

PANDAS og PANS er fortsat omdiskuterede postinfektiøse autoimmune neuropsykiatriske sygdomme hos børn og unge

Camilla Birgitte Sørensen¹, Liselotte Skov¹, Laura Lundby², Judy Grejsen¹, Lone Aaslet¹ & Nanette Mol Debes¹

STATUSARTIKEL

1) Børneafdelingen,

Herlev Hospital

2) Lægerne Lundby og
Tybjerg

Ugeskr Læger
2018;180:V01180045

For flere neuropsykiatriske sygdomme er det blevet foreslået, at de kan have autoimmun og muligvis postinfektiøs ætiologi.

Pædiatrisk autoimmun neuropsykiatrisk forstyrrelse associeret med streptokokinfektion (PANDAS) blev i 1998 defineret som en pludseligt indsættende autoimmune sygdom med obsessiv-kompulsiv tilstand (OCD) og/eller tics associeret med gruppe A-betahæmolytiske streptokokker (GAS) [1]. Allen *et al* [2] beskrev i 1995 et antal cases, hvor man havde observeret pludselig og omfattende start eller forværring af tics og OCD efter nylig GAS-infektion. Af de diagnostiske kriterier, der alle skal være opfyldt for, at man kan stille diagnosen PANDAS (**Tabel 1**), fremgår det, at der skal være en tidsmæssig forbindelse mellem sygdomsforværring og GAS-infektion. Mange patienter med PANDAS har psykiatrisk komorbiditet. Der er beskrevet flere såvel psykiatriske som somatiske ledsagesymptomer såsom angst, separationsangst, labilitet, depression, irritabilitet, aggression, oppositionel adfærd, nedsat skolepræstation, søvnforstyrrelser, vandladningsproblemer samt sensoriske og motoriske abnormiteter [3].

GAS-infektionens rolle i udviklingen af PANDAS har været omdiskuteret. Beskrivelsen af en subgruppe af børn, som havde OCD med unaturlig pludselig symptomstart fulgt af forskellige svære og akutte neuropsykiatriske symptomer uden en påviselig streptokokinfe-

tion [4], førte til definitionen af en ny klinisk diagnose i 2012, *paediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome* (PANS) (**Tabel 2**). Ætiologiske faktorer er ikke en del af PANS-kriterierne. Det har ikke været muligt at finde én mikrobe, der var konsekvent associeret med PANS, men infektioner med bl.a. *Mycoplasma pneumoniae*, Epstein-Barr-virus, influenza og *Borrelia burgdorferi* har været beskrevet [5]. Ved PANS er der ingen alderskriterier eller krav om tilstedeværelse af tics.

PANDAS og PANS er begge omdiskuterede diagnoser, men har i de seneste år fået stigende opmærksomhed. Der findes i dag adskillige videnskabelige studier, hvor man har undersøgt såvel den patofysiologiske hypotese og de kliniske symptomer som forløb og behandling. Der findes endnu ingen klar konsensus, og evidens mangler fortsat på flere områder.

Formålet med denne artikel er at opdatere danske læger om den seneste forskning og beskrive, hvilke udrednings- og behandlingsmuligheder der på nuværende tidspunkt er blevet anbefalet.

ÆTILOGI OG PATHOGENESE

Det er velkendt, at flere centralnervesystem (CNS)-sygdomme kan være udløst af post streptokokautoimmunitet, f.eks. Sydenhams chorea, OCD og forskellige bevægeførstyrrelser som f.eks. dystoni og akut dissemineret encefalomylitis [6]. Den eksakte patogenese er uafklaret, og mange teorier med forskellige ætiologiske forklaringer har været foreslået [7]. Generelt synes en kombination af genetik, miljø og immunsystem at spille en rolle (**Figur 1**).

Miljø

Som anført tidligere menes symptomerne hos patienter med PANDAS/PANS at være forudgået af en infektion.

Immunsystem

Generelt kan ændringerne i immunsystemet beskrives ud fra en lokal, regional og systemisk dysfunktion.

