

**Het beloop van tics bij het syndroom van Gilles de la Tourette:
Een naturalistische studie**

Noot van de auteur

Deze thesis is geschreven ter afronding van de master Klinische en
Gezondheidspsychologie aan de Universiteit Utrecht, onder supervisie van Dr. D. C. Cath en
H. M. Huisman-van Dijk, MSc. Ik wil Dr. D. C. Cath en H. M. Huisman-van Dijk, Msc
bedanken voor hun intensieve begeleiding en feedback bij het schrijven van deze thesis.

Romy van Wersch (0211672)

Universiteit Utrecht

Academisch jaar 2012 – 2013

Abstract

Deze studie heeft zich gericht op het beloop van tic-ernst en tic-variabiliteit bij het syndroom van Gilles de la Tourette (GTS) in een overwegend klinische groep GTS patiënten. We hebben bekeken wat de verandering c.q. stabiliteit is van tic-ernst en- variabiliteit over tijd en of het beloop afhangt van leeftijd van de patiënt of ontstaansleeftijd van tics. Daarnaast hebben we onderzocht of co-morbiditeit van ADHD en OCD mogelijke voorspellers zijn voor stabiliteit c.q. verandering van tic-ernst en- variabiliteit. Hiertoe hebben we een follow-up meting gedaan onder 46 GTS patiënten, door middel van een klinisch interview aan de hand van vragenlijsten (YGTSS, CAARS, Y-BOCS, MINI). De gemiddelde tijd tot follow-up bedroeg gemiddeld 5.99 jaar (SD = 1.47). De gemiddelde leeftijd van de patiënten bij follow-up bedroeg 40.41 jaar (SD = 16.65). Over tijd laat blijft YGTSS totaalscore stabiel, tic-variabiliteit verbetert. De 46 patiënten zijn ingedeeld in drie tic-ernst groepen op grond van de mate van afwijking van hun tic-ernst verschillen van de gemiddelde tic-ernst verschillen tussen basismeting en follow-up. Bij 15 patiënten (33%) verslechtert in tic-ernst over tijd, tegenover 16% van de patiënten die verbeteren, en 51% die gelijk blijven. Er was een lichte trend naar een jongere leeftijd bij basismeting voor de mensen die verslechterden in tic-ernst. De hoogte van de Y-BOCS score bij basismeting voorspelde een vermeerdering van tic-ernst over tijd. De hoogte van de CAARS scores bij basismeting voorspelde een vermindering van tic-ernst en- variabiliteit over tijd.

Abstract

This study aims at exploring the course of tic severity and tic variability over time within a mostly clinical group of Gilles de la Tourette (GTS) patients. We explored whether tic severity and variability change or stabilize over time and whether course depends upon the patient's age or age of tic onset. We also explored if comorbid ADHD and OCD are possible predictors for stability or change of tic severity and variability over time. We conducted a follow-up study among 46 GTS patients, by means of a clinical interview with YGTSS, CAARS, Y-BOCS and MINI questionnaires. Mean time until follow-up was 5.99 years (SD = 1.47). Mean age of patients at follow-up was 40.41 years (SD = 16.65). Over time the YGTSS totalscore proves stable, tic-variability improves. 46 patients were spread over three tic severity groups based on deviation of their tic severity difference scores from the mean tic severity difference score between baseline measurement en follow-up. Tic severity worsens within 15 (33%) patients over time, while 16% improves and 51% stabilizes. There appeared to be a slight trend towards a younger age at baseline for people whose tic severity worsened over time. A higher Y-BOCS score at baseline predicted a worsening of tic severity over time. A higher CAARS score at baseline predicted an improvement of both tic severity and variability over time.

Inleiding

Het syndroom van Gilles de la Tourette (GTS) werd voor het eerst als zodanig beschreven in 1885, door de Franse arts Georges Gilles de la Tourette (1857 – 1904), onder de noemer ‘maladie des tics’. De stoornis werd later hernoemd tot het syndroom van Gilles de la Tourette (GTS). GTS is een chronische neuro-psychiatrische aandoening die zich openbaart in de kindertijd, op gemiddeld 7-jarige leeftijd. GTS wordt gekarakteriseerd door verschillende motorische en ten minste één vocale tic die minstens een jaar aanhouden, zonder een onderbreking van ten minste drie achtereenvolgende maanden (Robertson, 2011). GTS komt voor bij 0.3 tot 1% van de wereldwijde populatie, afhankelijk van de studiegroep en de strengheid van de gebruikte sampling methode. De man-vrouw verhouding ligt tussen 3:1 en 4.3:1 (Cath, 2011).

Een tic is een plotselinge, zich herhalende, non-ritmische, stereotype motorische beweging of vocalisatie waarbij de discrete spiergroepen zijn betrokken (Bloch & Leckman, 2009). Tics komen over het algemeen het eerst bij het hoofd, en in het gezicht voor. Het kunnen eenvoudige bewegingen behelzen, zoals oogknipperen, oogrollen, trekken met de neus, hoofdschudden, en het tuiten van de lippen. Tics kunnen ook meer complex van aard zijn. Onder een complexe tic wordt bijvoorbeeld verstaan aanraken, springen en huppen. Motorische tics ontwikkelen zich door de tijd heen in rostrocaudale richting over het lichaam (Bloch & Leckman, 2009). Voorafgaand aan een tic gaat vaak een drang om de tic uit te voeren. Deze sensatie (de zogenaamde “premonitory urge”) kan gevoeld worden rond de locatie in het lichaam waarmee de tic wordt uitgevoerd, of door het gehele lichaam (Robertson, 2011).

Vocale tics beginnen over het algemeen op latere leeftijd dan motorische tics. Veel onderzoeken rapporteren een startleeftijd van om en nabij de 11 jaar voor vocale tics, of gemiddeld twee jaar na de start van motorische tics. Eenvoudige vocale tics betreffen snuiven, keelschrapen en kuchen. Onder complexe vocale tics wordt onder andere verstaan het maken van dierengeluiden, of het uiten van (scheld)woorden (Robertson, 2011).

Tic symptomen doen zich voor in buien of aanvallen. De tic symptomen veranderen door de tijd heen in mate van ernst. Factoren zoals stress, spanning en moeheid kunnen tics bij individuele personen doen toenemen, terwijl in geconcentreerde toestand, in het bijzonder wanneer hierbij de fijne motoriek is betrokken (het bespelen van een muziekinstrument,

dansen, sporten), de tics afnemen. Naarmate kinderen ouder worden zijn ze beter in staat om hun tics tijdelijk te onderdrukken. Dit gaat over het algemeen ten koste van het concentratievermogen, en leidt tot uitputting (Bloch & Leckman, 2009). Juist in ontspannen toestand kunnen de tics zich vervolgens zwaarder doen gelden (Robertson, 2011).

Beloop (zie tabel 1)

Door middel van follow-up studies is er vanaf de tweede helft van de vorige eeuw onderzoek verricht naar het beloop van GTS. Het betreft 14 studies, waarvan 79% onder kinderen is gedaan, met een leeftijd variërend van 4 tot 17 jaar. De overige studies houden zich bezig met volwassenen (met een gemiddelde leeftijd tussen de 29 en 36 jaar) of het overgangsgebied van de kindertijd naar de volwassenheid. Hoewel het percentage aanhoudende symptomen en remissies per studie sterk verschilt, ervaart het merendeel van de proefpersonen (tussen de 59 en 85%) in zowel epidemiologische als klinische groepen door de tijd heen een vermindering van tics (Zausmer, 1954; Corbett et al., 1969; Erenberg et al., 1987; Leckman et al., 1998; Burd et al., 2001, Bloch et al. 2006; Rizzo et al., 2012). Nadat de tics zich op kleuterleeftijd hebben voorgedaan, neemt de ervaren ernst van de symptomen toe tot een piekniveau op tien, elf of twaalfjarige leeftijd. Daarna volgt een welhaast lineaire afname van ervaren tic-ernst tot de vroege volwassenheid (Leckman et al., 1998). Hoewel de frequentie van tic symptomen onveranderd blijft, rapporteren Coffey et al. (2004) in een studie onder 50 kinderen met een gemiddelde leeftijd van 10.9 jaar bij basismeting (SD = 3.4 jaar, duur tot follow-up gemiddeld 2.2 jaar, SD = 1.7 jaar) in overeenstemming met de studie van Leckman et al. een significante afname van ervaren beperking door tics, vanaf de vroege adolescentie. Uit onderzoek van Lin et al. (2002) onder 64 kinderen met een gemiddelde leeftijd van 11.2 jaar bij basismeting (SD = 2.7 jaar, follow-up maandelijks gedurende 3 tot 39 maanden) blijkt bovendien dat tic-ernst het meest verslechtert in de leeftijdsgroepen tot 9.5 jaar en tussen 9.5 en 12 jaar. Dat wil zeggen dat de tic symptomatologie op deze leeftijden de grootste uitschieters kent, en het sterkst fluctueert. Daarnaast gold een omgekeerd verband tussen de leeftijd waarop het eerste bezoek plaatsvond aan een behandelinstelling, en ervaren tic-ernst. Dit wijst op een afname van de ernst van symptomatologie naarmate een kind ouder wordt, voornamelijk gedurende de tweede helft van de adolescentie.

In de follow-up studie door Altman et al. (2009) geeft 53% van de studiegroep van $n = 58$ volwassenen (gemiddelde leeftijd bij follow-up meting is 29.2 jaar, SD = 9.8 jaar) aan dat hun tics zijn verbeterd over tijd. De gemiddelde leeftijd waarop men een afname ervoer van

