



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELL'INSUBRIA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE
Dottorato di Ricerca in Farmacologia Clinica e Sperimentale XXVII Ciclo
Coordinatore: dott.ssa Franca Marino

FARMACOTERAPIA E QUALITA' DELLA VITA
NELLA SINDROME DI GILLES DE LA TOURETTE

Tesi di Dottorato di:

Dott.ssa Claudia

Selvini

Matricola n. 607530

Docente guida:

Prof. Cristiano Termine

Anno Accademico 2014/2015

INDICE

1. INTRODUZIONE	pag. 1
1.1 Caratteristiche cliniche della Sindrome di Gilles de la Tourette	pag. 1
1.1.1 Storia di un disturbo neuropsichiatrico	pag. 1
1.1.2 Definizione della Sindrome di Gilles de la Tourette	pag. 3
1.1.3 Tic e disturbi associati	pag. 9
1.1.4 Sindrome di Gilles de la Tourette: evoluzione di una nozione	pag. 15
1.2 Sindrome di Gilles de la Tourette e trattamento	pag. 16
1.2.1 Il trattamento farmacologico: evidences based e linee guida	pag. 17
1.2.2 Le tecniche comportamentali	pag. 21
1.2.3 Refrattarietà e terapia chirurgica nella Sindrome di Gilles de la Tourette	pag. 22
1.2.4 Nuove frontiere nel trattamento dei tic	pag. 25
1.3 Qualità di vita e Sindrome di Gilles de la Tourette	pag. 27
1.3.1 La qualità di vita correlata allo stato di salute: la nascita di strumenti di valutazione	pag. 29
1.3.2 Sviluppo di scale specifiche per la misurazione della HR-QoL nella Sindrome di Tourette	pag. 32
2. RAZIONALE ED OBIETTIVI DELLA RICERCA	pag. 35
3. MATERIALI E METODI	pag. 36
3.1 Analisi statistiche	pag. 42
4. RISULTATI	pag. 45

4.1 Caratteristiche demografiche del campione	pag. 45
4.2 Analisi univariate e multivariate	pag. 51
5. DISCUSSIONE	pag. 59
6. CONCLUSIONI	pag. 66
BIBLIOGRAFIA	pag. 67

Introduzione

1.1 Caratteristiche cliniche della Sindrome di Gilles de la Tourette

1.1.1 Storia di un disturbo neuropsichiatrico

La Sindrome di Gilles de la Tourette (GTS) ha catturato nel tempo l'interesse della comunità pubblica e scientifica. Considerata come una condizione che si colloca all'interfaccia tra neurologia, psichiatria e psicologia (Rickards, 2010; Bloch et al., 2011; Jankovic e Kurlan, 2011; Cavanna e Termine, 2012; Robertson, 2012), ha portato la comunità scientifica ad allontanarsi dal dualismo quale paradigma clinico dominante (Arambepola et al., 2012).

I primi riferimenti a sintomatologie assimilabili alla GTS risalgono al Medioevo, nonostante l'impossibilità di comprenderne le cause sottostanti avesse inizialmente comportato la loro attribuzione ad influssi demoniaci, come si legge nel *Malleus Maleficarum* (Robertson e Cavanna, 2008).

Bisogna attendere il XIX secolo per trovare descrizioni di quadri clinici caratterizzati da tic e compulsioni. Nel 1873 Armand Trousseau descrisse un quadro clinico, non necessariamente disabilitante, caratterizzato da tic motori, coprolalia ed ecolalia. Dodici anni più tardi, questa stessa triade sintomatologica (definita "maladie des tics") fu descritta da Georges Albert Edouard Brutus Gilles de la Tourette, un neurologo francese allievo di Jean Martin Charcot all'ospedale Salpêtrière di Parigi, in nove pazienti acquisendo così il famoso eponimo (Rickards, 2010). Ed è proprio nella Francia dell'Ottocento, con l'introduzione di un nuovo approccio all'indagine medica ed il neonato interesse per lo studio del cervello, che la sindrome venne sottoposta ad uno studio e ad un'analisi più rigorosi.

Dalla seconda metà del XIX secolo fino a gran parte del XX secolo, la GTS fu interpretata esclusivamente alla luce dell'emergente teoria psicoanalitica: i tic erano considerati espressione di emozioni e sentimenti tenuti repressi,

dei quali si parlava in qualità di “equivalenti masturbatori” (Cavanna e Rickards, 2013d). Il neurologo Oliver Sacks la descriveva come “caratterizzata da un eccesso di energia nervosa e da una smodata produzione di gesti e atteggiamenti bizzarri: tic, scatti, manierismi, smorfie, versacci, imprecazioni, imitazioni involontarie e ogni sorta di ossessioni, uniti a un singolare e dispettoso senso dell'umorismo e a una tendenza a comportamenti buffoneschi e stravaganti” (“L'uomo che scambiò sua moglie per un cappello”, Adelphi, 1986).

Per un lungo periodo di tempo la teoria neurologica e quella psicoanalitica della GTS, ritenute divergenti e difficili da integrare, occasionalmente vennero a contatto nei lavori scientifici.

Ci vollero innumerevoli sforzi per approdare alla riconcettualizzazione della GTS quale disturbo su base “biologica” (McNaught e Mink, 2011). Nel 1961, la prima evidenza che molecole dopamino-antagoniste potevano essere utilizzate nel trattamento dei tic hanno potenziato il concetto di un'origine biologica di questi disordini (Rickards et al., 1997). Arthur ed Elain Shapiro collezionarono ed analizzarono il primo grande campione di pazienti affetti da GTS, cominciando ad applicare una metodologia scientifica al problema (Shapiro e Shapiro, 1968).

Grazie agli innumerevoli studi epidemiologici che seguirono negli anni, si sviluppò il concetto di “spettro” della GTS, che permise di includere nella definizione oltre ai tic anche i problemi comportamentali (Robertson, 2000, 2011; Cavanna et al., 2009a).

La GTS viene oggi ritenuta un disturbo neuroevolutivo eterogeneo ed in gran parte ereditabile (Deng et al., 2012). Gli studi che, negli ultimi anni, si sono focalizzati soprattutto sulla comprensione dei meccanismi biologici comuni alla base della GTS, non hanno tralasciato di fondere al modello biologico anche il modello psicologico prendendo, ad esempio, in considerazione il possibile ruolo svolto dallo stress nell'esacerbare i tic (Langen et al., 2011a). L'attenzione è stata nel tempo rivolta alle strutture cerebrali principalmente implicate nei meccanismi patofisiologici della GTS, in particolare sullo striato (Draganski et al., 2010; Bronfeld & Bar-Gad, 2013). Considerato a

lungo implicato nella regolazione del movimento, grazie alle ricerche condotte da alcuni studiosi (Alexander et al., 1986; DeLong et al., 1984), lo striato è risultato essere implicato in una più ampia varietà di funzioni frontali, tra cui funzioni cognitive, comportamentali, oltre che motorie. Gli studi anatomopatologici di Haber e colleghi (1990, 2006) hanno poi contribuito a confermare l'esistenza di domini cognitivi, comportamentali e motori separati, ma profondamente interconnessi tra loro, confutando così le precedenti teorie di Alexander che presupponevano un parallelismo tra queste funzioni. Lo striato sembrerebbe avere quindi un ruolo anche nel soprintendere a pensieri ed azioni dello spettro compulsività-impulsività (Frank et al., 2011; Wright et al., 2012). Questo concetto ci permette di vedere più chiaramente come un unico disturbo si possa presentare con sintomi motori, psichiatrici e cognitivi, sfidando le tradizionali demarcazioni specialistiche dell'ultimo secolo.

1.1.2 Definizione della Sindrome di Gilles de la Tourette

L'attuale definizione della GTS riflette la storia, il costume, gli interessi personali e le esigenze dei sistemi sanitari (Cavanna et al., 2012a). Si tratta di una condizione caratterizzata dalla presenza di tic motori multipli ed almeno un tic fonatorio/vocale, non necessariamente presenti contemporaneamente, persistenti da almeno un anno (Robertson, 2000) e con un tipico andamento fluttuante nel tempo, ad esordio prima dei 18 anni. Nel DSM-V la GTS viene classificata tra i disturbi del neurosviluppo (APA, 2014).

L'età di esordio varia dai 2 ed i 18 anni, con una media attorno ai 6-7 anni; raramente l'esordio può avvenire in età adulta in assenza di fattori precipitanti. Khalifa e collaboratori (2005) hanno dimostrato come un esordio precoce sia solitamente associato ad un quadro clinico più severo.

Nonostante la prevalenza della GTS sia profondamente variabile, in relazione alla popolazione studiata, studi epidemiologici accurati hanno messo in evidenza come questo disturbo sia molto più comune di quanto si riteneva (Stern et al., 2005). La prevalenza della malattia è stata per

diverso tempo stimata attorno allo 0.5 per 1000 (Bruun, 1984). Studi più recenti hanno dimostrato una prevalenza, nei pazienti di età compresa tra i 5 ed i 18 anni, compresa tra lo 0.46% e l'1.85%, fino a raggiungere percentuali più alte nella popolazione con bisogni educativi speciali (Kurlan et al., 2001; Cavanna et al., 2009a). Il DSM-V riporta quale stima della prevalenza un range compreso tra il 3 e l'8 per 1000 nella popolazione di età scolare. La distribuzione in base al sesso mostra una frequenza 3-4 volte superiore nei maschi rispetto alle femmine (Robertson, 2000).

Il sintomo caratteristico della GTS è rappresentato dai tic, che possono essere motori o fonatori/vocali, semplici (ad esempio ammiccamento palpebrale, sniffing, schiarirsi la gola; Martino et al., 2012) o complessi (ad esempio movimenti rotatori degli occhi, movimenti di protusione della lingua, riproduzione di gesti, imitazioni, imprecazioni, risate; Cavanna et al., 2008a, 2010). Occasionalmente possono risultare in comportamenti autolesivi piuttosto bizzarri (Cavanna et al., 2006a, 2009b; Weil et al., 2008).

La localizzazione anatomica, il numero, la frequenza, la complessità, la tipologia e la severità dei tic solitamente cambiano nel tempo (vedi Figura 1.1).

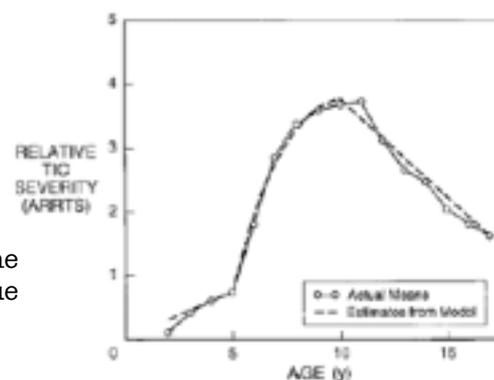


Figura 1.1 - Severità dei tic nella Sindrome di Gilles de la Tourette nelle prime due decenni di vita (Leckamn et al., 1998).

Comunemente i tic motori semplici rappresentano il sintomo d'esordio: circa il 50-70% dei pazienti riferisce inizialmente tic motori semplici più frequentemente localizzati a livello del volto. Successivamente i tic interessano anche altri distretti corporei, con una progressione rostro-

caudale (Bruun et al., 1992, 1997; Singer & Walkup, 1991); tic motori alle gambe ed al tronco sono meno comuni.

Mentre i tic motori si manifestano più frequentemente nelle prime fasi del disturbo, l'epoca di comparsa dei tic fonatori è solitamente più tardiva, attorno agli 11 anni o comunque dopo 2 anni dalla comparsa dei tic motori. Soltanto il 12-37% dei soggetti con GTS presenta all'esordio tic fonatori/vocali semplici (Bruun et al., 1992, 1997).