Lokal dysfunktion

Ved lokal dysfunktion forstås, at det ikke er selve infektionen, der forårsager symptomerne, men derimod et

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Pædiatrisk autoimmun neuropsykiatrisk forstyrrelse associeret med streptokokinfektion (PANDAS) og *paediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome* (PANS), der forventes at være en relativt sjælden subgruppe af patienter med OCD og Tourette syndrom, er begge omdiskuterede diagnoser, der er beskrevet i adskillige videnskabelige studier, hvor man i alle bekræfter, at der fortsat mangler evidens på området.
- ▶ I nyligt publicerede retningslinjer an-

befales tre supplerende behandlingstrin hos patienter med PANDAS/PANS: symptomatisk behandling, behandling af udløsende infektion og immunmodulerende behandling.

- ▶ Vi anbefaler, at alle børn med meget pludselig debut af neuropsykiatriske symptomer henvises akut til vanlig somatisk udredning for akut neurologisk sygdom inklusive udredning med halspodning, streptokantistofttitre og antineuronale antistoffer.

TABEL 1

PANDAS-kriterier.

Kriterium	Klinisk forløb
Tilstedeværelse af tics og/eller OCD	Patienten skal opfylde de diagnostiske kriterier for tics og/eller OCD-sygdom: DSM-III-R og DSM-IV
Pædiatrisk debut	Symptomer på sygdommen opstår i alderen mellem 3 år og begyndelsen af puberteten
Episodisk forløb af symptomintensiteten	Det kliniske forløb er karakteriseret ved de pludseligt indsættende symptomer og ved tydelige symptomforværringsperioder Oftest kan symptomforværringen specificeres til en bestemt dag på ugen, hvor symptomerne synes at være »ekspoleret« i sværhedsgrad Symptomerne synes normalt at aftage betydeligt mellem episoderne, til tider endda helt forsvinde mellem forværringsperioderne
Tidsmæssig forbindelse mellem sygdomsforværring og streptokokinfektion	Symptomforværringer må tidmæssigt være relateret til streptokokinfektion dvs. associeret med positiv halskultur og/eller en stigning i antistreptokokantistoftitre
Forværring af neurologiske symptomer	Under symptomforværringer vil der ses forværring af neurologiske symptomer, f.eks. motorisk hyperaktivitet og tilfældige bevægelser inkl. koreiforme bevægelser

DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; OCD = obsessiv-kompulsiv tilstand; PANDAS = pædiatrisk autoimmun neuropsykiatrisk forstyrrelse associeret med streptokokinfektion.

kompleks af krydsreagerende antistoffer målrettet mod komponenter i CNS [8]. Der er endnu ikke fundet ét specifikt autoimmunt antistof for PANDAS/PANS, og resultaterne fra studierne er inkonsistente [9]. Der er fundet tegn på, at forhøjede antistoffer kan aktivere calcium-/calmodulinafhængig proteinkinase, som kan påvirke neuronernes funktion og dopamintransmissionen [5, 10], hvilket kan forårsage ændring i adfærd og bevægefunktion [10].

Regional dysfunktion

Den regionale dysfunktion er beskrevet somændret va-skulatur og inflammation af det neuronale væv i de basale ganglier [11].

Systemisk dysfunktion

Den systemiske dysfunktion er beskrevet som abnormiteter i cytokin- og kemokinproduktion, der kan påvirke blod-hjerne-barrieren, og hvilket kan forklare, at antistofferne kommer i kontakt med det neuronale væv [11]. Et pilotstudie har vist signifikant forskellige koncentrationer af cytokiner hos patienter med PANDAS, obstruktiv søvnnapnø og kronisk GAS-tonsililitis [12]. Åetiologiske forandringer i cytokiner og kemokiner er fundet ved andre psykiatriske sygdomme såsom depression [13].