Tabel 1. *Klinische beloopstudies m.b.t. Gilles de la Tourette*

Referentie	Hoofddiagnose	N	M Leeftijd basismeting (range)	M Tijd tot follow-up (range)	Co-morbiditeit	Statistische toets	Conclusies
Zausmer, 1954	Tic-stoornis	41	? (7 – 18 jaar)	? (1 – 5 jaar)	Angststoornissen	Chi ²	Afname van tic-ernst bij 76%, verslechtering bij 24%. Voor meisjes geldt een betere prognose dan voor jongens. Hoe langer de tijd tot follow-up, hoe groter de verbetering.
Corbett et al., 1969	Tic-stoornis, GTS	180	15 jaar (6 – 29 jaar)	5.4 jaar (1 – 18 jaar)	Angststoornissen	Chi ²	Verbetering tic-ernst bij 53%, 40% volledig herstel, 6% blijft gelijk. Hoe langer de tijd tot follow-up, hoe groter het herstel. Volledig herstel was gerelateerd aan een ontstaansleeftijd van tics tussen 6 en 8 jaar. Tics met de ledematen, onderste helft van het lichaam, of vocale tics neigen naar een slechtere prognose m.b.t. de mate van herstel.
Leckman et al., 1998	GTS	42	11.0 jaar (5.9 – 16.9 jaar)	7.5 jaar (1.2 – 12.1 jaar)	?	Pearson's r	Na ontstaanstijdstip (5.6 jaar) neemt tic-ernst toe, tot het worst-ever niveau wordt bereikt bij gemiddeld 10.0 jaar. Daarna volgt een lineaire afname tot nauwelijks of geen tics bij 18 jaar.
Lin et al., 2002	GTS, OCD	64	11.2 jaar (7 – 16 jaar)	? (3 – 39 maanden)	OCD, GTS	ANCOVA, regressie	De ernst van tic- en OCD-symptomen varieerde sterk binnen de patiënten. Wanneer zowel sprake was van GTS als OCD, dan vetoonden de symptomen een sterke mate van co-variantie.
Pappert et al., 2003	GTS	31	12.2 jaar (?)	12 jaar (?)	?	Spearman's r, Wilcoxon tests	Tic-symptomatologie was bij follow-up bij 90% van de studiegroep aanwezig. Ten opzichte van de kindertijd is de tic-ernst score significant afgenomen. Afname is niet gerelateerd aan medicatiegebruik.
Ohta & Kano, 2003	GTS	31	22.8 jaar (4 – 33 jaar)	7.6 jaar (0 – 26 jaar)	OCD, ADHD, angststoornissen	ANOVA	Patiënten konden bij follow-up worden ingedeeld in vier groepen: 'tics': 10 (32.3%), 'tics + co-morbiditeit': 14 (45.2%), 'co-morbiditeit': 7 (22.6%), 'remissie': 0.
Coffey et al., 2004	GTS	50	10.9 jaar (6 – 17 jaar)	2.2 jaar (0.4 – 5.5 jaar)	?	Gepaarde t-tests, McNemar tests	Het percentage kinderen dat beperkingen ervaart door tics is bij follow-up significant afgenomen, terwijl het percentage kinderen dat nog steeds tics heeft, onveranderd blijft.
Hoekstra et al., 2004	Tic-stoornissen	57	Kinderen: 13.0 jaar, (7 – 16 jaar), volwassenen: 36.1 jaar (18 – 64 jaar)	12 weken	?	Pearson's r	Er was een (zwakke) significante correlatie tussen kleine negatieve levensgebeurtenissen en tic-ernst in dezelfde week bij de volwassenen. Een minderheid van de individuele jeugdige (21%) en volwassen patiënten (18%) liet een significante relatie zien tussen het aantal levensgebeurtenissen en tic-ernst in dezelfde week of 1 week later.

Bloch et al., 2006	GTS	46	11.4 jaar (7.5 – 13.9 jaar)	7.6 jaar (3.8 – 12.8 jaar)	OCD, ADHD	Ordinale logistische regressie	85% ervaart een afname van tic-ernst over tijd. Verhoogde tic-ernst in de kindertijd hing samen met verhoogde tic-ernst bij follow-up. 41% van de GTS patiënten ervaart ten minste gematigde OCD symptomatologie, waarbij het worst-ever niveau wordt bereikt ongeveer 2 jaar nadat het worst-ever tic-ernst niveau (bij 10.6 jaar) wordt bereikt.
Lin et al., 2007	GTS, OCD	86	12.0 jaar (7.5 – 16.9 jaar)	2 jaar	ADHD, angst- en stemmingsstoornissen,	Herhaalde metingen	Patiënten met GTS en OCD ervaren significant meer psychosociale stress in vergelijking met een gezonde controlegroep. Huidige niveaus van psychosociale stress en depressie waren voorspellers voor toekomstige tic-ernst, waarbij gecontroleerd is voor het ouder worden.
Cubo et al., 2008	Tic-stoornissen (waaronder GTS)	71	Kinderen: 10.1 jaar (5 – 16 jaar), volwassenen: 33.1 jaar (18 – 54 jaar)	5.3 maanden (3 – 26 maanden)	OCD, ADHD, angst-, stemming- en slaapstoornissen, bipolaire stoornis	Fisher, χ^2 , Wilcoxon tests	De hoogte van de tic-ernst score bij basismeting verschilt niet tussen volwassenen en kinderen, en zij neemt bij beide in dezelfde mate af. Ook tic-fenomenologie verschilt niet tussen volwassenen en kinderen.
Altman et al., 2009	GTS	58	29.2 jaar (19 – 55 jaar) bij follow-up	?	OCD, angst-, stemmings-, concentratiestoornissen	Descriptieve statistieken, t-tests, χ^2	53% rapporteert een verbetering van tics over tijd, 22% een verslechtering en 24% geeft aan dat tics gelijk blijven. De ernst van vocale tics had een grotere invloed op het volwassen functioneren, dan de ernst van motorische tics.
Gorman et al., 2010	GTS	65	10.8 jaar (?)	7.3 jaar (?)	ADHD, OCD, angst- en stemmingsstoornissen, leer- en gedragsstoornissen	ANCOVA, logistische regressie	Vergeleken met een gezonde controlegroep hebben GTS patiënten significant lager niveau van algemeen functioneren. Bovendien is er sprake van meer co-morbide ADHD, depressie, leer- en gedragsstoornissen. Bij GTS hangt een lager psychosociaal functioneren samen met hogere ADHD-, OCD- en tic-ernst.
Rizzo et al., 2012	GTS	100	5.3 jaar (3 – 8 jaar)	10 jaar (?)	OCD, ADHD	t-tests, Mann-Whitney U tests, Spearman's r	De gehele GTS+ADHD groep (48 patiënten) vertoont bij follow-up een andere klinisch fenotype: GTS (62%), GTS+OCD (35%), GTS+ADHD+OCD (2%). Van de GTS groep (38 patiënten) houdt 58% hetzelfde fenotype, terwijl 42% naast GTS ook OCD ontwikkelt. GTS alleen kent een relatief goede prognose over tijd. Patiënten met co-morbide stoornissen bij basismeting laten een ernstigere prognose zien.

tic-ernst lag op 17.5 jaar. In het onderzoek door Ohta & Kano (2009) onder $n = 31$ volwassenen met tic-stoornissen, met een gemiddelde leeftijd van 22.8 jaar bij basismeting ($SD = 8.7$ jaar, duur tot follow-up bedroeg gemiddeld 7.6 jaar, $SD = 8.7$ jaar) manifesteerde het worst-ever tic niveau zich bij 19.1 jaar. Ten opzichte van de worst-ever tic-ernst bleek ook in deze studiegroep een daling te zijn opgetreden naar een lagere huidige ervaren tic-ernst score. Pappert et al. (2003) wijzen erop dat in hun onderzoek bij 90% van $n = 31$ patiënten na een follow-up meting op volwassen leeftijd (gemiddeld 24.2 jaar, $SD = 3.5$ jaar) nog steeds tics aanwezig zijn. Van de volwassenen die zichzelf als tic-vrij beschouwen in zelfrapportages, laat 50% nog steeds tics zien in video-opnamen. Er is ten opzichte van de kindertijd (leeftijd bij video-opnamen basismeting bedroeg 12.2 jaar, $SD = 2.2$ jaar) sprake van een significante afname van de algemene tic invaliditeitsscore in de volwassenheid. Deze daling laat zich echter grotendeels verklaren door de significante afname van de ernstscore in motorische tics. Voor vocale tics bestond een 'floor effect'. Zij waren noch in de kindertijd, noch in de volwassenheid niet of nauwelijks waarneembaar, waardoor er dus ook geen verandering kon worden gemeten.

Hoewel tic-ernst in bovenstaande onderzoeken op verschillende manieren werd gedefinieerd (tic-frequentie, aantal betrokken lichaamsgebieden, ordinale score van ervaren ernst door tics) en dus verschillend gemeten, blijkt ook onder volwassenen telkens sprake van een afname in ervaren tic-ernst, in ieder geval ten opzichte van de kindertijd en het worst-ever niveau. Bij het merendeel van de volwassenen zijn echter nog steeds tics aanwezig, en ook een verslechtering van tic-ernst is mogelijk. In de studiegroep van Altman et al. neemt 24% van de volwassenen geen verandering waar in tic-ernst, 22% geeft een verslechtering aan. Een nadeel van deze studie is, dat de follow-up meting een door de auteurs geconstrueerde zelfrapportage betrof, waarbij patiënten niet door een getrainde medewerker zijn beoordeeld op tic-aanwezigheid, -of ernst. Bovendien berusten de percentages die Altman et al. rapporteren op de retrospectieve antwoorden van de participanten in de huidige vragenlijst, waarbij het onduidelijk blijft met welk tijdstip de huidig ervaren tic-ernst is vergeleken. Cubo et al. (2008) definiëren wel twee meetpunten, met een gemiddelde duur tot follow-up van 5.3 maanden ($SD = 4.5$ maanden). Zij rapporteren weliswaar een significante afname in ervaren tic-ernst over tijd bij zowel volwassenen ($n = 31$, gemiddelde leeftijd = 33.1 jaar, $SD = 11.6$ jaar) als kinderen ($n = 40$, gemiddelde leeftijd = 10.1 jaar, $SD = 3.2$ jaar), echter de hoogte van de ernstscore verschilt niet tussen beide leeftijdscategorieën, noch doet de mate van afname.

Cubo et al. geven daarnaast aan dat ook de soorten tics niet verschillen tussen volwassenen en kinderen. In beide groepen waren de ogen, het lagere deel van het gezicht, de nek en de schouders de meest betrokken lichaamsdelen bij het uitvoeren van tics, terwijl het bekken en de uiteinden van het lichaam het minst betrokken waren. Ook in het onderzoek door Pappert et al. neemt de betrokkenheid van de lichaamsdelen bij het uitvoeren van tics van hoofd tot voeten af. Over tijd lijkt hierin geen verandering plaats te vinden. Zowel in de kindertijd als in de volwassenheid zijn de ogen, mond en nek het meest betrokken bij het uitvoeren van tics, hetzij in iets andere verhoudingen (het percentage mondtics bij volwassenheid is toegenomen ten opzichte van de kindertijd, ten opzichte van de kindertijd is het percentage nek- en oogtics bij volwassenheid afgenomen), terwijl tics nog steeds het minst worden uitgevoerd met het bekken en de voeten. Altman et al. rapporteren naast motorische tics, waarbij tics met de uiteinden van het lichaam (handen en voeten) bij de helft van het sample wekelijks aanwezig zijn, ook de aanwezigheid van vocale tics: geluiden en ongecontroleerde schuttingtaal. Met name vocale tics lijken te interfereren met het volwassen functioneren. Volwassenen die hun vocale tic-ernst als aanzienlijk tot ernstig ervoeren, rapporteerden significant meer problemen met het concentratievermogen, stemmingswisselingen, angstigheid, depressie en woede-uitbarstingen, dan volwassenen met milde tot gematigde vocale tics. Dit verschil gold niet tussen de groepen volwassenen met milde tot gematigde motorische en aanzienlijke tot ernstige motorische tics. Een nadeel bij deze studie is, dat niet binnen de proefpersonen is gekeken naar de persistentie en verandering van de aard van tics over tijd.