Molto frequentemente i tic sono preceduti da un forte desiderio o da un forte impulso, definito con il termine di "sensazione premonitrice" (Bliss et al., 1980; Leckman et al., 1993). Le sensazioni premonitrici sono state descritte come fenomeni fisici (prurito, sensazione di tensione o costrizione in una specifica parte del corpo) e stati mentali (senso di tensione o sensazione di dover compiere una determinata azione). Leckman e collaboratori (1993), attraverso un'intervista semi-strutturata proposta a pazienti con GTS, hanno tracciato una mappatura delle zone del corpo più frequentemente interessate da tali sensazioni (vedi Figura 1.2).

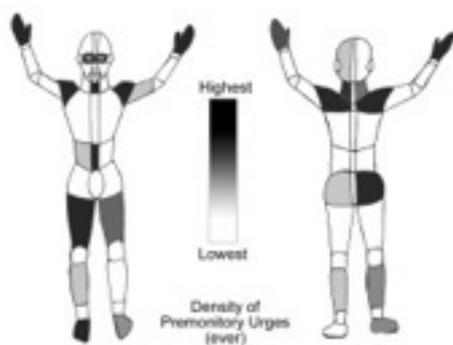
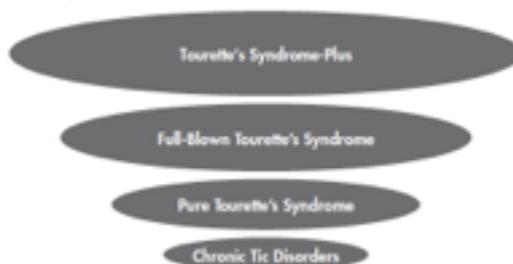


Figura 1.2 - Localizzazione ed intensità delle sensazioni premonitrici (Leckman et al., 1993).

L'intensità di queste sensazioni può aumentare fino al manifestarsi del tic, a cui fa seguito una subitanea seppur momentanea sensazione di sollievo.

Recentemente alcuni autori hanno dimostrato la presenza di differenti manifestazioni fenotipiche nella GTS, confutandone così la natura unitaria (Alsobrook et al. 2002; vedi Figura 1.3).

Figura 1.3 - Caratteristiche neuropsichiatriche nella Sindrome di Gilles de la Tourette (Cavanna et al., 2009a)



N.B. Le dimensioni di ciascuna area corrispondono alla complessità del quadro clinico

Sono stati pertanto distinti i seguenti sottotipi (Robertson & Baron-Cohen, 1998): (i) “GTS pura”, caratterizzata principalmente e quasi solamente da tic motori e fonatori; (ii) “full-blown GTS”, che include coprofenomeni, ecofenomeni e palifenomeni; (iii) “GTS plus” (termine coniato originariamente da Packer nel 1997), in cui possono essere riscontrate in associazione ADHD, OCB/OCD e SIB. Altre condizioni neuropsichiatriche (quali ad esempio depressione, ansia, disturbi della personalità, difficoltà comportamentali o condotte antisociali) possono comunque essere incluse in questo sottogruppo (vedi Tabella 1.1).

Tabella 1.1 - Principali caratteristiche cliniche del Disturbo cronico a tipo tic, della Sindrome di Gilles de la Tourette “pura”, della Sindrome di Gilles de la Tourette “full-blown”, e della Sindrome di Gilles de la Tourette “plus” (Cavanna et al., 2009a)

	Chronic tic disorder	Pure Tourette's syndrome	Full-blown Tourette's syndrome	Tourette's syndrome-plus
Motor tics	+/-	+	+	+
Vocal tic(s)	+/-	+	+	+
Echophenomena	-	-	+/-	+/-
Paliphomena	-	-	+/-	+/-
Coprophenomena	-	-	+/-	+/-
NOBI	-	-	+/-	+/-
Forced touching	-	-	+/-	+/-
Stuttering	-	-	+/-	+/-
Self-injurious behaviours	-	-	-	+/-
ADHD	-	-	-	+/-
OCD	-	-	-	+/-
Depression	-	-	-	+/-
Mood disorders	-	-	-	+/-
Personality disorders	-	-	-	+/-

NOBI = non-obscene socially inappropriate behaviours; ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; OCD = obsessive-compulsive disorder

Circa il 90% dei pazienti con GTS presenta condizioni neuropsichiatriche associate (vedi Tabella 1.2).

Khalifa e Knorrning (2005) hanno dimostrato l'assenza di comorbidità solo nell'8% dei pazienti, contro il 36% in cui sono presenti almeno 3 disturbi emotivo-comportamentali. Questi risultati sono stati confermati in uno

studio multicentrico, condotto su 3500 pazienti, dal quale emerge che soltanto il 12% dei soggetti non presenta alcuna comorbidità (Freeman et al., 2000). I più comuni disturbi neuropsichiatrici riscontrati nella GTS sono il Disturbo da deficit d'attenzione/iperattività (ADHD), il Disturbo ossessivo-compulsivo (OCD) e la Depressione; meno frequentemente Disturbo d'ansia e Disturbi della personalità (Robertson et al., 1993). Comportamenti antisociali, condotte sessuali inappropriate, esibizionismo, comportamenti aggressivi, indisciplinezza, disturbi del sonno, difficoltà nella gestione della rabbia e condotte autolesive (SIB) possono inoltre essere diagnosticate in una rilevante percentuale di questi pazienti (Robertson, 2000; Mathews et al., 2004). I giovani pazienti con GTS presentano un'organizzazione della personalità peculiare, con scarsa capacità di gestire le emozioni e l'aggressività, oltre che con aumentati livelli d'ansia e depressione (Balottin et al., 2009).

Comorbidity and/or psychopathology	How common in GTS?	Aetiology	Comments	References
1 Attention deficit hyperactivity disorder	Very common	Not genetic	Also common in clinic, community and epidemiological studies	Robertson ¹¹
2 Obsessive compulsive behaviours/symptoms/disorder	Very common	Integral part of GTS; genetically linked	OCB/OCS=egodystonic; OCD=egodystonic	Robertson ¹¹
3 Autistic spectrum disorders	6-11%	Unclear—probably non-specific and as poor general neurodevelopment	Recent studies suggest similar genetics in some cases	Robertson ¹¹
4 Depression	13-36%	Multi-factorial; not genetic	Controlled studies=GTS=depressed	Robertson ¹¹
5 Anxiety	Common	Secondary to having GTS		Robertson ¹¹
6 Impulsivity and rage (not ADHD criteria)	Common	Unknown; more research required		Sudman et al ¹²
7 Self-injurious behaviours	30%	Difficult clinical problem to treat	Related to OCB/O; related to impulsivity	Robertson et al ¹¹ Mathews et al ¹³
8 Personality disorders	Common	Probably related to childhood ADHD, ODD, CD	Whole spectrum of PDs; not restricted to OCPD	Robertson et al ¹¹
9 Conduct disorder; oppositional defiant disorder		Referral bias		Robertson ¹¹
10 Schizophrenia	Rare	Unrelated; chance association		Robertson ¹¹
11 Bipolar affective disorder	Uncommon	Probably related to OCD and ADHD not GTS per se		Robertson ¹¹
12 Dysphoria	Common	Adverse side effects of anti-GTS medications	May require adding antidepressant discontinuation of Rx	Robertson ¹¹
13 School problem/separator; anxiety	Common	Adverse side effects of anti-GTS medications	May require discontinuation and treatment in own right	Robertson ¹¹
14 'Cognitive dulling'	Fairly common	Adverse side effects of anti-GTS medications	Patients receiving neuroleptics=lower IQ	Robertson et al ¹¹
15 Dementia	Nil	No association	n/a	
Total comorbidity and/or psychopathology	88-90% of all GTS patients	Mixed	Clinical and epidemiological	Freeman et al ¹⁴ Khalla and von Knorring ¹⁵

ADHD, attention deficit hyperactivity disorder; CD, conduct disorder; GTS, Gilles de la Tourette syndrome; na, not applicable; OCPD, obsessive compulsive personality disorder; ODD, oppositional defiant disorder; PDs, personality disorders; Rx, treatment.

Tabella 1.2 - Comorbidità e/o psicopatologia nella Sindrome di Tourette: le correlazioni suggerite (Robertson, 2003; 2011)

Nonostante i tic costituiscano la caratteristica principale e distintiva della GTS, in molti pazienti si possono ritrovare anche sintomi complessi tic-like

quali copro-, pali- o ecofenomeni. I coprofenomeni, quali coprolalia (ripetizione compulsiva e non contestuale di parole/frasi volgari) e coproprassia (ripetizione compulsiva di gesti osceni) sono presenti fino ad 1/3 di questi pazienti (Robertson, 2000). La coprolalia, generalmente, si manifesta non prima dei 15 anni di età. I palifenomeni (palilalia e paliprassia), rappresentano una forma di perseverazione in cui un individuo ripete in serie parole/frasi (palilalia) o azioni (paliprassia). Questo sintomo, che per altro non è specifico della GTS ma è osservabile anche in altre condizioni mediche (Disturbo pervasivo dello sviluppo di tipo autistico, trauma cranico), può presentarsi in 1/3 circa di questi pazienti. Infine, gli ecofenomeni (ecolalia ed ecoprassia) consistono nell'imitazione automatica ed afinalistica di suoni/parole (ecolalia) o di comportamenti (ecoprassia) uditi o visti in altre persone: si manifestano nell'11-44% dei pazienti con GTS.

Kurlan e colleghi (1996) hanno riscontrato in alcuni pazienti con GTS, la presenza di comportamenti complessi socialmente inappropriati non-osceni (NOSI), quali insulti rivolti verso altre persone, azioni socialmente sconvenienti e commenti inappropriati. Tali comportamenti si manifestano tanto in ambito familiare quanto, anche se con minor frequenza, a scuola o al lavoro. Sono più comuni nei giovani maschi e strettamente connessi alla presenza di ADHD o disturbo della condotta.

Tra il 1916 ed il 1989 vennero descritti una dozzina di casi in cui erano presenti comportamenti autolesivi (self-injurious behaviours o SIB; Robertson et al., 1989). Studi successivi hanno riscontrato tali comportamenti in una percentuale di pazienti compresa tra il 33% (Robertson et al., 1989), il 43% (Van Woert et al., 1976), il 48% (Nee et al., 1980) ed il 53% (Moldofsky et al., 1974). Si può quindi affermare che circa 1/5 dei pazienti con GTS manifestino SIB. Sono stati descritti 23 comportamenti differenti inquadrabili come SIB, che possono presentarsi contemporaneamente in un solo paziente, tra i quali sbattere la testa (47%, il più comune), schiaffeggiarsi o prendere a pugni corpo/viso, battersi

oggetti contro il corpo, graffiarsi ed infliggersi gravi danni agli occhi. I SIB sono correlati alla severità del quadro clinico, ad una pregressa storia di disturbi psichiatrici e alla presenza di altre psicopatologie o caratteristiche personalologiche, in particolare l'ostilità e l'ossessività (Robertson et al., 1989).

Il decorso clinico della GTS deve essere valutato attentamente, non soltanto alla luce della fluttuazione dei sintomi nel breve termine, ma anche della variazione del pattern sintomatologico a lungo termine. La severità della sintomatologia ticcosa raggiunge solitamente l'acme attorno ai 10 anni, a cui fa seguito un progressivo declino e miglioramento (Leckman et al., 1998); con il raggiungimento della maggiore età (18 anni), circa la metà dei pazienti va incontro ad una graduale regressione dei tic (vedi Figura 1.4). La riduzione dei fenomeni correlati ai tic nel tempo si accompagna, tuttavia, alla persistenza o all'aumento dei disturbi comportamentali (Robertson, 2000).