Genetik

Det har været overvejet, om patienter, der udvikler PANDAS, har arvet en specifik vulnerabilitet til sequalae efter en streptokokinfektion [14]. Førstegradsslægtingen til børn med PANDAS har en højere forekomst af OCD og ticssygdomme, end baggrundsbefolkningen har [14]. Der er beskrevet en højere forekomst af autoimmune sygdomme blandt mødre til børn med PANDAS end blandt øvrige kvinder i USA [15].

TABEL 2

PANS-kriterier.

Pludselig dramatisk indsæt af OCD eller alvorligt indskrænket/indsnævret/begrænset fødeindtag
Samtidig tilstedevarelse af andre neuropsykiatriske symptomer med lign. alvorlig og akut indsættende symptomer fra ≥ 2 af flg. 7 kategorier:
Angst
Emotionel labilitet og/eller depression
Irritabilitet, aggression og/eller svært forandret væremåde/opførsel
Adfærdsmæssig tilbagegang
Fald i skolepræstation
Sensoriske og motoriske abnormaliteter
Somatiske tegn og symptomer, inkl. søvnstyrrelser, enuresis eller hyppig vandladning
Symptomer kan ikke bedre forklares af anden kendt neurologisk eller medicinsk sygdom som f.eks. Sydenhams chorea, systemisk lupus erythematosus, Tourettes syndrom eller andet

OCD = obsessiv-kompulsiv tilstand; PANS = *paediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome*.

DIAGNOSTICERING

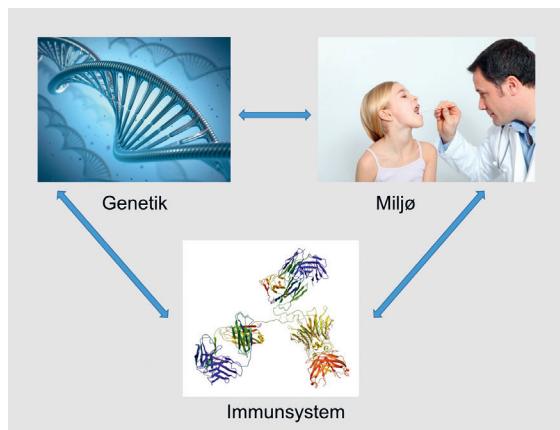
Ingen diagnostiske test kan be- eller afkræfte PANDAS/PANS, hvorfor diagnosticering fortsat primært afhænger af en klinisk vurdering af det enkelte barn [9].

Association med infektion med gruppe A-betahämatolytiske streptokokker

Det kan være svært at dokumentere associationen mellem GAS-infektion og symptomstart [3]. PANDAS-symptomerne kan begynde flere uger til måneder efter en GAS-faryngitis eller en asymptomatisk GAS-infektion, men der bør altid testes for GAS-infektion, da denne også kan være okkult [16]. Hertil følger, at streptokoktitrene kan være falsk positive og falsk negative [16]. Evidensen for korrelation mellem gentagne GAS-infektioner og kliniske eksacerbationer er begrænset, idet der kun er udført to longitudinelle studier, hvor man i det ene fandt en sammenhæng, om end kun hos få patienter [17] og i det andet ikke fandt en korrelation [18].

FIGUR 1

Sammenhæng mellem miljø, genetik og immunsystem.

**PANDAS-prøver**

Antineuronale antistofttitre kan måles i en blodprøve, der skal specialanalyseres. Som anført har resultater af værdien af disse antistofttitre været inkonsistente. I flere studier har man ikke fundet en sammenhæng mellem symptomer på PANDAS/PANS og forhøjede antineuronale autoantistoffer målt i serum [19, 20], og man har ikke kunnet påvise forskel på værdierne hos patienter med PANDAS og hos raske kontrolpersoner [8]. I et studie fandt man endda positive titre hos næsten 10% af de raske kontrolpersoner [21]. I andre studier har man fundet forhøjede titre af antistoffer mod lysogangliosid, tubulin, dopamin D1- og dopamin D2-receptorer hos børn med PANDAS-symptomer [5, 11] samt en korrelation mellem antineuronale antistofttitre og formodet PANDAS/PANS [21, 22]. Et studie har vist positiv korrelation mellem antistofttitre og symptomsværhedsgrad samt forhøjede værdier i perioder med mange symptomer og normaliserede værdier i perioder uden symptomer [11]. Prøverne kan tages hos patienter med formodet PANDAS/PANS for at underbygge den diagnostiske proces, men de kan ikke stå alene i diagnosticeringen pga. den manglende evidens og uklare betydning [9].