Invloeden van tic karakteristieken en van tic-ernst op het beloop

In een vroege studie naar dit aspect bij $n = 180$ patiënten geven Corbett et al. (1969) aan dat de locatieverdeling van de tics over het lichaam een lichte samenhang vertoont met de tic-ernst bij follow-up. Bij meer dan 80% van de kinderen en volwassenen in de studiegroep waren de ogen betrokken bij het uitvoeren van tics, gevolgd door de mond, neus en de nek. Schouders, armen, buik, benen en borstkas kwamen verhoudingsgewijs steeds minder voor bij het uitvoeren van tics. Wanneer juist deze lagere delen van het lichaam of de ledematen werden gebruikt voor het uitvoeren van tics, dan betekende dit een minder goede prognose voor de verbetering van tics over tijd. In het geval van vocale tics, die bij ruim 20% van de studiegroep voorkwamen, duidde de aanwezigheid van coprolalia op een slechtere prognose. Ten slotte werd ook een minder goede prognose waargenomen voor de aanwezigheid van vocale tics, in vergelijking met de prognose bij aanwezigheid van alleen non-vocale (motorische) tics. Het verschil tussen beide groepen was echter niet significant. Er leek

bovendien sprake van een hogere incidentie van affectieve verstoring bij patiënten met vocale tics in vergelijking met patiënten met non-vocale tics, en bij patiënten met meervoudige motorische tics in vergelijking met patiënten met alleen gezichtstics. Het aantal proefpersonen was echter te klein ($n < 30$) om de laatst genoemde observatie statistisch te evalueren.

Wat betreft tic-ernst en beloop vonden Leckman et al. (1998) in hun studie onder kinderen tussen de 8 en 18 jaar ($n = 42$ kinderen, gemiddelde leeftijd bij basismeting is 11.0 jaar, $SD = 2.9$ jaar), die zij gemiddeld gedurende 7.5 jaar ($SD = 2.7$ jaar) volgden, een associatie tussen de leeftijd waarop de tics hun worst-ever niveau bereikten en de ervaren tic-ernst in dezelfde periode. Bloch et al. (2006) vonden een significante relatie tussen verhoogde tic-ernst in de kindertijd en een verhoogde score op tic-ernst in de vroege volwassenheid bij $n = 46$ kinderen (leeftijd bij basismeting is 11.4 jaar, $SD = 1.6$ jaar, gemiddelde tijd tot follow-up bedroeg 7.6 jaar, $SD = 1.9$ jaar). Goetz et al. (1992) rapporteren ten slotte dat de intensiteit van motorische en vocale tics gedurende de adolescentie meer voorspellende waarde bezit voor de mate van disfunctioneren in de volwassenheid, dan de ervaren intensiteit van tics in de kindertijd (Goetz et al. 1992, in: Altman et al., 2009).

Invloed van ontstaansleeftijd op prognose

In een nog oudere studie vonden Zausmer et al. (1954) bij $n = 41$ patiënten met een leeftijd variërend tussen de 7 en 18 jaar geen verband tussen de startleeftijd van tics en mate van herstel van symptomatologie bij follow-up. Dit in tegenstelling tot de studie door Corbett et al. Zij vonden dat de meeste van tics herstelde patiënten zich bevonden in de groep waarbij de tics begonnen tussen de zes en acht jaar. Lin et al. (2002) geven in hun latere, grotere ($n = 64$ kinderen) en statistisch duidelijker onderbouwde studie aan dat de variabiliteit in ernst van de tic-symptomen niet gerelateerd is aan de leeftijd waarop zij zich het eerst voordeden.

De invloed van co-morbiditeit op prognose van tics

Wat betreft co-morbiditeit geeft het onderzoek door Ohta en Kano (2003) aan dat de meest ernstige tic-symptomen werden ervaren door de groep volwassenen met co-morbide stoornissen als ADHD, OCD en angststoornissen. Een diagnose ADHD in de kindertijd is echter niet geassocieerd met ervaren tic-ernst bij follow-up in de vroege volwassenheid (Bloch et al., 2006; Lin et al., 2007). In vergelijking met volwassenen met GTS laten kinderen met GTS vaker co-morbide ADHD zien, terwijl omgekeerd volwassenen met GTS vaker aan angst en depressie gerelateerde problematiek laten zien dan kinderen met GTS (Cubo et al., 2008). Uit onderzoek door Rizzo et al. (2012) komt naar voren dat de groep patiënten ($n = 100$, gemiddelde leeftijd bij basismeting = 5.3 jaar, $SD = 1.5$ jaar) die in de kindertijd werd gediagnosticeerd met zowel GTS als ADHD, tien jaar later meer variatie en verandering in co-morbiditeit liet zien: ofwel GTS alleen, of GTS in combinatie met OCD, ofwel GTS in combinatie met ADHD en OCD. De diagnose GTS met co-morbide ADHD, waarvan ten tijde van de basismeting in 48 gevallen sprake was, is bij follow-up non-existent. Mogelijk geven deze data aan dat de combinatie van GTS en ADHD een extra risicofactor vormt voor het later ontstaan van OCD. Daarnaast gaf deze studie aan dat GTS alleen ook lijkt te leiden tot het later ontstaan van co-morbide OCD. Rizzo et al. concluderen bovendien dat een als laag ervaren kwaliteit van leven voornamelijk geldt voor GTS patiënten met co-morbide stoornissen ADHD en/of OCD.

Co-morbiditeit heeft een negatieve invloed op de kwaliteit van leven, en dit heeft weer een negatieve invloed op het beloop van GTS, zoals zowel Lin et al. (2007) en Gorman et al. (2010) in hun onderzoek bij kinderen en adolescenten lieten zien. Uit eerstgenoemde studie ($n = 86$, met een gemiddelde leeftijd van 12.0 jaar bij basismeting, $SD = 2.7$ jaar) kwam naar voren dat GTS patiënten gedurende een follow-up periode van twee jaar een hoger stressniveau ervoeren dan gezonde controlepersonen. Daarnaast bestond een samenhang tussen het niveau van stress en de mate van depressie met toekomstige tic-ernst. Gorman et al. geven in hun studie ($n = 65$, gemiddelde leeftijd bij follow-up 18.1 jaar, $SD = 1.4$ jaar, aantal jaren tot follow-up $m = 7.3$, $SD = 3.1$ jaar) eveneens aan dat lager psychosociaal functioneren tijdens de adolescentie gerelateerd was aan een hogere tic-ernst zoals waargenomen door de ouders van de patiënten. Ook een hogere score op emotionele en gedragsmatige problematiek hing samen met een door de ouders waargenomen ernstiger tic-ernst. Over de waarneming door de kinderen zelf doen Gorman et al. geen uitspraak. Ten slotte gold dat een lifetime diagnose OCD verband hield met een door de ouders

waargenomen ernstigere expressie van huidige tics. Dit suggereert dat kinderen met GTS en co-morbide OCD ernstigere tic symptomen zullen ervaren gedurende de adolescentie. Lin et al. (2002) lieten al zien dat juist gedurende de vroege adolescentie zowel tic als OCD symptomatologie het sterkst fluctueren, en de grootste uitschieters kennen.

Ten slotte: medicatiegebruik lijkt van geringe invloed te zijn op de uiteindelijke prognose van tics. Hoewel het percentage medicatiegebruik onder volwassen GTS patiënten per studie sterk varieert, van 13% tot 70% (Erenberg et al., 1987; Burd et al., 2001; Pappert, et al., 2003; in, Altman et al., 2009), zou slechts 20% van de patiënten met tics in de kindertijd medicatie voor tics blijven gebruiken in de volwassenheid (Burd et al., 2001; Cubo et al., 2008). Desondanks verbetert tic-ernst over tijd (Pappert et al., 2003). Ook Cubo et al. (2008) geven aan dat hoewel niet alle individuen in de studiegroep werden behandeld met medicatie (38% van de kinderen, 9% van de volwassenen), tics over tijd verbeterden bij zowel kinderen als volwassenen.

Vraagstellingen en hypothesen van de huidige studie

De huidige studie richt zich op de vraag wat het beloop is van tic-ernst en tic-karakteristieken (tic-variabiliteit) in de tijd bij een voornamelijk klinische groep van overwegend volwassen GTS patiënten.

De volgende vragen hebben wij onszelf gesteld:

- 1) Wat is de stabiliteit c.q. de verandering van tic-karakteristieken (variabiliteit) in de tijd?
- 2) Wat is de stabiliteit c.q. de verandering van tic-ernst in de tijd zoals gemeten met de YGTSS?
- 3) In hoeverre zijn veranderingen in tic-ernst afhankelijk van a) leeftijd van ontstaan van tics en b) van leeftijd van de patiënt bij eerste meting?
- 4) Wat is de invloed van co-morbiditeit met OCD en ADHD op tic-karakteristieken (variabiliteit) en tic-ernst?

Hypothesen

Op grond van de onderzoeksliteratuur wordt een afname verwacht van tic-ernst. Onbekend is echter of een dergelijke afname zich doorzet gedurende de volwassenheid. Hoewel onderzoek onder volwassenen met GTS uitwijst dat hun tics niet verschillen van die van kinderen met GTS, is het onduidelijk of er over tijd veranderingen of verschuivingen plaatsvinden in de soorten tics die worden uitgevoerd, en hun aantal, en of deze mogelijke verschillen invloed hebben op de ervaren tic-ernst.

Daarnaast wordt de vraag gesteld in hoeverre ADHD en/of OCD invloed heeft op het beloop van tics en tic-karakteristieken? De onderzoeksliteratuur geeft aan dat een diagnose ADHD geen verband houdt met de beleefde tic-ernst. Een OCD diagnose hangt echter samen met een ernstigere waargenomen tic-expressie. Ook is onduidelijk of en in hoeverre co-morbiditeit van invloed is op eventuele veranderingen en verschuivingen in tic-karakteristieken over tijd.

Methoden

Participanten

De huidige studie kent twee meetmomenten waarop klinische data werden vergaard. Tussen 2001 en 2008 werd de eerste, ofwel basismeting verricht onder 596 participanten. Op grond van ontbrekende gegevens, een leeftijd jonger dan 18 of ouder dan 65 jaar, of een ontbrekende de GTS diagnose, werden data van 224 mensen uitgesloten van verdere statistische analyse. Onder de overgebleven 372 participanten bevonden zich 185 familieleden van patiënten met GTS enerzijds, en 187 mensen die voldeden aan de diagnose GTS volgens de DSM-IV-TR anderzijds. Deze patiëntengroep bestond uit 115 mannen (61.5%) en 72 vrouwen. De gemiddelde leeftijd van deze groep bedroeg 36.61 jaar, met een range van 18-65 jaar. De gemiddelde duur tot aan de follow-up meting bedroeg 5.99 jaar (SD = 1.47 jaar), met een range van 2.30 tot 6.60 jaar. De follow-up meting vond plaats tussen 2010 en 2012. In deze periode zijn $n = 46$ mensen uit de oorspronkelijke groep participanten met een diagnose GTS opnieuw gemeten (n man = 29, 63%). Hun gemiddelde leeftijd bij basismeting bedroeg 34.43 jaar, met een range van 14-70 jaar (zie ook tabel 1). De gemiddelde YGTSS (tic-ernst) totaalscore bij basismeting bij $n = 187$ GTS patiënten bedroeg 20.1 (SD = 10.0). Voor een overzicht van de gemiddelde scores, en verschillen tussen basismeting en follow-up, zie tabel 2.