A partire dalla tarda adolescenza studi di follow-up hanno dimostrato un miglioramento sia nella frequenza che nella severità dei tic per la maggior parte dei pazienti che ricevono cure specifiche (Bruun et al., 1976; Erenberg et al., 1987); i soggetti che non ricevono alcun trattamento, invece, presentano una sostanziale stazionarietà del quadro clinico nel tempo (Sandor et al., 1990).

1.1.3 Tic e disturbi associati

Nel 90% dei casi alla sintomatologia ticcosa si associano sintomi complessi tic-like (copro-, eco- o pali fenomeni) e/o disturbi comportamentali quali ad esempio l'ADHD, l'OCD, Disturbi dell'umore (ad es. ansia e depressione), Disturbi di personalità e Disturbo del controllo degli impulsi.

Disturbo da deficit d'attenzione/iperattività

L'ADHD si riscontra in circa il 60-80% dei pazienti con GTS (Robertson, 2000; Cavanna et al., 2009a) e le difficoltà attentive, l'iperattività e l'impulsività frequentemente precedono l'insorgere dei tic (Jankovic, 2011;

Leckman, 2002; Cavanna et al., 2009a; Simpson et al., 2011). Tuttavia, gli spettri clinici dell'ADHD e della GTS tendono a sovrapporsi, e la loro correlazione è complessa e tuttora discussa. Alcuni giovani pazienti, ad esempio, possono dare l'impressione di avere poca capacità nel mantenere la concentrazione semplicemente perché costantemente impegnati a sopprimere i loro tic.

Gillberg e colleghi (2004) descrivono il quadro clinico GTS+ADHD quale entità separata, non riferendosi pertanto a due disturbi distinti co-esistenti. Tale approccio suggerisce una base neurobiologica comune ad entrambe le condizioni, anche se vi sono evidenze scientifiche contrastanti che da una parte ipotizzano una loro correlazione genetica (Knell & Comings, 1993) e da una parte la confutano (Pauls et al., 1988). Studi ancora più recenti hanno ipotizzato la presenza di due differenti profili di pazienti con GTS+ADHD: quelli in cui l'ADHD è indipendente dalla GTS e quelli in cui è secondaria alla GTS. Alcuni autori, infatti, ritengono che l'ADHD "pura" e quella associata alla GTS siano fenotipicamente differenti, ma l'esatta relazione tra queste due entità non è ancora chiara (Robertson, 2006a). I pazienti con "GTS pura" sembrano avere caratteristiche cliniche differenti rispetto ai pazienti che presentano GTS+ADHD, con conseguenti implicazioni prognostiche e terapeutiche.

Il disturbo ossessivo-compulsivo

La prima impressione è che tic, compulsioni ed ossessioni non siano correlati tra loro. Tuttavia, la loro frequente co-esistenza in uno stesso paziente ha indotto i ricercatori ad una più attenta analisi (Worbe et al., 2010; Cath et al., 2011). Quello che emerge, in effetti, è che sia i tic, che le compulsioni e le ossessioni sono vissute come condotte da dover esperire, al cui impulso i pazienti riescono a resistere, seppur per periodi di tempo limitati e a costo di una crescente tensione interna. E del resto anche la risposta a tali stimoli, nonostante determini una momentanea sensazione di sollievo, comporta a sua volta un rinforzo del sintomo attraverso un condizionamento operante.

Mentre i fenomeni ossessivo-compulsivi sono solitamente accompagnati da uno stato d'ansia e da complessi processi del pensiero che potrebbero persistere a lungo (per cui l'individuo è capace di riconoscerli quali prodotto della sua mente, eccessivi, irragionevoli e non imposti dall'esterno), i tic sono solitamente preceduti da sintomi sensoriali premonitori di breve durata e non si associano a sintomi autonomici. Alcuni comportamenti, invece, sembrano rientrare in un più complesso spettro "tic-compulsioni" (Prado et al., 2008).

Attualmente, si ritiene che GTS ed OCD siano intrinsecamente correlate, sebbene la percentuale di OCD nei pazienti con GTS sia estremamente variabile, spaziando dall'11% all'80% dei casi (Robertson, 2000; Cavanna et al., 2009a).

E' stato osservato che i sintomi ossessivo-compulsivi nelle persone con tic hanno caratteristiche peculiari (Frankel et al., 1986; George et al., 1993). Nella GTS, infatti, le compulsioni sono più frequentemente correlate alla simmetria, al conteggio e ai fenomeni "just-right" (ad esempio necessità di dover oltrepassare la soglia di una porta in un determinato modo, contare tutte le piastrelle di una stanza, effettuare un tic in un determinato modo). Pensieri intrusivi aggressivi ed idee sessuali inappropriate sono relativamente comuni nelle persone con GTS, mentre i sintomi dell'OCD pura tendono ad essere più correlati con la paura della contaminazione o la paura di nuocere ad un'altra persona (Frankel et al., 1986; George et al., 1993; Cavanna et al., 2006b; Worbe et al., 2010). George e colleghi (1993) hanno dimostrato che i pazienti GTS+OCD hanno ossessioni con contenuti violenti, sessuali ed inerenti la simmetria, mentre le compulsioni sono relative al toccare, controllare, contare e farsi del male; i pazienti con OCD pura, invece, presentano pensieri ossessivi e comportamenti compulsivi inerenti lo sporco, i germi e la paura di contaminazione. Queste differenze fenomenologiche sono state descritte in numerosi studi (Worbe et al., 2010), e attualmente si ritiene che GTS ed OCD possano condividere le medesime basi neurobiologiche, ma che vi siano sintomi ossessivo-compulsivi specifici per la GTS (Robertson, 2000; Lombroso & Scahill, 2008; Cavanna et al., 2009a).

Depressione

La depressione è stata da molti autori riscontrata in associazione con la GTS (Montgomery et al., 1982): il rischio relativo di depressione è pari al 10% e la prevalenza è compresa tra l'1.8% e l'8.9% (Robertson, 2006a).

La depressione determina un peggioramento della qualità della vita dei soggetti con GTS, oltre che un rischio aumentato di ospedalizzazione e di suicidio di questi pazienti. Nella GTS la depressione sembrerebbe essere la conseguenza di diversi fattori, inclusi la severità, la durata e la complessità dei tic (ecofenomeni, coprofenomeni, SIB), ma anche la presenza di sensazioni premonitrici, disturbi del sonno, OCD, aggressività, disturbo della condotta nell'infanzia e ADHD (Robertson, 2006b).

Ma quali sono esattamente i fattori che contribuiscono alla presenza dei sintomi depressivi nei pazienti con GTS? La GTS di per sé potrebbe rappresentare una condizione stressante, soprattutto qualora i tic siano moderati o severi. La depressione in questi pazienti potrebbe essere almeno in parte spiegata dal fatto che molti pazienti hanno un disturbo cronico, socialmente disabilitante e stigmatizzante: è esperienza comune nei bambini con GTS essere oggetto di bullismo o essere canzonati con nomignoli anche offensivi. Sia l'OCD che l'ADHD sono frequentemente due comorbidità riscontrate nei pazienti depressi, suggerendo che queste condizioni potrebbero essere responsabili di sintomi depressivi in un cospicuo gruppo di pazienti con GTS (Robertson, 2000; Robertson, 2006b). Infatti, la presenza di OCD nei pazienti con GTS è molto elevata, e la maggior complicazione dell'OCD (nel 13-75% dei casi) è proprio la depressione (Perugi et al., 2002); un discorso analogo vale anche per l'ADHD (Milberger et al., 1995). Altra possibile causa dei Disturbi dell'umore nei pazienti con GTS potrebbe essere rappresentato dalla presenza di difficoltà negli apprendimenti scolastici. Da ultimo, la depressione potrebbe manifestarsi quale effetto collaterale di terapie croniche a base di sostanze antidopaminergiche o di altre molecole comunemente utilizzate nel trattamento della GTS. La depressione, infatti, è stata riscontrata come effetto collaterale in seguito all'utilizzo di aloperidolo, pimozide, sulpiride, tiapride e risperidone, così come di tetrabenazina e clonidina (Robertson,

2000; Eddy et al., 2011a). Da ultimo, non va dimenticato che la maggior parte di questi studi è stato condotto su popolazioni cliniche, che presentano pertanto un quadro psicopatologico complesso caratterizzato dall'associazione di differenti disturbi neuropsichiatrici, ulteriore fattore di rischio per la presenza di depressione.

Disturbo d'ansia

L'ansia è un sintomo comune a molti pazienti con GTS e diversi lavori scientifici si sono interessati a questo aspetto. Zausmer (1964) ha condotto uno studio su 96 bambini con tic, di cui l'80% presentava quattro differenti manifestazioni ansiose: disturbi del sonno; tensione abituale; irrequietezza motoria; fobie, paure e scarsa concentrazione. Corbett e colleghi (1969) hanno valutato bambini ed adulti con tic, nei quali l'ansia è stata riscontrata quale sintomo di accompagnamento più frequente. Ancora Erenberg e colleghi (1987) hanno riscontrato nel 45% dei pazienti con GTS un Disturbo d'ansia. E' stata poi indagata anche la correlazione tra GTS, Disturbo d'ansia ed OCD: i pazienti con GTS+OCD sembrano presentare sintomi ansiosi più frequenti rispetto alla popolazione generale ma anche rispetto ai soggetti con GTS-OCD (Pitman et al., 1987; Coffey et al., 1992; Chee & Sachdev, 1994; Thibert et al., 1995).

Nonostante gli studi condotti fino ad ora, non è ancora del tutto chiara la correlazione tra ansia e GTS.

Disturbo bipolare

Alcuni autori hanno suggerito la presenza di una correlazione tra Disturbo bipolare e GTS (Kerbeshian et al., 1995; Berthier et al., 1998). In particolare è stato ipotizzato che i pazienti "GTS plus" con disturbo bipolare presentino delle caratteristiche cliniche peculiari e siano pertanto di difficile gestione. In questi pazienti, infatti, il trattamento dell'OCD con SSRIs può precipitare i sintomi maniacali, o ancora gli antipsicotici atipici e/o la terapia comportamentale possono fallire nel migliorare i sintomi.

Disturbi di personalità

In uno studio condotto da Shapiro e colleghi (1978), per la prima volta l'attenzione è stata rivolta alla presenza di disturbi della personalità nei soggetti con GTS: i risultati mostravano che i 3/4 dei pazienti avevano una diagnosi di disturbo di personalità (passivo-aggressivo: n=6; schizoide: n=4; inadeguato: n=3; altri n=4). In un lavoro successivo, Robertson e colleghi (1997), utilizzando la Structured Clinical Interview for DSM-III-R Personality Disorder II (SCID-II) ed un questionario autosomministrato per i disturbi di personalità (SCTPD), hanno riscontrato che il 64% di pazienti con GTS (25/39) presentano disturbi della personalità, contro il 6% dei controlli sani (2/34). Più recentemente uno studio condotto da Cavanna e collaboratori (2007) ha quantificato la prevalenza dei tratti schizotipici di personalità nella GTS ed ha esplorato la relazione tra personalità schizotipica, sintomi tic-correlati e disturbi psicopatologici. Su di un totale di 102 pazienti con GTS, valutati alla Schizotypal Personality Questionnaire, al 50% dei pazienti è stato riscontrato un Disturbo di personalità schizotipico in accordo con i criteri del DSM-IV. I più forti predittori di Disturbo di personalità schizotipico sono risultati essere l'ossessività e l'ansia, oltre che la presenza di più comorbidità psichiatriche. I tratti di personalità schizotipica appaiono essere relativamente comuni nei pazienti con GTS riflettendo la possibile presenza di quadri psicopatologici associati, tra cui quello ossessivo-compulsivo (Cavanna et al., 2009c). La causa di questo incremento dei disturbi di personalità nei pazienti con GTS potrebbe essere spiegabile quale esito, a lungo termine, dell'ADHD o dell'elevata presenza di disturbi psicopatologici in questi pazienti fin dalle prime fasi della malattia. E' importante notare che, ad oggi, ancora poco si conosce circa la direzione di una possibile relazione causale tra la presenza di tic e disturbi specifici di personalità o tratti di personalità. Alla base di questi riscontri appare evidente che i disturbi di personalità nella GTS sono poco investigati e sotto diagnosticati: questo, pertanto, rappresenta un'importante area per future ricerche al fine di poter raggiungere una più profonda conoscenza dello spettro psicopatologico della GTS.