FORESLÅEDE DIAGNOSTISKE KRITERIER

Akut debut af neuropsykiatriske symptomer i forbindelse med en infektion er en del af definitionen af både PANDAS og PANS, men de diagnostiske kriterier er forskellige, f.eks. er tics ikke inkluderet i PANS-kriterierne. I begge sygdomme formodes det, at et forstyrret immunrespons efter en infektion mod kroppens egne antigener i de basale ganglier, nucleus caudatus, putamen og globus pallidus spiller en rolle i patofysiologien [23]. Nogle af disse strukturer er også involveret i patofysiologien bag OCD og tics [24, 25], og derfor ville

man forvente det samme symptombillede i PANDAS og PANS.

Det har været diskuteret, om kriterierne kan bruges til at skelne patienter med PANDAS/PANS fra patienter med almindelig OCD eller tics/Tourettes syndrom (TS). Generelt debuterer symptomerne hos patienter med PANDAS/PANS meget mere akut end symptomerne hos patienter med OCD eller tics/TS. Mange forældre til børn med PANDAS/PANS kan huske dato og tidspunkt for symptomdebuten. Den akutte debut er vigtig i diagnosticeringen [3]. Forfattergruppen har ikke klinisk oplevet forskelle i f.eks. sværhedsgrad samt kompleksitet af tics eller OCD hos patienter med TS og hos patienter med PANS/PANDAS.

FORESLÅET BEHANDLING

Der eksisterer endnu ikke en evidensbaseret behandling, men i nyligt publicerede retningslinjer anbefales tre behandlingstrin hos patienter med PANDAS/PANS [26].

Symptomatisk behandling

Symptomerne kan behandles symptomatisk med psykoedukation og psykiatrisk standardbehandling (kognitiv terapi og evt. medicinsk behandling, svarende til hvad der også bruges i psykiatrien). Ved milde symptomer anbefales det at iværksætte psykiatrisk standardbehandling, imens man afventer, hvordan symptomerne udvikler sig [11]. Symptomerne kan svinde spontant.

Årsagen til infektion/betændelse

F.eks. antibiotika (AB) kan bruges til behandling af årsagen til infektion/betændelse. Det er i retningslinjerne blevet foreslået, at en nydiagnosticeret patient skal behandles med AB, uanset om der er fundet en streptokokinfektion eller ej [16]. Sekundær profylaktisk behandling med AB ville teoretisk set forebygge neural skade fra fremtidige streptokokassocierede eksacerbationer [16], og nogle studier har vist god effekt af dette [8]. Der er på nuværende tidspunkt ikke evidens for at anbefale profylaktisk AB. En PANDAS/PANS-arbejdsgruppe anbefaler dog at give profylaktisk AB til patienter med alvorlige symptomer eller flere tilbagefald i forbindelse med GAS-infektion [16]. Ikke-GAS-relaterede infektioner skal behandles iht. gældende retningslinjer. Tonsillektomi er ikke effektiv i behandling af PANDAS og bør begrænses til de indikationer, der gælder for den generelle befolkning [27].