Materialen

Vaststellen van klinische diagnoses/co-morbiditeit: Eventueel aanwezige co-morbide stoornissen werden gemeten met de Nederlandse versie van de Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.), versie 5.0.0 (Overbeek, Schruers, & Griez, 1999). Dit instrument is een semigestructureerd, en een door de klinische of getrainde geestelijke gezondheidszorg expert gewaardeerd en gestandaardiseerd interview, dat wordt gebruikt om de meest voorkomende DSM-IV As I stoornissen systematisch vast te stellen. Voor de M.I.N.I. is een goede tot zeer goede interbeoordelaarsbetrouwbaarheid vastgesteld (Lecrubier et al., 1997; Sheehan et al., 1998). De gevoeligheid en specificiteit voor alle diagnoses, behalve voor de gegeneraliseerde angststoornis (GAS; $\kappa = .36$), agorafobia ($\kappa = .59$) en boulimia ($\kappa = .53$) was goed, evenals de test-hertest betrouwbaarheid.

Ernst van de tic-symptomen: Om de ernst van de tic-symptomen te meten werd gebruik gemaakt van de Nederlandse versie van de Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS; Leckman et al., 1989). Dit semigestructureerde instrument beoordeelt de karakteristieken en ernst van motorische en vocale tics, gedurende de week voorafgaand aan het klinische interview. De clinicus waardeert de ernst van motorische en vocale tics ieder op vijf dimensies: aantal, frequentie, intensiteit, complexiteit en interferentie. Daarnaast is er een vraag die de algehele hinder meet door tics in het dagelijks functioneren. De vijf dimensies voor zowel motorische als vocale tics worden gewaardeerd op een zespunts ordinale schaal. De score voor zowel motorische als vocale tic-ernst wordt berekend door voor iedere schaal de scores op de vijf dimensies op te tellen (range 0-25). De globale ernst score is vervolgens de som van de scores op vocale tic-ernst, motorische tic-ernst en de beoordeling van algehele hinder door de tics (range 0-100). De score op algehele hinder is bij dit onderzoek echter niet meegenomen in de berekening van de globale tic-ernstscore. Volgens Storch et al. (2005) is de YGTSS een betrouwbaar en valide instrument met een excellente interne consistentie.

Karakteristieken van tics: Karakteristieken van tics zijn gemeten door de 23 'zuivere' items (dus zonder 'andere enkelvoudige motorische tics' bijvoorbeeld) op de YGTSS vragenlijst (Leckman et al., 1989) in te delen in de categorieën 'hoofd- en nektics', 'lichaamstics' en 'complexe vocale tics', op basis van een item-level factoranalyse (De Haan et al., draft). De onderzoekers geven aan dat deze drie categorieën de basale factoren vormen voor GTS als zijnde een homogeen syndroom. Vervolgens is voor elke patiënt geteld welke items op de YGTSS vragenlijst binnen deze drie categorieën werden gerapporteerd. Hieruit volgt de score 'aantal verschillende hoofd- en nektics', 'aantal verschillende lichaamstics' en 'aantal verschillende complexe vocale tics'. De totaalscore 'aantal verschillende tics' bestaat de som van deze drie categorieën, plus alle rest-items op de YGTSS vragenlijst. Deze somscore vatten we samen onder de noemer tic-variabiliteit, dus het aantal verschillende tics dat door patiënten wordt gerapporteerd.

Ernst van de OCD-symptomen: De ernst van de OCD symptomen werd gemeten door afname van de Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS; Goodman et al., 1989b). De Y-BOCS is een semigestructureerd interview dat wordt gebruikt om de ernst van OCD – symptomen te meten. Daarbij zijn de volgende niveaus van toepassing: subklinisch (scores tussen 0-7), mild (8-15), matig (16-23), ernstig (24-31) en extreem (32-40). De Y-BOCS bestaat uit 10 items met aparte vragen over obsessies en compulsies. Daarnaast wordt gevraagd naar de tijd die een persoon bezig met obsessies en compulsies, de ervaren

aantasting hierdoor in het functioneren, hoeveel zorgen of leed de persoon ervaart onder zijn klachten, de mate van weerstand ten opzichte van en de mate van controle over de OCD-symptomen. Goodman et al. (1989a) vonden een excellente validiteit, een hoge interbeoordelaarsbetrouwbaarheid en een hoge interne consistentie.

Ernst van de ADHD-symptomen: Om zicht te krijgen op de aanwezigheid van ADHD-klachten bij participanten is zowel bij de basismeting als bij de follow-up meting de CAARS (Conners' Adult ADHD Rating Scales) afgenomen. Bij de basismeting werd de lange versie van de zelfrapportagelijst gebruikt (CAARS-S:L), bestaande uit 66 items, verdeeld over 9 subschalen. Bij de follow-up meting werd de verkorte zelfrapportagelijst als DSM-IV criteria screeningsinstrument gebruikt (CAARS-S:SV), bestaande uit 18 items, verdeeld over drie DSM-IV symptoommaten. Deze ADHD symptoommaten of subschalen betreffen 'inattentive symptomen' (9 items), 'hyperactieve-impulsieve symptomen' (9 items), en de 'totaal ADHD symptoomschaal' (voorgaande 18 items). Om de scores te vergelijken tussen de basis- en de follow-up meting, zijn uit de bij de basismeting verkregen data alleen de scores berekend op de verkorte (screenings)versie van de CAARS. Daartoe zijn de antwoorden op een vier punts ordinale schaal met corresponderende scores ('nooit' = 0, 'af en toe' = 1, 'vaak' = 2 en 'heel vaak' = 3) bij elkaar opgeteld en ingedeeld in drie groepen: inattentive (score ≥ 6 op de inattentive schaal) hyperactief (score ≥ 6 op de hyperactieve-impulsieve schaal), gecombineerd (score ≥ 10 op de totale ADHD symptoomschaal, waarvan ten minste een score van 5 op de inattentive schaal en een score van 5 op de hyperactieve-impulsieve schaal). Christiansen et al. (2012) rapporteren een hoge interne consistentie voor de verschillende subschalen van de CAARS-S:L over alle leeftijdsgroepen (vanaf 18 jaar tot 50 jaar en ouder), voor zowel mannen als vrouwen. Ook beschrijven zij een sterke test-hertestbetrouwbaarheid over de periode van ongeveer een maand. Diagnostische sensitiviteit en specificiteit van de subschalen van de CAARS variëren respectievelijk tussen de 61.2 tot 78.8% en 83.4 tot 88%. Erhardt et al. (1999) vonden in hun studie vergelijkbare resultaten.

Procedure

Participanten voor de basismeting werden geworven in het kader van genetisch onderzoek naar de stoornis van Gilles de la Tourette via de ambulante kliniek GGZ Buitenamstel, en de Nederlandse patiëntenorganisatie Stichting Gilles de la Tourette. Bij de basismeting werd GTS patiënten gevraagd zelfrapportagelijsten in te vullen (waaronder de YGTSS voor tic symptomen, en de CAARS), en er vond een klinisch interview plaats (onder andere aan de hand van de M.I.N.I.). Voor de follow-up meting werden patiënten telefonisch benaderd om opnieuw deel te nemen aan onderzoek. Wanneer zij hiermee instemden (schriftelijk informed consent), ontvingen zij per post wederom een aantal zelfrapportagelijsten (waaronder de YGTSS en de CAARS). Op de daartoe afgesproken datum volgde een klinisch interview door een daartoe getrainde onderzoeker. Tijdens dit interview werden eventueel aanwezige co-morbide stoornissen uitgevraagd met behulp van de M.I.N.I. of de SCID (obsessief-compulsieve persoonlijkheidsstoornis), werd de huidige ernst van de tic-symptomen bekeken aan de hand van de YGTSS, en door afname van de Y-BOCS werd de huidige ernst van eventueel aanwezige OCD-symptomen vastgesteld. Het interview vond in de meeste gevallen bij de patiënt thuis plaats en nam, met inbegrip van het invullen van de zelfrapportages, vijf tot zes uur in beslag. Reiste een patiënt naar de universiteit, dan werden na afloop de reiskosten vergoed.

Statistische analyses

Alle analyses zijn uitgevoerd met het statistische softwarepakket SPSS voor versie 20.0. Bij alle testen is het significantie niveau $p \leq .05$ aangehouden. Alfa niveaus van $p < .10$ zijn geïnterpreteerd als significant op trend niveau. Alle testen zijn tweezijdig uitgevoerd. Scores op de YGTSS, Y-BOCS en CAARS variabelen bij basismeting en follow-up zijn middels een gepaarde t-test met elkaar vergeleken om na te gaan of er over tijd een significante stijging, dan wel een daling heeft plaatsgevonden. De patiëntengroep ($n = 46$) hebben we ingedeeld in drie groepen met betrekking tot tic-ernst, en wel als volgt: op basis van een halve standaarddeviatie van de gemiddelde YGTSS verschilscore (YGTSS totaalscore bij follow-up – YGTSS totaalscore bij basismeting, $M = 1.80$, $SD = 12.44$), als maat voor een klinisch relevante toe- of afname, ontstaan drie groepen patiënten: groep 1 ‘verbetering’ ($- \frac{1}{2} SD$), groep 2 ‘gelijk’, en groep 3 ‘verslechtering’ ($+ \frac{1}{2} SD$). Zie tabel 3 voor de cut-off-scores en tabel 4 voor het aantal patiënten per groep. Door middel van One Way Analyses of Variance

(ANOVA's) is bekeken op welke karakteristieken de drie patiëntengroepen van elkaar verschillen. Waar van toepassing zijn Scheffe post-hoc analyses uitgevoerd, of, indien correctie voor schending van de assumptie voor homogeniteit van varianties noodzakelijk was, een Games-Howell post-hoc analyse. Er zijn multiple regressie-analyses (enter methode) uitgevoerd over de YGTSS verschilscores en verschilscores in aantal verschillende tics (als continue afhankelijke variabelen) bij $n = 46$ patiënten om te bekijken welke factoren de verandering van tic-ernst en aantal verschillende tics (tic-variabiliteit) over tijd voorspellen. Hierbij zijn respectievelijk de YGTSS totaalscore bij basismeting en het aantal verschillende tics bij basismeting als co-varianten opgenomen in blok 2. Om de co-varianten te selecteren is gekeken naar hun correlatie met de verschilscores (zie tabel 6). Voor beide regressieanalyses geldt dat aan de assumpties voor lineariteit en homoscedasticiteit werd voldaan. De residuen zijn in beide regressieanalyses normaal verdeeld, en ook aan de assumptie voor geen multicollineariteit werd in beide gevallen voldaan.