1.1.4 Sindrome di Gilles de la Tourette: evoluzione di una nozione

Il concetto attuale di GTS si è evoluto rispetto alla prima descrizione fatta da Gilles de la Tourette nel 1885, alla quale hanno fatto seguito uno spiccato interesse scientifico ed un incremento delle pubblicazioni inerenti tale condizione (Mariam & Cavanna, 2012). La GTS è un disturbo neuroevolutivo caratterizzato da tic multipli, spesso associati a sintomi complessi tic-like e a problemi comportamentali. E' ritenuto essere uno tra i più comuni disturbi neuropsichiatrici diagnosticati in età pediatrica. Nel 90% dei casi è associato a disturbi comportamentali, tra cui l'ADHD e l'OCD sono quelli di più frequente riscontro, seguiti dai disturbi dell'umore e della personalità (Robertson, 2000; Cavanna et al., 2009a). Comunemente diagnosticate nei pazienti con GTS, soprattutto nella popolazione clinica, sono anche il Disturbo pervasivo dello sviluppo dello spettro autistico (Clarke et al., 2012) ed il disturbo del controllo degli impulsi (Frank et al., 2011; Wright et al., 2012). Il concetto di "spettro comportamentale" nella GTS è stato a lungo sostenuto dalle evidenze emerse in numerosi studi clinici (Freeman et al., 2000; Cavanna et al., 2011c) ed epidemiologici (Khalifa & Von Knorring, 2005) sebbene un lavoro recente, condotto utilizzando un questionario proposto alle madri, abbia notevolmente ridimensionato il problema (Scharf et al., 2012).

Con il suo spettro comportamentale, la GTS è una condizione paradigmatica a ponte tra neurologia e psichiatria. Fin dalle prime suggestioni circa il fatto che le malattie psichiatriche fossero delle malattie del cervello (Griesinger, 1845), il dualismo è un po' venuto meno anche nella disciplina psichiatrica. Nella moderna letteratura, è piuttosto difficile che un disturbo neurologico (pensiamo ad esempio ai disturbi del movimento, ma anche all'epilessia, alla sclerosi multipla) sia privo di complicazioni psichiatriche. Curiosamente la GTS cambia persino le nostre nozioni di normalità, dal momento che causa disabilità in primo luogo sociale.

I criteri diagnostici proposti dalla WHO (1992) e dall'APA (2000) attualmente in uso, partono dalla considerazione che la GTS sia una

condizione unitaria. Tuttavia, nell'ultima decade studi clinici, fatti attraverso analisi gerarchiche (Mathews et al., 2007; Robertson et al., 2008), analisi fattoriali dei principali componenti (Alsobrook & Puals, 2002; Eapen et al., 2004; Storch et al., 2004; Robertson & Cavanna, 2007b; Robertson et al., 2008), e analisi di classe (Grados et al., 2008), hanno suggerito la presenza di diversi fenotipi della GTS.

Questa multifaccettatura, solleva dalla questione se la GTS debba ancora essere considerata un'entità nosologica unitaria, ponendo sfide importanti circa le strategie terapeutiche da utilizzare allo scopo di migliorare la qualità di vita correlata allo stato di salute (Health Related - Quality of Life, HR-QoL) di questi pazienti (Cavanna et al., 2008c, 2012b, 2013; Eddy et al., 2011b,c, 2012; Termine et al., 2013).

I prossimi passi nella ricerca della GTS dovrebbe idealmente includere studi di coorte meglio caratterizzati e l'identificazione di biomarcatori per i diversi sottotipi specifici (Singer, 2005; Albin & Mink, 2006; Felling & Singer, 2011). Questo permetterebbe di indirizzarsi verso trattamenti più specifici per i tic, ma soprattutto per i problemi comportamentali ad essi associati.

1.2 Terapia nella Sindrome di Gilles de la Tourette

Il trattamento della GTS è multidisciplinare ed include approcci non farmacologici (habit reversal training, terapia cognitivo-comportamentale), farmacologici e chirurgici (stimolazione cerebrale profonda), anche se quello più utilizzato è l'approccio farmacologico, soprattutto quando i tic interferiscono marcatamente con le abitudini quotidiane, provocano dolore o sono responsabili di difficoltà relazionali (Srouf et al., 2008). La possibilità di un intervento precoce nella GTS, sia sui tic che sulle comorbidità, permette di avere un importante impatto sulla HR-QoL di questi pazienti.

Attualmente esistono linee guida per il trattamento farmacologico nella GTS, anche se l'ampia variabilità fenotipica di questa condizione rende difficile stabilire precise regole prescrittive (The ESSTS Guidelines Group, 2011; linee guida canadesi Pringsheim et al., 2012).

1.2.1 Il trattamento farmacologico: evidences based e linee guida

Nel 2000 a Copenhagen è stata istituita l'European Society for the Study of Tourette Syndrome (ESSTS), che nel 2008, dopo un prolungato periodo silente, è stata ricostituita a Bari. Gli obiettivi della ESSTS erano e sono quelli di indagare le sottostanti cause della GST, individuare i trattamenti più efficaci, condividere buone pratiche cliniche e stimolare la ricerca.

L'ESSTS nel 2011 ha pubblicato le prime linee guida per il trattamento farmacologico della GTS, nonostante la particolare difficoltà di individuare un'uniformità di azione, a causa dell'ampia variabilità individuale dei sintomi, della fluttuazione nel tempo dei tic e della coesistenza di differenti condizioni che potrebbero interferire con l'efficacia della terapia sintomatica sui tic. Inoltre, l'impatto che i tic possono avere sul funzionamento quotidiano è del tutto soggettivo e potrebbe non necessariamente essere correlato alla severità dei tic: alcuni pazienti, infatti, che presentano tic di intensità severa, sperimentano soltanto una lieve compromissione sul piano funzionale, mentre in altri casi tic di moderata intensità possono essere associati ad una significativa sofferenza (Schall et al., 2006).

Molti bambini ed adolescenti con GTS, pertanto, non necessitano di un trattamento farmacologico per i loro tic, in quanto i tic non interferiscono con la loro vita quotidiana o le loro attività ricreative. In effetti, solo una minoranza di individui con i tic arrivano a richiedere un consulto con uno specialista (Robertson MM, 2008). Molti pazienti necessitano più che altro di essere rassicurati e di ricevere consigli psicoeducativi.

La psicoeducazione ha lo scopo di migliorare la tolleranza dei sintomi e ridurre lo stress, fornendo informazioni sulla variabilità a breve e lungo termine dei tic, sul corso naturale della malattia e sui possibili problemi ad essa correlati. Non esiste, inoltre, ancora un'evidenza sul fatto che il trattamento farmacologico di questi pazienti abbia un'efficacia sul decorso naturale a lungo termine della GTS e quindi sulla prognosi di questi pazienti. Il trattamento farmacologico è quindi da intendersi come un trattamento sintomatico che può alleviare ma non curare i tic (Gilbert , 2006).

Interventi non-farmacologici e/o farmacologici dovrebbero essere considerati in aggiunta alla psicoeducazione per quei pazienti che presentano una chiara compromissione funzionale associata ai tic. Nonostante numerose reviews siano state pubblicate sull'argomento, nessuna di queste riflette il consenso degli esperti. Il trattamento farmacologico, infatti, è raccomandato soltanto in alcune circostanze, che devono persistere per alcuni giorni. In particolare i tic sostanzialmente necessitano di essere trattati farmacologicamente quando causano disagio soggettivo (ad es. dolore), problemi sociali (ad es. isolamento o bullismo), problemi emotivi (ad es. sintomi depressivi reattivi) o interferenze funzionali (ad es. compromissione delle attività scolastiche).

Nella Figura 1.4 è rappresentato l'albero decisionale da utilizzare per valutare il tipo di trattamento da utilizzare nei pazienti con GTS.

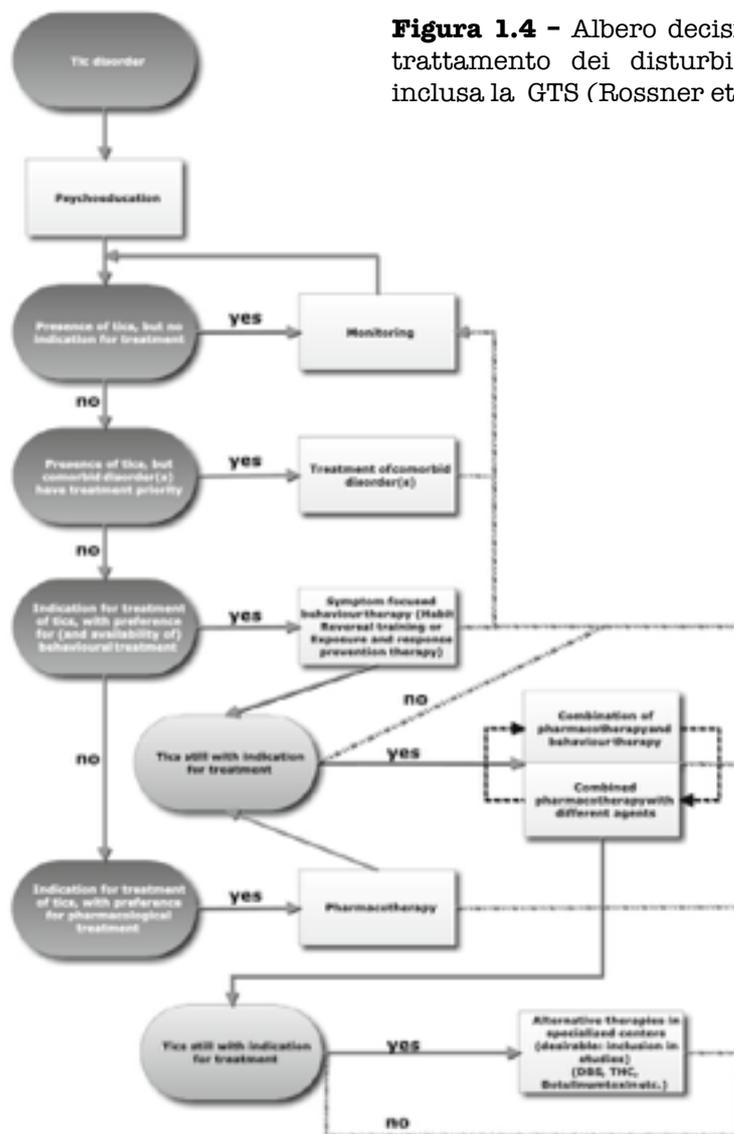


Figura 1.4 - Albero decisionale per il trattamento dei disturbi a tipo tic inclusa la GTS (Rossner et al. 2011).