Den formodede immunologiske forstyrrelse

Hvis der ikke er sufficient behandlingsrespons ved de to ovenstående behandlinger, bør man overveje at behandle den immunologiske forstyrrelse med immunmodulerende behandling [26]. Ved symptomer i over

to uger kan behandling med nonsteroide antiinflammatoriske stoffer i seks uger overvejes [11]. Ved moderate eller svære symptomer kan behandling med kortikosteroider og/eller immunglobuliner (IVIG) overvejes [11]. IVIG er fundet at være effektive ved eksacerbationer [27], men kan give bivirkninger og komplikationer ved indgift [27]. Plasmaferese (PE) kan fjerne autoantistoffer [28] og kan overvejes ved ekstreme symptomer ved PANDAS/PANS [11]. I et placebokontrolleret studie fra 1999 undersøgte man effekten af IVIG og PE og fandt god effekt [29]. Effekten af PE er efter vores viden ikke bekræftet i yderligere studier, hvorfor der fortsat er manglende evidens, og behandling derfor bør overvejes meget nøje og kun gives efter IVIG.

KONKLUSION

Der er fortsat usikkerhed og uenighed om den kliniske definition af PANDAS/PANS og der mangler fortsat evidens om patofysiologi, diagnosticering og behandling.

Til trods for dette er der nogle børn, som har meget pludselig debut af neuropsykiatriske symptomer i relation til en infektion, og som bliver symptomfrie på behandling med AB og/eller immunmodulerende behandling.

Eftersom der er evidens for flere andre CNS-sygdomme, som kan være udløst af post streptokokautoimmunitet, og psykiatriske sygdomme, hvor der er fundet immunologiske abnormiteter, er der behov for fremtidige prospektive kliniske studier, hvor man undersøger, om korrelationen mellem infektionen og de neuropsykiatriske symptomer er kausal, om inflammation og infektion i sig selv kan give neuropsykiatriske symptomer, og om immunologiske faktorer generelt indgår i åetiologien bag neuropsykiatriske sygdomme.

RETNINGSLINJER

Vi anbefaler, at alle børn med meget pludselig debut af neuropsykiatriske symptomer henvises akut mhp. udredning af mulig somatisk årsag til symptomerne i form af halspodning, måling af streptokokantistoftitre i serum og måling af antineuronale anstistoffer. Andre årsager til pludselig debut af symptomerne, såsom debut af TS, OCD eller anden psykiatriske sygdom, autoimmun encefalitis og rumopfyldende proces i cerebrum skal overvejes, og relevant diagnostik skal iværksættes. Ligeledes skal yderligere relevant infektionsudredning overvejes. Ved behov henvises til en afdeling med neuropædiatrisk ekspertise.

Børn med alvorlige psykiatriske symptomer (f.eks. invaliderende eller livstruende tvangshandlinger eller selvmordstanker) skal henvises til akut psykiatrisk vurdering, hvorefter der kan konfereres med en neuropædiater om indikation for udredning for PANDAS/PANS.

SUMMARY

Camilla Birgitte Sørensen, Liselotte Skov, Laura Lundby, Judy Grejsen, Lone Aaslet & Nanette Mol Debes:
PANDAS and PANS in children and adolescents are still controversial diagnoses
Ugeskr Læger 2018;180:V0180045

Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS) and paediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS) have been suggested to be a result of a disordered immune response following an infection causing neuropsychiatric symptoms. Although the diagnosis PANDAS/PANS has been controversial, an increasing attention has been paid to the diagnosis, pathophysiology and treatment during the recent years. This review provides an update on knowledge of aetiology, recommended investigations and treatment in children with suspected PANDAS/PANS.

KORRESPONDANCE: Camilla Birgitte Sørensen. E-mail: camilla.birgitte.sorensen@gmail.com

ANTAGET: 7. august 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 26. november 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

En fuld referenceliste kan fås ved henvendelse til den korrespondanceansvarlige forfatter.