Resultaten

Data met betrekking tot co-morbiditeit werden verkregen met de M.I.N.I.: 3 van de 46 mensen voldeden bij follow-up aan de criteria voor een waarschijnlijkheidsdiagnose OCD (7%). Door middel van de CAARS werd de ernst van mogelijk aanwezige ADHD-klachten bij iedere participant in beeld gebracht. Uit screening van de klachten van het ‘inattentive’ type, het ‘hyperactive-impulsivity’ en het gecombineerde type (‘inattentive/hyperactive-impulsivity’) blijkt dat bij follow-up meting 37 participanten (93%) voldoen aan de criteria voor een waarschijnlijkheidsdiagnose van het gecombineerde type (‘inattentive/hyperactive-impulsivity’), ofwel ADHD. Geen van de participanten voldoet aan de criteria voor een waarschijnlijkheidsdiagnose van het ‘inattentive’ of het ‘hyperactive-impulsivity’ type. Voor een overzicht van de frequenties van OCD- en ADHD-waarschijnlijkheidsdiagnoses bij basismeting en follow-up, zie tabel 2. Figuur 1 toont het aantal tics dat per YGTSS categorie werd gerapporteerd door de patiëntengroep van $n = 46$ bij basismeting en follow-up.

Gepaarde vergelijkingen

Gepaarde t-tests tussen de YGTSS scores van de gehele patiëntengroep ($n = 46$) bij basismeting en follow-up laten zien dat de YGTSS totaalscore over tijd niet significant verandert ($p = .337$), evenals de motorische YGTSS score ($p = .951$). De vocale YGTSS score is over tijd op trend niveau significant toegenomen ($p = .065$). Het aantal verschillende tics is bij follow-up significant gedaald ten opzichte van de basismeting ($p = .003$). Ditzelfde geldt voor het aantal hoofd- en nektics ($p = .005$), en het aantal lichaamstics ($p = .008$). Het aantal complexe tics verschilt niet tussen basismeting en follow-up ($p = .605$). De Y-BOCS score is bij follow-up significant gedaald ten opzichte van basismeting ($p = .001$). De CAARS score verschilt bij follow-up niet significant van de CAARS score bij basismeting ($p = .422$). Zie ook tabel 2 voor de gemiddelde scores bij basismeting en follow-up.

Groepsindeling op basis van de YGTSS verschilscore (tic-ernst) bij $n = 45$ patiënten

Groep 1 bestaat uit 7 (16%) verbeteraars, waarvan 5 mannen (71%). Groep 2 bestaat uit 23 (51%) gelijk blijvers, waarvan 15 mannen (65%). Groep 3 bestaat uit 15 (33%) verslechterders, waarvan 9 mannen (60%). Voor een overzicht van het aantal co-morbide

OCD en ADHD waarschijnlijkheidsdiagnoses bij basismeting en follow-up, per groep, zie tabel 4. Tabel 5 geeft een overzicht van de gemiddelde YGTSS scores en het gemiddeld aantal verschillende tics per groep bij basismeting en follow-up, als ook een overzicht van de gemiddelde CAARS scores, Y-BOCS scores, gemiddelde leeftijd bij basismeting en gemiddeld aantal jaren tot follow-up per groep.

Groepsverschillen met betrekking tot leeftijd, ontstaansleeftijd tics en jaren tot follow-up

Wanneer we de gemiddelde leeftijd van de patiënten bij basismeting bekijken, dan zien we dat deze op trendniveau verschilt tussen de groepen ($F(2, 42) = 2.66, p = .082$). Groep 1 heeft de hoogste gemiddelde leeftijd ($M = 43.93, SD = 15.45$), en deze verschilt op trend niveau significant van groep 3, met de laagste gemiddelde leeftijd ($M = 28.31$ jaar, $SD = 11.66$), $p = .093$. Tussen de groepen 2 en 3 verschilt leeftijd echter niet ($p = .204$). De gemiddelde leeftijd waarop tics ontstaan, verschilt niet significant tussen de patiëntengroepen 1, 2 en 3 ($F(2, 39) = .09, p = .91$). Ook het aantal jaren tot follow-up verschilt niet significant tussen de drie patiëntengroepen ($F(2, 42) = 2.285, p = .114$), zie ook tabel 5.

Groepsverschillen bij basismeting en follow-up met betrekking tot co-morbide OCD en ADHD (Y-BOCS en CAARS scores)

De hoogte van de Y-BOCS score maakt geen significant verschil bij basismeting, noch bij follow-up tussen de patiëntengroepen 1, 2 en 3 ($F(2, 42) = .16, p = .85, F(2, 42) = .179, p = .836$). Ook de hoogte van de CAARS score maakt geen significant verschil bij basismeting, noch bij follow-up tussen de drie patiëntengroepen ($F(2, 37) = 2.14, p = .13, F(2, 42) = 1.437, p = .249$), zie ook tabel 5.

Groepsverschillen bij basismeting met betrekking tot YGTSS scores

Wanneer we de hoogte van de YGTSS scores bij basismeting bekijken, dan zien we dat zowel de YGTSS totaalscore, als de motorische en vocale YGTSS subscores, significant verschil maken tussen de groepen 1, 2 en 3, respectievelijk $p < .001, p < .001, p = .005$. De YGTSS gemiddelde scores liggen bij basismeting allemaal significant hoger in groep 1 (M

totaal = 31.46, SD = 9.66, M motorisch = 18.71, SD = 4.15, M vocaal = 12.71, SD = 7.57), ten opzichte van de gemiddelde scores in de groepen 2 en 3, waartussen de YGTSS scores bij basismeting geen verschil maken, zie tabel 5.

Groepsverschillen bij follow-up met betrekking tot YGTSS scores

Wanneer we de hoogte van de YGTSS scores bij follow-up bekijken, dan zien we wederom dat zowel de YGTSS totaalscore, als de motorische en vocale YGTSS subscores, significant verschil maken tussen de groepen 1, 2 en 3, respectievelijk $p < .001$, $p < .001$, $p < .001$. Ten aanzien van de basismeting draait het scorepatroon echter om. De gemiddelde YGTSS scores liggen bij follow-up allemaal significant hoger in groep 3 (M totaal = 28.93, SD = 5.74, M motorisch = 16.47, SD = 2.83, M vocaal = 12.47, SD = 4.17), ten opzichte van de gemiddelde scores in de groepen 2 en 1, waartussen de YGTSS scores bij follow-up geen verschil maken, zie tabel 5.

Groepsverschillen bij basismeting en follow-up met betrekking tot het aantal verschillende tics (tic-variabiliteit)

Bij basismeting maakt het aantal verschillende tics geen significant verschil tussen de groepen ($p = .439$). Bij follow-up is dit wel het geval ($p = .006$), waarbij het aantal verschillende tics in groep 3 significant hoger ligt (M = 11.40, SD = 4.32) dan in de groepen 1 en 2, respectievelijk $p < .001$, $p = .041$, waar het aantal nu veel lager ligt dan bij basismeting. Tussen de groepen 1 en 2 verschilt het aantal verschillende tics echter niet ($p = .145$), zie tabel 5.

Groepsverschillen bij basismeting en follow-up met betrekking tot het aantal verschillende hoofd- en nektics, lichaamstics en complexe vocale tics (tic-variabiliteit)

Bij basismeting maakt de soort tic (hoofd- en nek, lichaam, complex) geen significant verschil tussen de drie patiëntengroepen, respectievelijk $p = .582$, $p = .211$, $p = .945$. Bij follow-up doen zowel het aantal hoofd- en nektics, als het aantal lichaamstics dat wel, respectievelijk $p = .003$, $p < .001$. Het aantal hoofd- en nektics ligt bij follow-up significant lager in groep 1 (M = 1.14, SD = 1.07), ten opzichte van de groepen 2 en 3 ($p = .013$, $p <$

.001), waartussen het aantal hoofd- en nektics op trendniveau van elkaar verschilt ($p = .083$). Het aantal lichaamstics ligt significant hoger in groep 3 ($M = 3.20$, $SD = 1.57$) ten opzichte van de groepen 1 en 2, respectievelijk $p < .001$ en $p < .001$. Het aantal lichaamstics in de groepen 1 en 2 verschilt niet significant van elkaar ($p = .394$). Het aantal complexe vocale tics verschilt bij follow-up niet significant tussen de groepen, $p = .999$, zie tabel 5.

Correlaties

In tabel 6 worden de Pearson correlatiecoëfficiënten (r) getoond van statistische correlaties tussen leeftijd, ontstaansleeftijd, jaren tot follow-up, en de verschilscore aantal verschillende tics, de YGTSS verschilscore, YGTSS scores bij basismeting, en het aantal verschillende tics bij basismeting. Er is een positieve relatie tussen de hoogte van de YGTSS totaalscore bij basismeting, en de hoogte van de van de motorische ($r = .867$, $p < .001$) en vocale YGTSS scores ($r = .900$, $p < .001$) bij basismeting. De YGTSS verschilscore hangt negatief samen met de YGTSS totaalscore bij basismeting ($r = -.636$, $p < .001$), en de motorische ($r = -.619$, $p < .001$) en vocale YGTSS scores ($r = -.514$, $p < .001$) bij basismeting. De verschilscore aantal verschillende tics vertoont een positieve samenhang met de YGTSS verschilscore ($r = .425$, $p = .004$). De verschilscore aantal verschillende tics hangt negatief samen met aantal verschillende tics bij basismeting en de CAARS score bij basismeting, respectievelijk $r = -.341$, $p < .05$, $r = -.361$, $p = .05$.

Bij follow-up (zie tabel 7) bestaat opnieuw een positieve samenhang tussen de hoogte van de YGTSS totaalscore en de hoogte van de motorische ($r = .894$, $p < .001$) en vocale YGTSS scores ($r = .877$, $p < .001$). De YGTSS totaalscore vertoont bij follow-up bovendien een positieve samenhang met het aantal verschillende tics ($r = .572$, $p < .001$), aantal hoofd- en nektics ($r = .537$, $p < .001$) en aantal lichaamstics ($r = .519$, $p < .001$).

Predictoren voor verandering in het aantal verschillende tics (tic variabiliteit) als continue variabele

Een multiple (enter) regressie analyse met het aantal verschillende tics bij basismeting als covariaat in blok 2 laat zien dat tijd tot follow-up de belangrijkste voorspeller is voor verandering in tic variabiliteit ($\beta = -.318$, $t(38) = -2.077$, $p = .046$). Dit betekent dat een langere tijd tot follow-up meting samengaat met een vermindering van aantal verschillende

tics over tijd. De CAARS score bij basismeting is op trend niveau een significante voorspeller voor verandering in tic variabiliteit. Een hogere CAARS score bij basismeting voorspelt een vermindering van aantal verschillende tics ($\beta = -0.286$, $t(38) = -1.920$, $p = .064$). Ontstaansleeftijd van tics, leeftijd van de patiënt bij basismeting, en YBOCS score bij basismeting blijken geen significante voorspellers voor verandering van tic-variabiliteit. Het predictiemodel als geheel verklaart 36.1% van de variantie ($R^2 = .361$, $F(6, 32) = 3.016$, $p = .019$). Zie voor de waarden van de b en de hellingshoek tabel 8.