I farmaci più comunemente utilizzati sono gli antagonisti dopaminergici (neurolettici, benzamide e antipsicotici atipici). Altre molecole che hanno dimostrato avere una certa efficacia includono modulatori della noradrenalina (clonidina), del GABA (benzodiazepine) e dell'acetilcolina (nicotina).

Gli antipsicotici rappresentano sicuramente la scelta terapeutica più efficace nel trattamento dei tic, come dimostrato da numerosi studi randomizzati e trials clinici controllati (Scahill et al., 2006), anche se i loro effetti collaterali li relegano tra i farmaci di seconda scelta, soprattutto in età pediatrica (Allison & Casey, 2001; Martin et al., 2004).

Studi clinici controllati hanno dimostrato l'efficacia di diversi antipsicotici "tipici" (aloperidolo, pimozide, sulpiride, flufenazina e tiapride) nel trattamento dei tic (Kastrup et al., 2005), primo tra tutti l'aloperidolo, anche se in età pediatrica il loro utilizzo è associato ad alcuni effetti collaterali (sedazione, aumento ponderale, sintomi extrapiramidali, alterazioni di lipidi e glucosio, iperprolattinemia, cardiotoxicità), che spesso determinano l'interruzione del trattamento farmacologico (Pae et al., 2009). In particolare l'aloperidolo presenterebbe effetti collaterali maggiori rispetto agli altri neurolettici, tra cui un'interferenza con le funzioni cognitive.

Con l'avvento degli antipsicotici "atipici" si sono resi disponibili trattamenti alterativi per la GTS, grazie al profilo di tollerabilità favorevole di queste molecole e alla loro efficacia soprattutto nei disturbi comportamentali associati alla GTS (Singer et al., 2010). L'aripiprazolo, potrebbe rappresentare un'opzione terapeutica ideale per i tic ed i disturbi associati, grazie alla sua azione combinata sui recettori dopaminergici e serotoninergici (Budman et al., 2008; Winter et al., 2008). L'aripiprazolo agisce, infatti, prevalentemente come agonista parziale sui recettori dopaminergici D2 e serotoninergici 5-HT-1A e come antagonista sui recettori serotoninergici 5-HT-2A e 5-HT1A. Esercita probabilmente il proprio effetto terapeutico sui tic attraverso la modulazione della trasmissione dopaminergica, mentre la sua azione sui recettori serotoninergici sembra avere un effetto positivo sull'OCD e sull'impulsività

(Winter et al., 2008). Nel 2004 ne è stato approvato l'utilizzo nel trattamento della schizofrenia e del disturbo bipolare per soggetti di età ≥ 18 anni, nonostante nel 2002 la Food and Drug Administration (FDA) ne avesse consentito l'utilizzo anche nei giovani pazienti (13-17 anni). Negli ultimi 5 anni il suo utilizzo nel trattamento dei tic si è notevolmente incrementato (Kawhol et al., 2009). Tuttavia, i dati relativi al profilo di tollerabilità dell'aripiprazolo nei giovani con GTS sono ad oggi ancora limitati (Cavanna et al., 2011d; Budman et al., 2008; Miranda et al., 2007; Constant et al., 2006; Davies et al., 2006; Yoo et al., 2006; Murphy, et al., 2005).

Gli alfa-2-agonisti sono stati recentemente considerati, invece, quali farmaci di prima scelta nel trattamento dei pazienti con GTS (Scahill et al., 2006). Queste molecole, infatti, nonostante abbiano un'efficacia modesta nella riduzione dei tic, possiedono un profilo di tollerabilità considerevolmente più favorevole rispetto a quello degli antipsicotici, ed una buona efficacia anche nel trattamento dei sintomi dell'ADHD (Bloch et al., 2009). La clonidina, ad esempio, sembra avere la stessa efficacia del metilfenidato nel trattamento dell'ADHD nei bambini con tic (Neurology, 2002). Inoltre, i farmaci psicostimolanti, sebbene generalmente siano considerati il trattamento d'eccellenza nelle forme di ADHD isolata, spesso non vengono prescritti ai bambini in cui questa condizione si associa alla GTS poiché, secondo le indicazioni della FDA, la presenza di tic o di una storia familiare di GTS rappresentano una controindicazione al loro utilizzo. Tra il 1980 ed il 1990, infatti, numerose pubblicazioni hanno messo in evidenza come il loro utilizzo possa esacerbare o peggiorare i tic. Queste evidenze, in parte, sono state poi confutate da una recente metanalisi effettuata su quattro trials coinvolgenti 193 bambini con ADHD e tic: in questo lavoro, infatti, è stato dimostrato come il metilfenidato sia efficace nel ridurre i sintomi dell'ADHD (misura dell'efficacia = 0.8) ed abbia effetti nulli o addirittura benefici sulla sintomatologia ticcosa (misura dell'efficacia = 0.3).

1.2.2 Le tecniche comportamentali

Rispetto ai modesti progressi ottenuti nel campo del trattamento farmacologico della GTS, negli ultimi anni sono stati ottenuti risultati interessanti nell'ambito dei trattamenti non-farmacologici.

L'habit reversal training (HRT), un approccio di tipo cognitivo-comportamentale, è il primo intervento ad aver mostrato risultati promettenti nel ridurre la severità dei tic tanto negli adulti quanto nei bambini (Piacentini et al., 2010). Lo scopo principale della HRT è quello di far acquisire al paziente inizialmente una maggior consapevolezza circa le sensazioni premonitrici che precedono i tic ed in seguito una competenza di risposta pratica. Quest'ultima consiste in un breve training volto ad insegnare ai pazienti dei comportamenti adattivi sostitutivi ai tic (vengono solitamente scelti uno o due tic target). Nonostante questi risultati siano molto incoraggianti, sono necessari cambiamenti radicali nello scenario italiano prima di poter far rientrare l'HRT a pieno titolo tra i trattamenti per i tic: sono ancora in pochi, infatti, i terapeuti che hanno esperienza di questa metodologia. Inoltre, sono necessarie ricerche mirate ad identificare le eventuali criticità dell'HRT.

La terapia cognitivo-comportamentale si concentra sull'analisi e la gestione delle contingenze ambientali, utilizzando approcci quali la psicoeducazione per andare a modificare la pianificazione delle attività al fine di permettere lo sviluppo di risposte alternative concorrenti attraverso l'utilizzo di risorse cognitive. O'Connor e colleghi (2009) ne hanno dimostrato l'efficacia sia in alternativa che in concomitanza con la terapia farmacologica.

I training di rilassamento (biofeedback, esercizi di respirazione, rilassamento muscolare, mantenimento posturale e training autogeno) sono spesso utilizzati per promuovere il rilassamento, dal momento che i tic sono generalmente esacerbati dallo stress e dall'ansia. Questo tipo di approccio, tuttavia, è risultato essere piuttosto fallimentare (Bergin et al., 1998).

Infine, gli interventi comportamentali globali (CBIT) comprendono differenti approcci quali quelli psicoeducativo, funzionale, reward system, training di rilassamento, HRT, dove il principale componente è comunque

rappresentato dall'HRT. Tuttavia, rispetto a questo tipo di intervento, sono necessari studi futuri per il reperimento di criteri di inclusione con i quali scegliere i candidati al trattamento.

1.2.3 Refrattarietà e tecniche invasive nella Sindrome Gilles de la Tourette

Un numero esiguo di lavori in letteratura analizza le possibili opzioni terapeutiche nella “Refractory Tourette Syndrome” (Salloway et al., 1996; Visser-Vandewalle et al., 2002; Sun et al., 2005; Davies et al., 2006; Kuhn et al., 2007; Dehning et al., 2008; Servello et al., 2008), anche se in nessuno di questi lavori il concetto di refrattarietà viene definito in maniera adeguata. Questo deriva dal fatto che tale nozione non può prescindere da quello di appropriatezza diagnostica, che nella GTS risulta talvolta “sfuocata”. Porta e collaboratori (2011) hanno proposto un algoritmo nosografico-terapeutico proprio centrato sul modello pratico di refrattarietà applicato alla terapia della GTS (vedi Figura 1.5).



Figura 1.5 - Algoritmo nosografico-terapeutico per la Sindrome di

La tossina botulinica inibisce in modo localizzato il rilascio di acetilcolina, comportando una riduzione dell'attività muscolare. Iniezioni di tossina botulinica direttamente sui gruppi muscolari coinvolti nei tic motori, o a livello dei muscoli laringei per i tic fonatori hanno dimostrato in molti studi un miglioramento del sintomo (Trimble et al., 1998; Porta et al., 2008), ma alcuni autori, invece, hanno evidenziato un'efficacia piuttosto debole (Chappell et al., 1997). Marras e colleghi (2001) hanno riportato un miglioramento del 40% dei pazienti trattati con tossina botulinica, rispetto a quelli trattati con placebo. Rispetto, invece, ai tic fonatori, si è osservata una buona efficacia per il trattamento della coprolalia e delle sensazioni premonitrici che l'accompagnano (Scott et al., 1996).

Infine, il trattamento chirurgico nella GTS viene solitamente utilizzato per in quadri clinici gravi e refrattari agli altri trattamenti. Nonostante il concetto di refrattarietà rivesta un'importanza fondamentale nelle scelte terapeutiche riguardanti i pazienti con GST, tuttavia la definizione di questo concetto nell'ambito della GTS risulta quantomeno problematica (Porta et al., 2011).

Il trattamento chirurgico della GTS si è sviluppato a partire dalla seconda metà del Secolo scorso, con l'introduzione della chirurgia stereotassica (Hassler & Dieckmann, 1970; Rickards et al., 2008). La stimolazione cerebrale profonda (DBS) mediante elettrodi è una tecnica neurochirurgica reversibile ed adattabile, utilizzata da anni con successo nei pazienti affetti da morbo di Parkinson (Halpern et al., 2007) e, con risultati alterni, in pazienti affetti da altri disturbi del movimento (Benabid et al., 1998). Fino ad oggi sono stati sottoposti alla DBS soltanto pochi pazienti con DBS (vedi Tabella 1.3) e gli studi di follow-up sono pochi.

I target più utilizzati nel trattamento neurochirurgico della GTS sono i nuclei talamici centromediano/parafascicolare/ventro-orale (CM-Pf/VOa), il globus pallidus-pars interna (GPi) ed il nucleus accumbens (NA). Dai risultati ottenuti fino ad oggi, la stimolazione dei nuclei CM-Pf/VOa ha dimostrato una buona efficacia nel trattamento degli aspetti comportamentali della GTS oltre che nel controllo dei tic (Servello et al., 2008; Porta et al., 2009a). Infine, la stimolazione del NA si è dimostrata

utile nel trattamento dei pazienti con sintomi ossessivo-compulsivi e disturbo d'ansia (Sturm et al., 2003).