LITTERATUR

1. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998;155:264-71.
2. 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.
3. Swedo SE, Seidltz J, Kovacevic M et al. Clinical presentation of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections in research and community settings. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015;25:26-30.
4. Swedo SE, Leckman JF, Rose NR. From research subgroup to clinical syndrome: modifying the PANDAS criteria to describe PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome). *J Pediatr Ther* 2012;2:113.
5. Chang K, Frankovich J, Cooperstock M et al. Clinical evaluation of youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS): recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015;25:3-13.
6. Snider LA, Swedo SE. Post-streptococcal autoimmune disorders of the central nervous system. *Curr Opin Neurol* 2003;16:359-65.
7. Esposito S, Bianchini S, Baggi E et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: an overview. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:2105-9.
8. Williams KA, Swedo SE. Post-infectious autoimmune disorders: Sydenham's chorea, PANDAS and beyond. *Brain Res* 2015;1617:144-54.
9. Chiarello F, Spitonni S, Hollander E et al. An expert opinion on PANDAS/PANS: highlights and controversies. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2017;21:91-8.
10. Doshi S, Maniar R, Banwari G. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *Indian J Pediatr* 2015;82:480-1.
11. Frankovich J, Swedo S, Murphy T et al. Clinical management of pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: part II – use of immunomodulatory therapies. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017;27:574-93.
12. Walls A, Cubangbang M, Wang H et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcus immunology. *Otolaryngol Neck Surg* 2015;153:130-6.
13. Köhler CA, Freitas TH, Maes M et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:373-87.
14. Lougee L, Perlmuter SJ, Nicolson R et al. Psychiatric disorders in first-degree relatives of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:1120-6.

15. Murphy TK, Storch EA, Turner A et al. Maternal history of autoimmune disease in children presenting with tics and/or obsessive-compulsive disorder. *J Neuroimmunol* 2010;229:243-7.
16. Cooperstock MS, Swedo SE, Pasternack MS et al. Clinical management of pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: part III – treatment and prevention of infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017;27:594-606.
17. Kurlan R, Johnson D, Kaplan EL, Tourette Syndrome Study Group. Streptococcal infection and exacerbations of childhood tics and obsessive-compulsive symptoms: a prospective blinded cohort study. *Pediatrics* 2008;121:1188-97.
18. Leckman JF, King RA, Gilbert DL et al. Streptococcal upper respiratory tract infections and exacerbations of tic and obsessive-compulsive symptoms: a prospective longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50:108-118.e3.
19. Singer HS, Gause C, Morris C et al. Serial immune markers do not correlate with clinical exacerbations in pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *Pediatrics* 2008;121:1198-205.
20. Morris CM, Pardo-Villamizar C, Gause CD et al. Serum autoantibodies measured by immunofluorescence confirm a failure to differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls. *J Neurol Sci* 2009;276:45-8.
21. Pavone P, Bianchini R, Parano E et al. Anti-brain antibodies in PANDAS versus uncomplicated streptococcal infection. *Pediatr Neurol* 2004;30:107-10.
22. Cox CJ, Zuccolo AJ, Edwards EV et al. Antineuronal antibodies in a heterogeneous group of youth and young adults with tics and obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015;25:76-85.
23. Williams KA, Swedo SE. Post-infectious autoimmune disorders: Sydenham's chorea, PANDAS and beyond. *Brain Res* 2015;1617:144-54.
24. Debes N, Jeppesen S, Raghava JM et al. Longitudinal magnetic resonance imaging (MRI) analysis of the developmental changes of Tourette syndrome reveal reduced diffusion in the cortico-striato-thalamo-cortical pathways. *J Child Neurol* 2015;30:1315-26.
25. Glahn A, Prell T, Grosskreutz J et al. Obsessive-compulsive disorder is a heterogeneous disorder: evidence from diffusion tensor imaging and magnetization transfer imaging. *BMC Psychiatry* 2015;15:135.
26. Swedo SE, Frankovich J, Murphy TK. Overview of treatment of pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017;27:562-5.
27. Farhood Z, Ong AA, Discolo CM. PANDAS: a systematic review of treatment options. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016;89:149-53.
28. Latimer ME, L'Etoile N, Seiditz J 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* 2015;25:70-5.
29. Perlmuter SJ, Leitman SF, Garvey MA et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 1999;354:1153-8.