Predictoren voor verandering in YGTSS-score (tic-ernst) als continue variabele

Een multiple (enter) regressie analyse met het YGTSS totaalscore bij basismeting als co-variant in blok 2 laat zien dat de CAARS- en YBOCS scores bij basismeting de belangrijkste voorspellers zijn voor verandering in tic-ernst. Een hogere CAARS score bij basismeting voorspelt een vermindering van tic-ernst ($\beta = -.273$, $t(38) = -2.296$, $p = .028$). Een hogere YBOCS score bij basismeting voorspelt (op trend niveau) een vermeerdering van tic-ernst ($\beta = .244$, $t(38) = 1.994$, $p = .055$). Op trend niveau is ook tijd tot follow-up een significante voorspeller ($\beta = -.205$, $t(38) = -1.700$, $p = .099$). Dit betekent dat een langere tijd tot follow-up meting samengaat met een vermindering van tic-ernst over tijd. Ontstaansleeftijd van tics en leeftijd van de patiënt bij basismeting blijken geen significante voorspellers voor verandering van tic-ernst. Het predictiemodel als geheel verklaart 53.1% van de variantie ($R^2 = .531$, $F(6, 32) = 8.182$, $p < .001$). Zie voor de waarden van de b en de hellingshoek tabel 9.

Discussie

De huidige studie heeft zich gericht op de vraag wat het beloop is van tic-ernst en tic-karakteristieken over een langdurige periode (gemiddeld 5.99 jaar tot follow-up) bij een voornamelijk klinische groep GTS patiënten, waaronder overwegend volwassenen. Dit is de eerste studie die systematisch heeft onderzocht welke factoren en karakteristieken een onderscheid maken tussen patiënten die over tijd verbeteren, verslechteren of gelijk blijven wat betreft tic-ernst. Dit onderzoek is bovendien het eerste dat heeft gekeken naar de stabiliteit dan wel verandering van tic-ernst en tic-variabiliteit binnen personen, en mogelijke voorspellers daarvoor.

Tic-karakteristieken

Allereerst is de stabiliteit c.q. verandering onderzocht van tic-karakteristieken over tijd. Wanneer we kijken naar het aantal keer dat een tic wordt gerapporteerd per categorie op de YGTSS, dan zien we dat, overeenkomstig de literatuur (Bloch & Leckman, 2009; Cubo et al., 2008; Pappert et al., 2003; Corbett et.al, 1969), de betrokkenheid van het lichaam bij het uitvoeren van tics van hoofd tot voeten afneemt. Zowel bij basismeting als follow-up worden aanzienlijk meer tics met het gezicht gerapporteerd, dan met de benen en buik. Ten opzichte van de basismeting daalt het aantal keer dat een tic wordt gerapporteerd bij follow-up in iedere categorie. Iedere tic-categorie blijft echter vertegenwoordigd. Het aantal gerapporteerde complexe vocale tics blijft tussen basismeting en follow-up zelfs vrijwel gelijk (zie figuur 1). De verscheidenheid aan tics blijft dus bestaan over tijd.

Wanneer we kijken naar het aantal verschillende tics per persoon, ofwel tic-variabiliteit, dan zien we dat verscheidenheid evengoed blijft bestaan binnen personen. Bij basismeting is sprake van 10.80 verschillende tics per patiënt, bij follow-up is dit aantal significant gedaald naar 8.04. Bij deze mate van afname blijft de ernstscore op de subschaal ‘aantal verschillende tics’ van de YGTSS echter onveranderd. > vijf verschillende tics, dat is nog steeds een score van drie uit zes. Met andere woorden, over de klinische relevantie van de waargenomen afname van tic-variabiliteit kan worden getwist.

Dezelfde kanttekening geldt wanneer we kijken naar het beloop van het aantal verschillende tics per persoon volgens de indeling van De Haan et al. (draft) in hoofd- en nektics, lichaamstics en complexe vocale tics. Het aantal complexe vocale tics per persoon blijft

gelijk. Zowel hoofd- en nektics, als lichaamstics nemen significant af over tijd. In beide categorieën betreft de afname ternauwernood één tic. De vraag is dus wederom, of deze afname ook werkelijk klinisch relevant, dat wil zeggen, merkbaar is, voor de patiënt. Op grond van deze bevindingen ligt de conclusie dat tic-variabiliteit over tijd, ook binnen de subcategorieën, redelijk stabiel blijft, meer voor de hand.

Tic-ernst

Ook is onderzocht wat de stabiliteit c.q. verandering is van tic-ernst over tijd. De YGTSS totaalscore blijft tussen basismeting (18.71) en follow-up (20.67) gelijk over de $n = 46$ patiënten, evenals de motorische YGTSS score (bij basismeting, 12.04 bij follow-up 12.20). De vocale YGTSS score stijgt op trendniveau van 6.67 bij basismeting naar 8.48 bij follow-up. We kunnen dus stellen dat tic-ernst in deze patiëntengroep ($n = 46$) gelijk blijft over tijd, en als we de follow-up YGTSS totaalscore vergelijken met de YGTSS totaalscore bij basismeting (20.1) bij $n = 187$ patiënten, met een vergelijkbare gemiddelde leeftijd (36.61 jaar), dan zien we eveneens dat de score over tijd gelijk blijft. In het huidige onderzoek vinden we bovendien geen ‘floor-effect’ voor vocale tic-ernst (Pappert et al, 2003), maar zelfs een lichte stijging.

Na indeling van de $n = 46$ patiënten op grond van de mate van afwijking van hun tic-ernst verschillen van de gemiddelde verschillen blijkt dat 33% van de patiënten in deze studiegroep behoort tot groep 3, waarin tic-ernst verslechtert. De helft van de patiënten (51%) behoort tot groep 2, waarin tic-ernst gelijk blijft. Slechts bij 16% van de patiënten verbetert tic-ernst over tijd. Eerdere studies rapporteren hogere percentages verbetering van tic-ernst over tijd. Deze onderzoeken golden echter overwegend kinderen (o.a. Leckman et al., 1998; Lin et al., 2002; Coffey et al., 2004), een vergelijk tussen tic-ernst bij kindertijd en in de vroege volwassenheid (Pappert et al., 2003), tussen het worst-ever tic-ernst niveau en tic-ernst in de vroege volwassenheid (Ohta & Kano, 2003), of een kortere tijd tot follow-up (Cubo et al., 2008).

Bij basismeting liggen zowel de YGTSS totaalscore, als de motorische en de vocale YGTSS score significant hoger in groep 1, ten opzichte van de groepen 2 en 3. Bij follow-up is precies het tegenovergestelde aan de hand. Nu liggen alle YGTSS scores het hoogst in groep 3, ten opzichte van de groepen 1 en 2, en het laagst in groep 1, ten opzichte van de groepen 2

en 3. Dit betekent dat de hoogste ernstscores over tijd het sterkst zijn gedaald, terwijl de laagste ernstscores over tijd het sterkst zijn gestegen. Extreme scores lijken de meeste ruimte tot daling, ofwel stijging te bieden. Nader onderzoek moet uitwijzen of de verandering daadwerkelijk van deze orde van grootte is, of dat een hoge of juist lage score bij basismeting ook gewoon meer ruimte biedt tot fluctuatie?

Wat betreft de spreiding van het soort tics over de drie tic-ernst groepen kunnen we zeggen dat bij basismeting het gemiddelde aantal verschillende tics, ofwel tic-variabiliteit, gelijk was over de drie groepen. Bij follow-up hebben de patiënten waarvan tic-ernst over tijd is verslechterd (groep 3) echter significant meer verschillende tics dan de patiënten in de groepen 1 en 2. In de groepen 1 en 2 heeft zich ten opzichte van de basismeting een duidelijke daling voorgedaan van het aantal verschillende tics. In deze twee groepen is bij follow-up het aantal verschillende hoofd- en nektics en het aantal verschillende lichaamstics aanzienlijk gedaald. In groep 3 is het aantal verschillende tics, ook wat betreft de subcategorieën, gelijk gebleven. Het aantal verschillende complexe vocale tics is in alle drie de groepen gelijk aanwezig, en ligt aanzienlijk lager dan het aantal verschillende hoofd- en nektics, en lichaamstics. Dit komt overeen met de vindingen van Corbett et al. (1969). Bovendien blijft hun verscheidenheid over tijd stabiel. Corbett et al. vonden dat de betrokkenheid van lagere lichaamsdelen bij het uitvoeren van tics een slechtere toekomstprognose biedt, dan wanneer tics met hoofd en schouders werden uitgevoerd. Deze vinding wordt in zoverre ondersteund dat patiënten waarvan tic-ernst over tijd verslechtert, ook meer lichaamstics laten zien, dan patiënten in de groepen 1 en 2. Anders dan in deze twee groepen daalt de verscheidenheid ook niet. Hetzelfde geldt voor het aantal hoofd- en nektics in groep 3.

We hebben bekeken of het beloop van tic-ernst afhangt van de leeftijd van de patiënt bij basismeting, of van de ontstaansleeftijd van tics. We vonden geen significant verschil in ontstaansleeftijd tussen de drie groepen tic-ernst. We kunnen dus niet zeggen dat stabiliteit of verandering over tijd afhangt van de leeftijd waarop tics zich voor het eerst voordoen. Ook overige onderzoeksliteratuur geeft geen eenduidig antwoord op de vraag naar het verband tussen ontstaansleeftijd en prognose (Corbett et al., 1969; Lin et al., 2002). Wel vonden we een lichte trend naar de hoogste gemiddelde leeftijd bij basismeting in de groep verbeteraars (43.93 jaar), ten opzichte van de jongste leeftijd bij de groep verslechteraars (28.31 jaar). Dit

duidt mogelijk op een afname van tic-ernst met voortschrijdende leeftijd. Lin et al. (2002) wezen hier al op in hun onderzoek onder kinderen en adolescenten. Ook kunnen we bedenken dat naarmate mensen ouder worden, zij beter met hun tics leren omgaan (Altman et al., 2009), zodat tic-ernst stabiliseert of verder daalt met het ouder worden. Jonge mensen kunnen daarentegen nog meer zoekende zijn hoe met hun tics om te gaan, terwijl zij ook zichzelf aan het ontwikkelen zijn in nieuwe situaties als een opleiding of start van een carrière, waarin tics nog een (nieuwe) plek moeten krijgen.

