured gene-by-environment interaction in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 49(9):863-73.
- Párraga HC, Párraga MI, Spinner LR, Kelly DP, Morgan SL. (1998). Clinical differences between subjects with familial and non-familial Tourette's syndrome: a case series. *Int J Psychiatry Med*. 28(3):341-51.
- Pasamanick B, Kawi A. (1956). A study of the association of prenatal and paranatal factors with the development of tics in children; a preliminary investigation. *J Pediatr*. 48(5):596-601.
- Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet*. 1999;354:1153–58.
- Perrin EM, Murphy ML, Casey JR, Pichichero ME, Runyan DK, Miller WC, et al. Does group A beta-hemolytic streptococcal infection increase risk for behavioral and neuropsychiatric symptoms in children? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:848–56.
- Peterson BS, Leckman JF. The temporal dynamics of tics in Gilles de la Tourette syndrome. *Biol Psychiatry*. 1998;44:1337–48.
- Pringsheim T, Sandor P, Lang A, Shah P, O'Connor P.(2009) Prenatal and perinatal morbidity in children with Tourette syndrome and attention-deficit hyperactivity disorder. *J Dev Behav Pediatr*. 30(2):115-21.

- Rizzo R, Gulisano M, Pavone P, Fogliani F, Robertson MM. Increased antistreptococcal antibody titers and anti-basal ganglia antibodies in patients with Tourette syndrome: controlled cross-sectional study. *J Child Neurol.* 2006;21:747–53.
- Saccomani L, Fabiana V, Manuela B, Giambattista R.(2005) Tourette syndrome and chronic tics in a sample of children and adolescents. *Brain Dev.* 27(5):349-52
- Santangelo SL, Pauls DL, Goldstein JM, Faraone SV, Tsuang MT, Leckman JF. (1994) Tourette's syndrome: what are the influences of gender and comorbid obsessive-compulsive disorder? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 33(6):795-804.
- Schrag A, Gilbert R, Giovannoni G, Robertson MM, Metcalfe C, Ben-Shlomo Y, et al. Streptococcal infection, Tourette syndrome, and OCD: is there a connection? *Neurology.* 2009;73:1256–63.
- Shapiro AK, Shapiro E, Wayne H. (1972). Birth, developmental, and family histories and demographic information in Tourette's syndrome. . *J Nerv Ment Dis.* 155(5):335-44.
- Shapiro AK, Shapiro E, Wayne HL, Clarkin J, Bruun RD. (1973) Tourette's syndrome: summary of data on 34 patients. *Psychosom Med.*35(5):419-35.
- Shulman ST. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococci (PANDAS). *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18:281–2.
- Silva, R.R., Munoz, D.M., Barickman, J., Friedhoff, A.J., 1995. Environmental factors and related fluctuation of symptoms in children and adolescent with Tourette's disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 36,305–312.
- Singer HS, Gause C, Morris C, Lopez P; Tourette Syndrome Study Group. Serial immune markers do not correlate with clinical exacerbations in pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *Pediatrics.* 2008;121:1198–1205.
- Singer HS, Giuliano JD, Hansen BH, Hallett JJ, Laurino JP, Benson M, et al. Antibodies against human putamen in children with Tourette syndrome. *Neurology.* 1998;50:1618–24.
- Singer HS, Hong JJ, Yoon DY, Williams PN. Serum autoantibodies do not differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls. *Neurology.* 2005a;13:1701–7.
- Snider LA, Lougee L, Slattery M, Grant P, Swedo SE. Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry.* 2005;57:788–92.
- Steingard R, Dillon-Stout D. Tourette's syndrome and obsessive compulsive disorder. Clinical aspects. *Psychiatr Clin North Am.* 1992;15:849–60.

- Storch EA, Gerdes AC, Adkins JW, Geffken GR, Star J, Murphy T. Behavioral treatment of a child with PANDAS. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004;43:510–11.
- Swedo SE. Sydenham's chorea. A model for childhood auto-immune neuropsychiatric disorders. *JAMA.* 1994;272:1788–91.
- Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry.* 1998;199:264–71.
- Swedo SE, Leonard HL, Schapiro MB, Casey BJ, Mannheim GB, Lenane MC, et al. Sydenham's chorea: physical and psychological symptoms of St Vitus dance. *Pediatrics.* 1993;91:706–13.
- Swedo, SE, Leckman, JF, Rose, NR 2013. From research subgroup to clinical syndrome: Modifying the PANDAS Criteria to Describe PANS (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome) *Pediatr Therapeut* 2012;2-2-1000113.
- Taylor JR, Morshed SA, Parveen S, Mercadante MT, Scahill L, Peterson BS, et al. An animal model of Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry.* 2002;159:657–60.
- Thapar A, Rutter M (2009). Do prenatal risk factors cause psychiatric disorder? Be wary of causal claims. *Br J Psychiatry.* 195(2):100-1.
- Tucker DM, Leckman JF, Scahill L, Wilf GE, LaCamera R, Cardona L, et al. A putative poststreptococcal case of OCD with chronic tic disorder, not otherwise specified. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996;35:1684–91.
- Ward C, Lewis S, Coleman T. (2007) Prevalence of maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure during pregnancy and impact on birth weight: retrospective study using Millennium Cohort. *BMC Public Health.* 7:81.
- Weidinger E, Krause D, Wildenauer A, Meyer S, Gruber R, Schwarz MJ, et al. Impaired activation of the innate immune response to bacterial challenge in Tourette syndrome. *World J Biol Psychiatry.* 2014;15:453–8.
- Williams KA, Swedo SE, Farmer CA, Grantz H, Grant PJ, D'Souza P, Hommer R, Katsovich L, King RA, Leckman JF. Randomized, Controlled Trial of Intravenous Immunoglobulin for Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry,* 2016; S0890-8567(16)31158-3
- Wood, B.L., Kleba, K., Gbadebo, O., Lichter, D., Kurlan, R., Miller, B., 2003. Pilot study of effect of emotional stimuli on tic severity in children with Tourette's syndrome. *Movement Disorders* 18, 1392–1395.

- Yaddanapudi K, Hornig M, Serge R, De Miranda J, Baghban A, Villar G, et al. Passive transfer of streptococcus-induced antibodies reproduces behavioral disturbances in a mouse model of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection. *Mol Psychiatry*. 2010;15:712–26.
- Zelnik N, Newfield RS, Silman-Stolar Z, Goikhman I. (2002) Height distribution in children with Tourette syndrome. *J Child Neurol*. 17(3):200-4.
- Zykov VP, Shcherbina AY, Novikova EB, Shvabrina TV. Neuroimmune aspects of the pathogenesis of Tourette's syndrome and experience in the use of immunoglobulins in children. *Neurosci Behav Physiol*. 2009;39:635–8.