Tabella 1.3 - Stimolazione cerebrale profonda nella sindrome di Gilles de la Tourette (Porta et al., 2011)

Studio	N	Sexo/Età	Target	Riduzione tic	Effetti sui sintomi comportamentali	Durata del follow-up (mesi)
Welter et al. 2008 ²⁶	3	F/36, F/30, M/30	GP + Tal (Cm-PI)	65-90% (GP); 30-64% (Tal); 43-70% (GP+Tal)	Riduzione sintomi depressivi (MADRS 13,3 vs 4,3), ansia (BAS 9,3 vs 5,7) ed impulsività (BIS 69,3 vs 55,3) (Tal)	20-60
Dehning et al. 2008 ²⁷	1	F/44	GP	88%	ND	12
Flaherty et al. 2005 ²⁸ ; Shields et al. 2008 ²⁹	1	F/37; F/40	Capsula interna antero-inferiore; Tal (Cm-PI)	25%-46%	Riduzione SIB	18; 54
Servello et al. 2008 ³⁰	18	3F+15M/17-45	Tal (Cm-PI, Voa)	64%	Riduzione SIB, sintomi depressivi, ansia e sintomi ossessivi	3-18
MacLunas et al. 2007 ³¹	5	M/18-34	Tal (Cm-PI)	66%	Riduzione depressione (BDI-2 10,6 vs 4,3; HAM-D 13,6 vs 9,6), ansia (HAM-A 16,4 vs 8,8), sintomi ossessivi (YBOCS 12,6 vs 7,0); miglioramento generale nella QoL (VAS 42,6 vs 55,8)	4
Bajwa et al. 2007 ³²	1	M/50	Tal (Cm-PI, SPv, Voa)	66%	Riduzione SIB e sintomi ossessivi (29 vs 7)	24
Kahn et al. 2007 ³³	1	M/26	NAc	41%	Riduzione SIB e sintomi ossessivi (25 vs 9)	30
Shahed et al. 2007 ³⁴	1	M/36	GP	84%	Riduzione sintomi ossessivi (YBOCS 16 vs 5), non effetti su SIB	6
Diederich et al. 2005 ³⁵	1	M/27	GP	47%	Non effetti sulle compulsioni	14
Houeto et al. 2005 ³⁶	1	F/36	GP/Tal (Cm-PI)	70%	Scomparsa SIB	24
Vivoer-Vandesalle et al. 2003 ³⁷	3	M/28, M/42, M/45	Tal (Cm-PI, SPv, Voa)	72-90%	Scomparsa compulsioni e SIB	8-60
van der Linden et al. 2002 ³⁸	1	M/27	GP/Tal (Cm-PI, SPv, Voa)	80-95%	ND	6
Vandewalle et al. 1999 ³⁹	1	M/42	Tal (Cm-PI, SPv, Voa)	90-100%	ND	12

GP: globus pallidus-pars interna; Tal: talamo; Cm-PI: nucleo centromediano-gangliocellulare; Voa: nucleo ventero-orale; SPv: sostanza periventricolare; NAc: nucleo accumbens; MADRS: Montgomery and Asberg Depression Scale; BAS: Brief Anxiety Scale; BIS: Brief Impulsivity Scale; BDI: Beck Depression Inventory; HAM-A/D: Hamilton Anxiety/Depression Scale; YBOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; VAS: Visual Analogue Scale; QoL: Qualità della Vita; SIB: Comportamenti auto-aggresivi; ND: non disponibile.

Nonostante i dati emergenti dalla letteratura sull'efficacia della DBS nella GTS, rimangono numerose le questioni da risolvere. La gravità dei tic e la refrattarietà alle terapie convenzionali sembrerebbero i principali criteri determinanti l'eleggibilità dei pazienti alla DBS, ma questi parametri non sono sempre considerati sufficienti per definire un buon candidato a questo tipo di intervento (Porta et al., 2009a).

Un gruppo di ricercatori afferenti alla TSA-USA ha proposto una serie di criteri di inclusione per la DBS nei pazienti con GTS, primo tra tutti la refrattarietà ai trattamenti (Mink et al., 2006).

Ed è proprio la definizione di "refractory patient", la sua individuazione unitamente ad una conoscenza della sindrome che deve essere approfondita nei suoi aspetti eziopatogenetici, nonché la possibilità di accesso a differenti modalità terapeutiche, a costituire le premesse indispensabili affinché la GTS venga gestita in modo adeguato con l'obiettivo di ridurre il "social impairment" e migliorare la QoL di questi pazienti.

1.2.4 Nuove frontiere nel trattamento dei tic

Diversi studi hanno indagato l'efficacia e la tollerabilità di molecole farmacologiche alternative, inclusi gli antipsicotici atipici più nuovi (quali paliperidone, sertindole), la tetrabenazina, i farmaci che modulano il rilascio dell'acetilcolina (come la nicotina) e il GABA (bacoflen, levetiracetam), i tetraidronaccabioidi (THC), le iniezioni di tossina botulinica, i farmaci antiepilettici (topiramato, carbamazepina), il naloxone, il litio, le norepinefrine, gli steroidi-5 α reduttasi e altri agenti neuropatici (buspirone, metoclopramina, fitostigmina). Rispetto agli interventi non-farmacologici, invece, alcuni tra i più recenti trattamenti includono la terapia elettroconvulsivante e la stimolazione magnetica transcranica (Termine et al., 2013).

Negli ultimi dieci anni, sono stati condotti numerosi studi sui trattamenti farmacologici emergenti nel trattamento dei disturbi a tipo tic, tra cui il pergolide, la tetrabenazina ed il topiramato.

Il pergolide, un agonista dopaminergico che agisce sia sui recettori dopaminergici D1 che su quelli D2, sembra migliorare i tic grazie alla sua azione in qualità di inibitore del rilascio della dopamina. Gilbert e colleghi (2000, 2003) ne hanno dimostrato l'efficacia terapeutica nella GTS sia nei bambini che negli adulti.

La tetrabenazina, un inibitore delle proteine vescicolari trasportatrici delle monoamine (sistema attraverso il quale inibisce selettivamente la captazione della dopamina da parte dei neuroni presinaptici del sistema nervoso centrale), è stata impiegata sin dagli anni Sessanta come antipsicotico, per essere poi ritirata dal commercio e soppiantata dai neurolettici capaci di svolgere un effetto antidopaminergico attraverso un blocco recettoriale. Negli anni Settanta è stata poi reintrodotta per il trattamento dei disturbi ipercinetici. Negli ultimi anni alcuni autori ne hanno studiato l'efficacia nel trattamento dei tic (Jankovic et al., 2010).

Il topiramato, un monosaccaride sulfamato sostituito approvato in Italia nel 1999 per il trattamento di alcune forme di epilessia (crisi epilettiche parziali con o senza generalizzazione secondaria, crisi tonico-cloniche generalizzate

primarie, crisi associate alla sindrome di Lennox-Gastaut) e per la profilassi dell'emicrania, possiede diversi meccanismi d'azione tra cui il blocco dei canali del sodio voltaggio-dipendenti, il potenziamento degli effetti GABAergici, un'azione antagonista sui recettori AMPA/kainato del glutammato, l'inibizione dell'anidrasi carbonica eritrocitaria e la riduzione delle correnti di calcio di tipo L. In un trial clinico controllato della durata di 10 settimane condotto su 29 pazienti con GTS, ne è stata dimostrata l'efficacia nel ridurre la severità dei tic (Jankovic et al., 2010).

Alla luce di questi dati, risulta sempre più necessario lo sviluppo di farmaci più efficaci e con un miglior profilo di tollerabilità per il trattamento dei pazienti con GTS.

1.3 Qualità di vita e Sindrome di Gilles de la Tourette

Negli ultimi anni si è accresciuto l'interesse per la valutazione degli interventi sanitari in termini di impatto sulla qualità della vita (QoL).

Se si vuole fissare una data corrispondente all'inizio del processo attraverso il quale, con il tempo, si è arrivati a parlare di QoL in ambito medico, questa è con molta probabilità il 1948. In quell'anno, l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) definì ufficialmente nel suo statuto il concetto di salute come uno "stato caratterizzato da un completo benessere fisico, mentale e sociale, e non semplicemente dall'assenza di malattie o infermità". Tale definizione portò con sé una grande rivoluzione, poiché implicava il riferimento a uno stato di benessere dell'individuo che andasse oltre la sua capacità di "funzionare" sul piano puramente biologico. Un altro aspetto rilevante è che questa definizione presupponeva una sorta di continuum nel concetto di salute tra due ipotetici estremi opposti: ottima salute e pessima salute.

I progressi della medicina e la drastica riduzione della mortalità per molte patologie hanno determinato sicuramente un allungamento dell'aspettativa di vita ma anche un aumento della prevalenza di malattie croniche. Di conseguenza, è aumentata nel tempo la necessità di ricorrere a terapie a lungo termine che non hanno più lo scopo di mirare alla guarigione da una determinata patologia, ma bensì quella di migliorare la QoL di una persona. In sostanza si è passati da un modello di medicina centrato sulla malattia più che sulla salute e sulle condizioni di vita e lavorative di una persona, ad un modello di salute globale, che porta con sé una concezione della persona come unità psicofisica interagente con l'ambiente circostante, considerando pertanto in modo adeguato il ruolo di aspetti psicologici, familiari e sociali nel decorso della malattia (Engel, 1977). Inoltre, il concetto di QoL è legato non soltanto alle condizioni obiettive di disagio, ma è ancor più correlato a come l'individuo vive tale disagio.

L'ingresso nel lessico medico della QoL - termine entrato formalmente nel 1977 nel glossario della statunitense National Library of Medicine - ha rappresentato senza dubbio un elemento di grande novità, poiché si è

introdotta un aspetto per sua natura soggettivo in un ambiente tradizionalmente volto alla ricerca dell'oggettività.

Non esiste un'unica definizione di QoL, e nella letteratura ne sono state proposte diverse, ognuna delle quali enfatizza un aspetto e richiama comunque a determinate teorie di riferimento. Una delle prime definizioni della QoL risale a Lehman (1988), per il quale la QoL sarebbe costituita da tre componenti principali: caratteristiche personali, condizioni di vita nei diversi ambiti e soddisfazione personale in rapporto alle proprie condizioni di vita. Tuttavia, l'autore non fa alcun riferimento a precisi parametri con le quali eventualmente misurare queste componenti. Da allora sono stati formulati numerosi modelli, nel tentativo di dare una definizione univoca al concetto di QoL, quali il modello della soddisfazione/importanza (Becker et al., 1993), il modello sulle teorie della motivazione umana (McKenna & Hunt, 1992), fino ad arrivare alla definizione della World Health Organization (WHO, 1994), secondo la quale la QoL sarebbe "la percezione che ciascuna persona ha della propria posizione nella vita, nel contesto dei sistemi culturali e di valori nei quali è inserito e in relazione alle proprie finalità, aspettative, standard ed interessi. [...] condizionata in maniera complessa dalla salute fisica della persona, dallo stato psicologico, dal livello di indipendenza, dalle relazioni sociali e dal rapporto con le caratteristiche salienti dell'ambiente in cui la persona vive". Da questa definizione, emerge come all'interno di essa ricadano numerose variabili tra loro strettamente correlate, e come la QoL sia da considerarsi un'esperienza interna del soggetto influenzata dall'ambiente e dalle caratteristiche personali dell'individuo (personalità, condizioni psico-fisiche, sistema di valori, pregresse esperienze di vita). La QoL emerge, quindi, quale entità complessa e multidimensionale, composta da numerosi elementi eterogenei, riconducibili ad un numero limitato di classi omogenee.

Un'altra espressione introdotta più di recente nella letteratura scientifica è quella di HR-QoL. Tale espressione, seppure anch'essa generica, risulta più circoscritta della QoL, e pone l'accento su quegli aspetti della QoL che sono maggiormente influenzati dallo stato di salute. Fa riferimento, infatti, alle

condizioni di salute del soggetto e a quanto un'eventuale malattia e/o degli interventi medici possano influire sulla sua vita.