Wat betreft co-morbiditeit hebben we geen effecten kunnen vinden van de hoogte van de CAARS en Y-BOCS scores op de drie groepen tic-ernst. We kunnen dus niet zeggen dat stabiliteit of verandering in tic-ernst afhangt van de mate van ernst van co-morbide ADHD en/of OCD problematiek bij basismeting en follow-up. Het is echter mogelijk dat het geringe aantal patiënten per groep de statistische power van de test tot het verwerpen van de nul-hypothese drukt.

Predictoren voor verandering c.q. stabiliteit van tic-variabiliteit en tic-ernst over tijd

Zowel voor het beloop van tic-ernst als tic-variabiliteit bleek de hoogte van de CAARS score bij basismeting een omgekeerde voorspeller te zijn. Een hogere CAARS score bij basismeting gaat samen met een vermindering van tic-ernst en tic-variabiliteit over tijd. Voor de Y-BOCS score ligt dit precies omgekeerd: een hogere score bij basismeting gaat samen met een vermeerdering van tic-ernst over tijd. In het licht van de vindingen van Lin et al. (2002) dat de mate van tic-ernst co-varieert met de mate van OCD-ernst lijkt dit een bevestiging daarvan. Opvallend is het resultaat dat een hoge CAARS score bij basismeting samen gaat met een vermindering van tic-ernst –en variabiliteit. Uit eerder onderzoek is geen verband gebleken tussen het beloop van tic-ernst en de mate van ADHD klachten (Bloch et al., 2006; Lin et al., 2007; Gorman et al., 2010) . Hoe de follow-up CAARS en Y-BOCS scores zich verhouden tot het beloop van tic-ernst moet echter nog nader onderzocht worden. Voor nu kunnen we denken aan een differentiatie tussen de neiging van patiënten tot het internaliseren (OCD) ofwel externaliseren (ADHD) van klachten.

Conclusies

Samenvattend kunnen we stellen dat zowel tic-ernst als tic-variabiliteit over tijd stabiel blijven. Kijken we echter naar de mate van afwijking van de gemiddelde tic-ernst verschillscores tussen basismeting en follow-up, dan valt op dat maar liefst 33% van de patiëntengroep verslechtert in tic-ernst over tijd, tegenover 16% van de patiënten die verbeteren, en 51% die gelijk blijven. Binnen personen kan tic-ernst sterk fluctueren. Dit gebeurt bij patiënten die de hoogste, of juist de laagste tic-ernst scores laten zien bij basismeting. Patiënten die verslechteren in tic-ernst hebben meer verschillende hoofd- en nektics en meer verschillende lichaamstics dan mensen die gelijk blijven of verbeteren. Het aantal verschillende hoofd- en nektics en het aantal verschillende lichaamstics is bij follow-up bij de patiënten die verbeteren of gelijk blijven in tic-ernst sterk gedaald. Dit in tegenstelling tot complexe vocale tics die stabiel blijven in hun verscheidenheid over tijd en binnen personen. Voor tic-ernst gold dat jongere mensen verslechterden ten opzichte van ouderen. Ten slotte vonden we dat de hoogte van de Y-BOCS score bij basismeting een vermeerdering van tic-ernst over tijd voorspelt, terwijl de hoogte van de CAARS score bij basismeting juist een vermindering voorspelt van zowel tic-ernst als- variabiliteit.

Referenties

- Altman, G., Staley, J. D., & Wener, P. (2009). Children with Tourette Disorder. A Follow-up Study in Adulthood. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *197*, 305 – 310.
- Bloch, M. H., & Leckman J. F. (2009). Clinical course of Tourette syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, *67*, 497 – 501.
- Bloch, M. H., Peterson, B. S., Scahill, L., Otko, J., Katsovich, L., Zhang, H., & Leckman, J. F. (2006). Adulthood Outcome of Tic and Obsessive-Compulsive Symptom Severity in Children With Tourette Syndrome. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicines*, *160*, 65 – 69.
- Burd, L. Kerbeshian, J., Barth, A., Klug, M. G., Avery, K., & Benz, B. (2001). Long-term follow-up of an epidemiologically defined cohort of patients with Tourette's syndrome. *Journal of Child Neurology*, *16*, 431 – 437.
- Cath, D. C., Hedderly, T., Ludolph, A., Stern, J. S., Murphy, T., Hartmann, A., Czernecki, V., Robertson, M. M., Martino, D., & the ESSTS Guidelines Group (2011). European Clinical guidelines for Tourette Syndrome and other tic disorders. Part I: assessment. *European Child and Adolescent Psychiatry*.
- Coffey, B. J., Biederman, J., Geller, D., Frazier, J., Spencer, T., Doyle, R., Gianini, L., Small, A., Frisone, D. F., Magovcevic, M., Stein, N., & Faraone, S. V. (2004). Reexamining Tic Persistence and Tic-Associated Impairment in Tourette's Disorder. Findings From a Naturalistic Follow-up Study. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *192*, 776 – 780.
- Corbett, J. A., Mathews, A. M., Connell, P. W., & Shapiro D. A. (1969). Tics and Gilles de la Tourette's Syndrome: A Follow-up Study and Critical Review. *The British Journal of Psychiatry*, *115*, 1229 – 1241.
- Cristiansen, H., Kis, B., Hirsch, O., Matthies, S., Hebebrand, J., Uekermann, J., Abdel – Hamid, M., Kraemer, M., Wiltfang, J., Graf, E., Colla, M., Sobanski, E., Alm, B., Rösler, Jacob, C., Jans, T., Huss, M., Schimmelman, B. G., & Philipsen, A. (2012). German validation of the Conners Adult ADHD Rating Scales (CAARS) II: Reliability, validity, diagnostic sensitivity and specificity. *European Psychiatry*, *27*, 321 – 328.

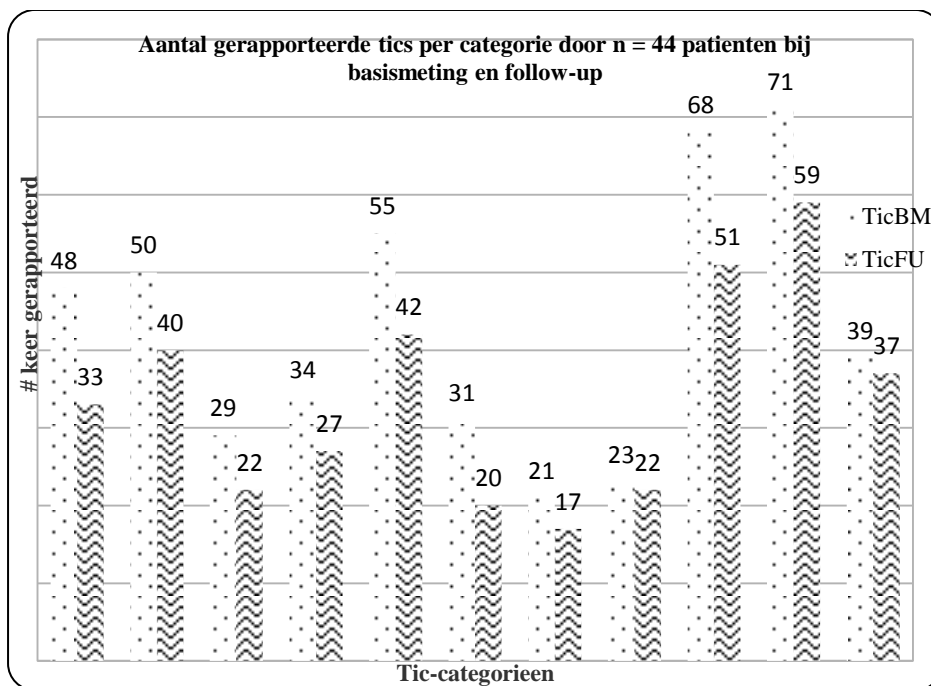
- Cubo, E., Chmura, T., & Goetz, C. G. (2008). Comparison of Tic Characteristics Between Children and Adults. *Movement Disorders, 23*, 2407 – 2411.
- Erenberg, G., Cruse, R. P., & Rothner, A. D. (1987). The natural history of Tourette syndrome: A follow-up study. *Annual Neurology, 22*, 383 – 385.
- Erhardt, D., Epstein, J. N., Conners, C. K., Parker, J. D. A., & Sitarenios, G. (1999). Self – ratings of ADHD symptoms in adults II: Reliability, validity, and diagnostic sensitivity. *Journal of Attention Disorders, 3*, 153 – 158.
- Goetz, C. G., Tanner, C. M., Stebbins, G. T., Leipzig, G., & Carr, W. C. (1992). Adult tics in Gilles de la Tourette’s syndrome: description and risk factors. *Neurology, 42*, 784 – 788.
- Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Delgado, P., Heninger, G. R., & Charney, D. S. (1989a). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Archives of General Psychiatry, 46*, 1012–1016.
- Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Fleischmann, R. L., Hill, C. L., . . . Charney, D. S. (1989b). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Archives of General Psychiatry, 46*(11), 1006-1011.
- Gorman, D A., Thompson, N., Plessen, K. J., Robertson, M. M., Leckman, J. F., & Peterson, B. S. (2010). Psychosocial outcome and psychiatric comorbidity in older adolescents with Tourette syndrome: controlled study. *The British Journal of Psychiatry, 197*, 36 – 44.
- Haan, de, J., Delucchi, K., Hulst, M., Mathews, C. A., Cath, D. (draft). Tic symptom dimensions and their heritabilities in Tourette’s syndrome.
- Hoekstra, P. J., Steenhuis, M.P., Kallenberg, C. G. M., & 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.
- Leckman, J. F., Riddle, M. A., Hardin, M. T., Ort, S. I., Swartz, K. L., Stevenson, J., & Cohen, D. J. (1989). The Yale Global Tic Severity Scale: Initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 28*(4), 566–573.

- Leckman, J. F., Zhang, H., Vitale, A., Lahnin, F., Lynch, K., Bondi, C., Kim, Y. S., & Peterson, B. S. (1998). Course of Tic Severity in Tourette Syndrome: The First Two Decades. *Pediatrics*, *102*, 14 – 19.
- Lecrubier, Y., Sheehan, D., Weiller, E., Amorim, P., Bonora, I., Sheehan, K., . . . Dunbar, G. (1997). The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *European Psychiatry*, *12*(5), 224-231.
- Lin, H., Yeh, C. B., Peterson, B., Scahill, L., Grantz, H., Findley, D. B., Katsovich, L., Otko, J., Lombroso, P. J., King, R. A., & Leckman, J. F. (2002). Assessment of Symptom Exacerbations in a Longitudinal Study of Children With Tourette's Syndrome or Obsessive-Compulsive Disorder. *Journal of American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *41*, 1070 – 1077.
- 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*, *48*, 157 – 166.
- Ohta, M., & Kano, Y. (2003). Clinical characteristics of adult patients with tics and / or Tourette's syndrome. *Brain & Development*, *25*, 32 – 36.
- Overbeek, T., Schruers, K., & Griez, E. (1999). *M.I.N.I. international neuropsychiatric interview. Nederlandse versie 5.0.0. DSM-IV*. Maastricht: Universiteit van Maastricht.
- Rizzo, R., Gulisano, M., Calì, P. V., & Curatolo, P. (2012). Long term clinical course of Tourette syndrome. *Brain & Development* *34*, 667 – 673.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., H., S. K., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., . . . Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM- IV and ICD-10. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *59*(20), 22-33.
- Storch, E. A., Murphy, T. K., Geffken, G. R., Sajid, M., Allen, P., Roberti, J. W., & Goodman, W. K. (2005). Reliability and validity of the Yale Global Tic Severity Scale. *Psychological Assessment*, *17*(4), 486-491.

Zausmer, D. M. (1954). The Treatment of Tics in Childhood. A Review and Follow-up Study. *Archives of Disease in Childhood*, 537 – 542.

Bijlagen

Figuur 1.



Van links naar rechts op de X-as:

1 = Bewegingen met de ogen

2 = Bewegingen met de neus, mond, tong of grimassen

3 = Hoofd(schud)bewegingen

4 = Bewegingen met de schouders

5 = Bewegingen met arm of hand

6 = Bewegingen met been, voet of teen

7 = Bewegingen met de buik

8 = Andere simpele motorische tics

9 = Andere complexe motorische tics

10 = Enkelvoudige vocale tic-symptomen

11 = Complexe vocale tic-symptomen

Tabel 2. Karakteristieken patiëntengroep

	N	M	SD	Range		
Aantal (n man, %)	187 (115, 61)					
Aantal (n man, %)	46 (29, 63)					
Leeftijd bij BM	187	36.61		18 – 65		
Leeftijd bij BM	46	34.43	16.36	14 – 70		
Leeftijd bij FU	46	40.41	16.65	14 – 70		
Jaren tot FU	46	5.99	1.47	2.3 – 6.6		
Ontstaansleeftijd tics	42	8.14	3.56	4 – 22		
Diagnose aantal (%)	N	Basismeting	Follow-up			
GTS	46	44 (96)	44 (96)			
Chronische ticstoornis	46	2 (4)	2 (4)			
OCD	46	11 (24)	3 (7)			
ADHD	40	34 (96)	37 (93)			
ADH	40	0	0			
ADD	40	0	0			
Scores	N	M	SD	M	SD	Vergelijking BM vs. FU P waarde
YGTSS totaal	187	20.1	10			
YGTSS totaal	45	18.71	9.28	20.67	9.65	.337
YGTSS	45	12.04	4.89	12.20	5.64	.591
motorisch						
YGTSS vocaal	45	6.67	5.60	8.48	5.26	.065
# tics totaal	44	10.80	4.19	8.04	5.45	.003
# hoofd/nek tics	44	4.77	2.08	3.61	2.59	.005
# lichaamstics	44	2.55	1.42	1.90	1.67	.008
# aantal	44	.66	1.12	.75	1.24	.605
complexe tics						
Y-BOCS	45	8.07	8.41	3.87	6.09	.001
CAARS	40	17.90	8.78	16.89	8.58	.422

N.B. BM = Basismeting , FU = Follow-up.

Tabel 3. Cut-off scores

	Groep 1	Groep 2	Groep 3			
	Verbetering	Gelijk	Verslechtering			
	Van	Tot	Van	Tot	Van	Tot
YGTSS	< - 7	- 7	- 6	6	7	> 7
verschilscore						

Tabel 4. *Waarschijnlijkheidsdiagnosen verdeeld over de drie groepen tic-ernst*

	Groep 1	Groep 2	Groep 3	Totaal
N (n man, %)	7 (5, 71)	23 (15, 65)	15 (9, 60)	45 (29, 65)
OCD BM (%)	1 (14)	7 (30)	3 (20)	11 (24)
OCD FU (%)	2 (29)	1 (4)	0	3 (7)
ADHD BM (%)	6 (86)	19 (83)	9 (60)	34 (76)
ADHD FU (%)	6 (86)	19 (83)	11 (73)	37 (82)
ADH BM (%)	0	0	0	0
ADH FU (%)	0	0	0	0
ADD BM (%)	0	0	0	0
ADD FU (%)	0	0	0	0

N.B. BM = Basismeting, FU = Follow-up.

Tabel 5. Gemiddelde scores bij basismeting en follow-up per groep tic-ernst

	Groep 1		Groep 2		Groep 3		Totaal	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Leeftijd BM	43.93*	15.45	36.58	17.61	28.31*	11.66	34.97	16.13
Leeftijd FU	50.81*	15.67	42.48	17.79	33.84*	12.14	40.89	16.51
Ontstaansleeftijd tics	7.71	2.06	8.18	3.83	8.46	4.01	8.19	3.59
YGTSS totaal BM	31.43****^^	9.66	16.78^^^	7.48	15.73***	6.83	18.71	9.28
YGTSS totaal FU	11.86***	7.10	17.65^^^	8.52	28.93****^^	5.74	20.71	9.70
YGTSS motorisch BM	18.71****^^	4.15	11.39^^^	4.32	9.93***	3.26	12.04	4.89
YGTSS motorisch FU	7.00**	6.58	10.83^^^	4.94	16.46****^^	2.83	12.11	5.67
YGTSS vocaal BM	12.71**	7.57	5.39^^	4.56	5.80****^	4.44	6.67	5.60
YGTSS vocaal FU	4.86**	5.52	6.83^^	4.32	12.47****^	4.17	8.40	5.29
# verschillende tics BM	10.86	4.22	10.05	4.03	11.87	4.44	10.80	4.19
# verschillende tics FU	4.29***	2.50	7.26^^	5.72	11.40****^^	4.32	8.18	5.44
# hoofd-/nek tics BM	5.29	1.80	4.45	.68	5.00	3.62	4.77	2.08
# hoofd-/nek tics FU	1.14****^	1.07	3.30^^^	2.75	5.00*** *	1.96	3.53	2.62
# lichaamstics BM	2.14	1.35	2.31	1.46	3.07	1.33	2.55	1.45
# lichaamstics FU	.57****^^	.79	1.39^^^	1.37	3.20****^^	1.57	1.87	1.67
# complexe vocale tics BM	.57	.98	.63	1.17	.73	1.16	.66	1.12
# complexe vocale tics FU	.71	.95	.74	1.39	.73	1.16	.73	1.23
Y-BOCS BM	6.43	4.28	8.22	9.53	8.60	8.38	8.07	8.41
Y-BOCS FU	5.14	5.30	3.65	6.58	3.53	6.16	3.84	6.15
CAARS BM	16.17	6.68	20.65	8.92	14.71	8.61	17.90	8.78
CAARS FU	21.71	9.30	15.43	7.72	17.00	9.51	16.93	8.67
Jaren tot FU	6.88	.93	5.90	1.63	5.53	1.11	5.93	1.43

N.B. De * of ^ geeft aan welke groepen significant van elkaar verschillen op niveau $p < .10$. De ** of ^^ geeft aan welke groepen significant van elkaar verschillen op niveau $p < .05$. De *** of ^^ gives aan welke groepen significant van elkaar verschillen op niveau $p < .001$. BM = Basismeting, FU = Follow-up.

Tabel 6. *Intercorrelaties tussen variabelen bij basismeting*

	1	2	3	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Leeftijd bij BM	--	-.035	.063	-.232	.035	.074	-.007	-.077	.111	-.041	.155
2. Ontstaansleeftijd		--	.001	.006	-.220	-.125	-.167	-.220	-.198	-.281	-.139
3. Verschilscore # tics			--	.425**	-.117	-.005	-.189	-.341*	-.361*	.035	-.231
3. YGTSS verschilscore				--	-.636**	-.619**	-.514**	.021	-.125	.103	-.141
4. YGTSS totaal BM					--	.867**	.900**	.197	-.242	.222	-.065
5. YGTSS motor BM						--	.564**	.131	-.218	.069	.017
6. YGTSS vocaal BM							--	.212	-.212	.308*	-.122
7. # verschillende tics BM								--	.116	.396**	-.211
8. CAARS BM									--	-.084	.065
9. Y-BOCS BM										--	-.110
10. Jaren tot FU											--

N.B.: * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$. BM = Basismeting.

Tabel 7. Intercorrelaties tussen variabelen bij follow-up

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. Leeftijd bij BM	--	-.035	-.281	-.273	-.224	-.039	-.026	.033	.022	.072	.057	.155
2. Ontstaansleeftijd		--	-.162	-.148	-.138	-.260	-.220	-.150	-.108	-.157	-.146	-.139
3. YGTSS totaal FU			--	.894**	.877**	.572**	.537**	.519**	.060	-.156	.256	-.203
4. YGTSS motor FU				--	.570**	.562**	.532**	.495**	-.027	-.160	.273	-.199
5. YGTSS vocaal FU					--	.448**	.415**	.423**	.139	-.115	.177	-.158
6. # verschillende tics FU						--	.884**	.880**	.292*	-.100	.232	-.288
7. # hoofd-/nektics FU							--	.734**	.043	-.168	.121	-.313*
8. # lichaamstics FU								--	.127	-.119	.235	-.174
9. # complexe tics FU									--	.207	-.029	-.174
10. CAARS FU										--	.054	-.021
11. Y-BOCS FU											--	-.029
12. Jaren tot FU												--

N.B. : * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$. BM = Basismeting, FU = Follow-up.

Tabel 8. *Regressie coëfficiënten en b-waarden bij verschilscore tic-variabiliteit*

Variabelen	B	SD	Beta	t	Sig.
Y (constante)	12.036	4.801		2.507	.017
CAARS BM	-.162	.084	-.286	-1.920	.064*
Y-BOCS BM	.103	.097	.179	1.063	.296
Ontstaansleeftijd tics	-.094	.267	-.055	-.353	.726
Leeftijd BM	.034	.050	-.104	.690	.495
Jaren tot FU	-1.132	.545	-.318	-2.077	.046**
# aantal tics BM	-.561	.191	-.481	-2.932	.006**

N.B. : * $p < .10$, ** $p < .05$, *** $p < .001$. BM = Basismeting, FU = Follow-up.

Tabel 9. *Regressie coëfficiënten en b-waarden bij verschilscore tic-ernst*

Variabelen	B	SD	Beta	t	Sig.
Y (constante)	39.237	9.725		4.035	.000
CAARS BM	-.395	.172	-.273	-2.296	.028**
Y-BOCS BM	.360	.180	.244	1.994	.055*
Ontstaansleeftijd tics	.020	.537	.004	.036	.971
Leeftijd BM	-.056	.103	-.066	-.538	.595
Jaren tot FU	-1.872	1.101	-.205	-1.700	.099*
YGTS total BM	-1.095	.172	-.786	-6.367	.000***

N.B. : * $p < .10$, ** $p < .05$, *** $p < .001$. BM = Basismeting, FU = Follow-up.