1.3.1 La qualità di vita correlata allo stato di salute: la nascita di strumenti di valutazione

I percorsi di ricerca sulla HR-QoL possono fornire importanti indicazioni per individuare e scegliere il trattamento adeguato tra quelli disponibili nell'ambito della pratica medica, al fine di migliorare la qualità dell'assistenza, valutare l'efficacia dei differenti interventi, aumentare l'attenzione circa gli aspetti etici, deontologici e transculturali. Di conseguenza, gli indicatori di efficacia di un trattamento devono tener conto di complessi sistemi psicosociali e devono fare riferimento a molteplici determinanti piuttosto che ad una chiara specificità eziopatogenetica.

E' su questa scia che negli ultimi anni sono stati pubblicati numerosi lavori aventi quale oggetto di ricerca la misura della HR-QoL. Il bisogno di misurare la HR-QoL è nato dalla possibilità di avere informazioni circa l'impatto delle malattie sullo stato di benessere complessivo di un paziente, indipendentemente dalla terapia. Tale parametro, infatti, può contribuire a valutare l'efficacia di una strategia terapeutica ed avere un ruolo fondamentale nell'ambito delle valutazioni di costo-efficacia di un intervento farmacologico, fornendo utili informazioni sull'allocazione razionale delle risorse in campo sanitario.

Una delle prime scale realizzate è stata la Quality of Life Scale (QOLS), sviluppata da Flanagan (1978) e adattata successivamente da Burckhardt e collaboratori (1989) per essere utilizzata nei soggetti con malattie croniche. Nel 1981 è stato poi completato il Sickness Impact Profile (SIP; Bergner et al., 1981), questionario realizzato per misurare la condizione di salute percepita dal paziente, ed ideato per essere ampiamente applicabile a vari tipi e gravità di malattia, in differenti sottogruppi demografici e culturali. Questo questionario è stato ampiamente utilizzato come misura di esito, in studi sulla salute, per la pianificazione di programmi di assistenza, per la determinazione di politiche sanitarie ed anche per il monitoraggio

dell'evoluzione dei pazienti in terapia. Negli anni successivi sono state poi realizzate numerose scale:

- Quality of Life Index (QL-Index; Spitzer et al., 1981), strumento semplice e breve (5 item) di eterovalutazione, messo a punto per la valutazione dei risultati del trattamento dei pazienti cancerosi, ma agevolmente applicabile anche in altre condizioni patologiche
- Quality of Life Interview (QOLI; Lehman, 1988), intervista semistrutturata largamente usata nei pazienti psichiatrici cronici che vivono in comunità. Consente una valutazione ampia circa le esperienze di vita recenti ed attuali in un'ampia gamma di aree di interesse che comprendono le condizioni di vita, le relazioni familiari e sociali, il tempo libero, le condizioni economiche, il lavoro e la scuola, la salute fisica ed altro ancora. Fornisce indicatori oggettivi (stabilità di residenza, attività quotidiane, frequenza dei contatti con la famiglia e sociali, condizione lavorativa, sussidi) e soggettivi (soddisfazione per condizioni di vita, tempo libero, relazioni familiari e sociali, sicurezza, problemi legali e di salute) della qualità di vita
- Psychological General Well-Being (PGWB; Dupuy, 1984), sviluppato allo scopo di fornire un indice da utilizzare per misurare il benessere o la sofferenza soggettiva attraverso cinque dimensioni (ansia, depressione, benessere, autocontrollo, salute generale e vitalità)
- Nottingham Health Profile (NHP; Hunt & McKenna, 1989), composto da due parti, la prima costituita da 38 item che esplorano 6 settori (dolore, mobilità fisica, sonno, reazioni emotive, energia ed isolamento sociale), la seconda inerente la percezione dei problemi suddivisi in 7 settori (occupazione, remunerazione, lavori per la casa, rapporti sociali, vita sociale, vita sessuale, hobby e vacanze)

Nel 1990 viene poi costituito l'EuroQoL Group nel tentativo di sviluppare uno strumento standardizzato, generale, per descrivere e valutare la HR-QoL indipendentemente dalla specificità di una malattia; viene quindi pubblicato l'EQ-5D. L'EQ-5D si caratterizza: (i) per essere una semplice

misura generica che prende in considerazione soltanto le aree comuni dello stato di salute; (ii) per esplorare ciascuna area con il minor numero possibile di item; (iii) per fornire un "profilo di salute"; (iv) per produrre un unico numero generale, un "indice", dello stato di salute.

Successivamente, una scala che ha mostrato buone caratteristiche psicometriche è stata la Quality of Life Index (QLI; Ferrans & Powers, 1992), che prende in esame la QoL dei soggetti in quattro aree (salute e funzionamento, condizioni socioeconomiche, benessere psicologico/spirituale e vita familiare).

Nello stesso anno viene pubblicata anche la Short Form Health Survey 36 - (SF-36; Ware & Sherbourne, 1992), che ha come obiettivo quello di valutare l'effetto dei trattamenti medici sul benessere e sul funzionamento della popolazione degli USA. Si presta tanto per studi sulla popolazione generale che per indagini trasversali o longitudinali su patologie specifiche e sui relativi trattamenti.

Il Quality of Life Self-Assessment Inventory (QLS-100; Skantze et al., 1992) copre un'area che è più ampia di quella coperta dalla maggior parte degli altri strumenti. È composto da 100 item suddivisi in 11 settori che esplorano la situazione abitativa, l'ambiente, la cultura ed il livello di formazione, i contatti, la dipendenza, le esperienze interiori, la salute fisica e mentale, il tempo libero, il lavoro e la religione.

Infine, la WHO ha poi sviluppato un suo strumento per la valutazione della QoL, il WHO Quality of Life (WHOQOL; WHOQOL Group, 1995), strumento che valorizza la percezione soggettiva dello stato di salute individuale consentendo di valutare la malattia non soltanto in termini clinici, ma anche da una diversa prospettiva, quella cioè del suo impatto (e dell'impatto del trattamento) sulle relazioni sociali, sull'attività lavorativa, sulle condizioni socioeconomiche, così come sono percepite dal soggetto.

Basato su simili concetti è anche il Quality of Life Profile - Seniors Version - (QOLP-SV; Raphael et al., 1995, 1996) dedicato specificamente ai soggetti anziani. Lo stesso gruppo ha, poi, elaborato uno strumento specifico per gli adolescenti, la Quality of Life Profile - Adolescent Version (QOLP-AV).

Visto l'emergere, nella storia medica recente, della HR-QoL quale misura critica dell'outcome clinico, nel tempo si è venuta sempre di più a creare la necessità di realizzare scale HR-QoL specifiche per diversi quadri clinici. Tale esigenza è nata inizialmente per patologie per le quali si è reso necessario lo sviluppo di trattamenti aggressivi, come l'oncologia. Lo sviluppo di scale specifiche è giustificato dal contributo significativo che le limitazioni proprie di certe condizioni morbose hanno nel determinare la QoL percepita dal paziente, nonché dalla maggiore sensibilità alle modificazioni nel tempo della QoL. Per quanto riguarda l'ambito della salute mentale, si sottolinea come la valutazione della HR-QoL sia da considerarsi piuttosto complessa, visti i limiti che derivano dalla natura peculiare delle condizioni psicopatologiche in questa particolare area della medicina. In questo contesto sarà quindi da valutare la necessità di integrare le informazioni derivate direttamente dal paziente con quelle provenienti dalla rete sociale di appartenenza del soggetto (famigliari o altre figure assistenziali), in modo da poter avere un dato il più possibile oggettivo sulle reali condizioni di vita del paziente. Allo stesso modo, in età pediatrica, bisognerà considerare l'utilizzo di strumenti sia diretti ai giovani pazienti, che ai loro genitori.

1.3.2 Sviluppo di strumenti specifici per la misurazione della HR-QoL nella Sindrome di Tourette

Per quanto riguarda la GTS, per diversi anni gli studi condotti sulla HR-QoL sia di adulti (Elstner et al., 2001; Muller-Vahl et al., 2010) che di giovani pazienti (Storch et al., 2007; Bernard et al., 2009; Cutler et al., 2009; Hao et al., 2010; Conelea et al., 2011; Eddy et al., 2011b) hanno utilizzato strumenti generici e non specifici.

Bisogna, infatti, attendere il 2008 prima che venga realizzato il primo strumento specifico per la misurazione della HR-QoL nei pazienti adulti con GTS (GTS-QoL; Cavanna et al., 2008c).

Fin dai primi studi condotti in questa popolazione, con l'utilizzo di scale non specifiche, si osserva come una bassa QoL nei pazienti con GTS sia correlata

non soltanto alla severità dei tic, come sostenuto da Eddy e colleghi (2011b), ma alla presenza di rilevanti difficoltà comportamentali ed emotive, OCB, OCD, ADHD, ansia e depressione (Pringsheim et al., 2009; Lewin et al., 2011).

Tali risultati sono stati poi confermati anche dagli studi successivi che hanno utilizzato la GTS-QoL. Gomes e colleghi (2009), ad esempio, hanno riscontrato quali predittori di una bassa QoL la severità dei tic e la depressione, ma non hanno rilevato alcuna correlazione con la presenza o meno di OCD e ADHD. In un altro studio condotto in pazienti con GTS, si è visto come la presenza di un disturbo nel controllo degli impulsi in comorbidità sia responsabile di una bassa QoL in questi soggetti (Frank et al., 2011). Ancora Cavanna e collaboratori (2012b) hanno condotto uno studio su 46 pazienti di età compresa tra i 6 ed i 16 anni, da cui emerge come i giovani pazienti che presentano una sintomatologia ticcosa severa, “premonitory urges” ed una storia familiare positiva per tic, sembrano essere più a rischio di avere una bassa QoL, così come gli adulti.

Vista la mancanza di uno strumento specifico adatto per l'età evolutiva, nel 2012 la GTS-QoL è stata tradotta in italiano ed adattata ai giovani pazienti di età compresa tra i 6 ed i 18 anni. La scala così ottenuta (Child and Adolescent-GTS-QoL, C&A-GTS-QoL; Cavanna et al., 2013a) si compone di un'intervista somministrata dal clinico per i bambini di età compresa tra i 6 ed i 12 anni, e di un questionario autosomministrato per i ragazzi tra i 13 ed i 18 anni. Entrambi sono costituiti da 27 items, raggruppati nei 4 domini della versione originale della GTS-QoL (psicologico, fisico, ossessivo, cognitivo). Il C&A-GTS-QoL si è dimostrato utile nel differenziare l'HR-QoL di giovani pazienti con “GTS pura” rispetto a quelli con “GTS plus”. In particolare appare particolarmente sensibile nel valutare l'impatto dei disturbi comportamentali associati alla GTS nella QoL (Termine et al., 2013). Cavanna e colleghi (2013d), confrontando il punto di vista di genitori e giovani pazienti attraverso l'utilizzo rispettivamente della scala Child Tourette's Syndrome Impairment Scala e del questionario C&A-GTS-QoL, hanno osservato un discordante punto di vista tra genitori e figli sull'impatto che la GTS ha sul funzionamento globale. Questo suggerisce

come la misurazione della HR-QoL nei giovani pazienti con GTS sia più complessa rispetto agli adulti. Questi risultati, per altro, confermano i dati ottenuti in altri lavori, in cui viene sottolineato come i giovani pazienti con GTS tendano a sottostimare la severità dei loro problemi comportamentali ed emotivi rispetto a quanto facciano i genitori, probabilmente a causa di uno scarso insight, limitazione intrinseca ed importante all'utilizzo dei questionari autosomministrati in questa età (Termine et al., 2006; Lin et al., 2007; Horesh et al., 2008; Balottin et al., 2009; Termine et al., 2011; Termine et al., 2013).

La problematicità con la quale i genitori affrontano la malattia dei figli (caregiver burden, CGB) è data dall'impatto che la malattia di un bambino/ragazzo ha sui suoi caregivers. Questo aspetto non è stato ancora analizzato in modo approfondito nella GTS. In uno studio non controllato, Wilkinson e colleghi (2001) hanno rilevato un CGB elevato per i genitori di pazienti con GTS. Uno studio controllato condotto su 26 genitori di pazienti con GTS e 26 genitori di soggetti con asma, ha evidenziato come nella GTS i genitori presentino un più alto CGB (Cooper et al., 2003). Ancora, uno studio più recente condotto su 150 genitori (madri e padri) di pazienti con GTS relativamente allo stress genitoriale e ai fattori ad esso correlati, ha individuato quale principale fonte di stress per i genitori la difficoltà nelle cure da impartire al figlio. Questi autori hanno riscontrato una correlazione tra stress genitoriale, sesso, età e grado di scolarizzazione del figlio, severità del disturbo, età dei genitori e assetto familiare. Correlate negativamente sono il supporto sociale e lo stress genitoriale; la severità del disturbo e l'assetto familiare sono le variabili maggiormente predittive per aumentati livelli di stress genitoriale (Lee et al., 2007).

Nonostante i risultati ottenuti fino ad ora, ulteriori ricerche sono necessarie in quest'ambito. In particolare, risulta indispensabile tradurre in lingua inglese il C&A-GTS-QoL, per realizzare così uno strumento che possa essere utilizzato universalmente.

Razionale ed obiettivi della ricerca

E' ormai noto come il trattamento della GTS sia multidisciplinare ed includa approcci non farmacologici, farmacologici e chirurgici. Tuttavia, ad oggi il trattamento più utilizzato risulta essere ancora quello farmacologico, al quale si ricorre quando i tic interferiscono marcatamente con le abitudini quotidiane, provocano dolore o sono responsabili di difficoltà relazionali (Srouf et al., 2008). Nonostante i dati in letteratura siano ad oggi piuttosto scarsi, anche in età evolutiva il ricorso alla terapia farmacologica è frequente. Circa il 60,5% dei giovani con GTS, infatti, riceve almeno un trattamento farmacologico (Debes et al., 2009).

Risulta, pertanto, importante valutare l'impatto che la farmacoterapia può avere sulla qualità di vita dei pazienti con GTS, in relazione anche all'età dei pazienti.

Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto su un campione di 112 soggetti, di età compresa tra i 7 ed i 64 anni, reclutati tra pazienti con GTS giunti all'osservazione, in regime ambulatoriale, di day hospital o di ricovero, presso l'Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile dell'Azienda Ospedaliera Macchi (Varese), il Dipartimento di Neuropsichiatria Infantile IRCCS "C. Mondino" (Pavia) ed il Department of Neuropsychiatry of Solihull Mental Health NSH Foundation (Birmingham), nel periodo 2006-2015.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico. Inoltre, per i partecipanti di età < 18 anni è stato ottenuto un consenso informato firmato dai genitori.

Tutti i pazienti hanno ricevuto una diagnosi di GTS attraverso un attento assessment iniziale, secondo i criteri diagnostici previsti dal DSM-IV-TR. Tale assessment ha inoltre permesso di individuare la presenza o meno di co-morbidità. La valutazione è stata condotta da specialisti con una sostanziale esperienza di GTS.

I criteri di esclusione sono: punteggio alla YGTSS < 10, ritardo mentale, presenza di Disturbo pervasivo dello sviluppo dello spettro autistico, presenza di altre condizioni neurologiche o eventuali secondarismi.

L'assessment iniziale ha quindi previsto per tutti i pazienti un'attenta raccolta anamnestica, effettuata attraverso l'utilizzo di un'intervista estratta dalla National Gilles de la Tourette Syndrome Schedule (NHIS-TS; Robertson & Eapen, 1996), ed esame obiettivo neurologico. In base ad indicazione medica sono stati proposti approfondimenti clinico-strumentali, quali esami di laboratorio (cupremia, ceruloplasmina, cupruria, VES, PCR, anticorpi antistreptolisina-O, alfa-1-glicoproteina acida, acantociti, ANA test) o test strumentali (risonanza magnetica encefalo, esame elettroencefalografico).

Le caratteristiche cliniche dei pazienti sono state indagate anche attraverso l'utilizzo di specifiche scale, interviste e questionari autosomministrati quali:

- Tourette Syndrome 'Diagnostic Confidence Index (TS-DCI; Robertson et al., 1999), scala che permette di descrivere le caratteristiche cliniche della GTS
- Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS; Leckman et al., 1989), rating clinico che misura la severità dei tic
- Obsessive-Compulsive Inventory-Revised Scale (OCI-R; Foa et al., 2004) o Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scala (CY-BOCS; Schiaffino et al., 1997), rating cliniche che permettono di comprendere le caratteristiche di eventuali sintomi ossessivo-compulsivi
- Clinical Global Impression Scale (CGI; Rockville, 1976), rating clinico per misurare la severità dei sintomi della malattia
- Global Assessment Scale for Adults (GAS; Endicott et al., 1976) e Children's Global Assessment Scale (C-GAS; Shaffer et al., 1983), rating clinici per misurare l'impatto dei sintomi sul funzionamento personale e sociale
- Gilles de la Tourette - Quality of Life (GTS-QoL; Cavanna et al., 2008) o Children and Adolescent - Gilles de la Tourette - Quality of Life (C&A-GTS-QoL; Cavanna et al., 2013a), questionari sulla qualità della vita
- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS; Zigmond and Snaith, 1983), strumento per l'assessment dei sintomi ansioso-depressivi
- Multidimensional Anxiety Scale for Children (MASC; March et al., 1997), versione italiana dell'omonimo questionario per la misura dell'ansia
- Child Depression Inventory (CDI; Kovacs, 1992), versione italiana del questionario per la valutazione degli aspetti depressivi

I dati ottenuti dai giovani pazienti con GTS (<18 anni) e dai pazienti adulti (> 18 anni) sono stati comparati tra loro. In particolare sono stati analizzati i risultati ottenuti alle scale GTS-QoL/C&A-GTS-QoL, YGTSS, TS-DCI. Sono stati poi effettuati confronti tra i pazienti in terapia farmacologica e quelli senza farmacoterapia, sia all'intero di ciascun gruppo che nel campione generale.

Tourette Syndrome' Diagnostic Confidence Index (TS-DCI; Robertson et al., 1999)

Si tratta di uno strumento utile nella pratica clinica o nella ricerca per l'assessment del funzionamento dei pazienti con GTS. Si compone di due parti: una prima parte si propone di valutare la presenza dei criteri diagnostici per il disturbo a tipo tic, mentre una seconda parte valuta i fattori diagnostici di confidenza. In quest'ultima è possibile assegnare un punteggio da 0 a 100, stima della probabilità di avere un quadro di GTS.

Yale Global Tic Severity Scala (YGTSS; Leckman et al., 1989)

La YGTSS è un rating clinico comunemente utilizzato per valutare le caratteristiche dei tic (tipologia, numero, frequenza, intensità, complessità, interferenza, impairment). Fa riferimento alla settimana precedente il momento della consultazione.

Si compone di tre parti principali: checklist dei sintomi (permette di effettuare una review dei tic, di valutare i sintomi presenti al momento della valutazione o nei giorni appena trascorsi), valutazione della severità dei tic motori e vocali (intervista semi-strutturata che permette di valutare il numero, la frequenza, l'intensità, la complessità e l'interferenza dei tic, caratteristiche per ognuna delle quali deve essere dato un punteggio da 0 a 5, considerando separatamente i tic motori e quelli verbali), valutazione dell'impairment (tenendo in considerazione l'autostima, le relazioni sociali e familiari, le performance scolastiche e lavorative).

Il punteggio totale è dato dalla somma del punteggio ottenuto all'intervista sulla severità dei tic motori (da 0 a 25) e fonatori (da 0 a 25) e alla scala dell'impairment (da 0 a 50). Questo valore, compreso tra 0 e 100 riflette la gravità della sintomatologia ticcosa.

Yale-Brown Obsessive Compulsive Scala (Y-BOCS; Goodman et al., 1989) e Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scala (CY-BOCS; Scahill et al., 1997)

La Y-BOCS è un rating clinico, per la stima e la misurazione della severità dei sintomi ossessivo-compulsivi, non potendo essere considerato uno

strumento diagnostico. Fa riferimento alla settimana precedente il momento della consultazione.

Si compone di due parti, una checklist dei sintomi ed un'intervista semi-strutturata che valuta la severità del sintomo attraverso 10 items. Il punteggio totale è dato dalla somma di questi 10 items (range tra 0 e 40), con la possibilità di separare i subtotali per la severità delle ossessioni (somma dei primi 5 items) e delle compulsioni (somma degli items 6, 7, 8, 9, e 10). Tale punteggio rientra in cut-off, indicativo della gravità del disturbo (0-7=subclinico, 8-15=lieve, 16-23=moderato, 24-31=severo, 32-40=estremo).

Nel 1997 Schail e collaboratori hanno realizzato una versione del test destinata a bambini e adolescenti di età compresa tra gli 8 ed i 17 anni.

Quest'intervista semistrutturata può essere rivolta sia direttamente al paziente sia ai suoi genitori. In relazione all'età ed al livello di ansia/preoccupazione del paziente, l'intervista potrebbe essere condotta congiuntamente a genitori e pazienti, oppure separatamente. Il clinico che conduce l'intervista è tenuto ad integrare le informazioni derivanti da tutti gli intervistati.

L'affidabilità e la validità del test sono influenzati dall'età del paziente e dagli errori derivanti dall'integrazione dei dati ottenuti dai genitori e da quelli ottenuti dai pazienti. E' pertanto molto importante che sia i genitori che i bambini comprendano la differenza tra ossessioni e compulsioni, tra tic complesso e compulsione, fornendo esempi, evidenziando possibili compulsioni notate e ripercorrendo con il paziente le sue compulsioni.

Clinical Global Impression (CGI; Leckman et al., 1988)

Il CGI è un rating clinico utilizzato per quantificare la gravità della malattia al momento della consultazione, ma anche il miglioramento globale del paziente rispetto all'inizio del trattamento, e l'indice di efficacia del trattamento. Rappresenta quindi uno strumento utile nel follow-up dei pazienti in trattamento, in particolare farmacologico. Si compone quindi di tre parti, di cui la prima riguarda appunto la gravità della malattia a cui si può assegnare un punteggio da 0 a 7 (0=non è stato valutato; 1=normale;

2=solo marginalmente malato; 3=lievemente malato; 4=moderatamente ammalato; 5=notevolmente ammalato; 6=gravemente ammalato; 7=è tra i pazienti più gravi). Anche nella scala “Miglioramento globale” viene proposto il medesimo punteggiaggio, in modo da poter fare un confronto tra la prima osservazione e i successivi follow-up. Infine l’indice di efficacia del trattamento è valutato sia tenendo conto degli effetti collaterali del farmaco quanto il suo effetto terapeutico, assegnando un punteggiaggio compreso tra 1 e 16.

Global Assessment Scala for Adults (GAS; Endicott et al., 1976) e Children’s Global Assessment Scala (C-GAS; Shaffer et al., 1983)

La GAS è una scala numerica (da 1 a 100), suddivisa in 10 intervalli uguali, utilizzata quale rating clinico per valutare il funzionamento generale dei pazienti.

La versione per bambini ed adolescenti, la C-GAS, è stata realizzata successivamente con la medesima struttura e funzione (vedi Figura 3.1).

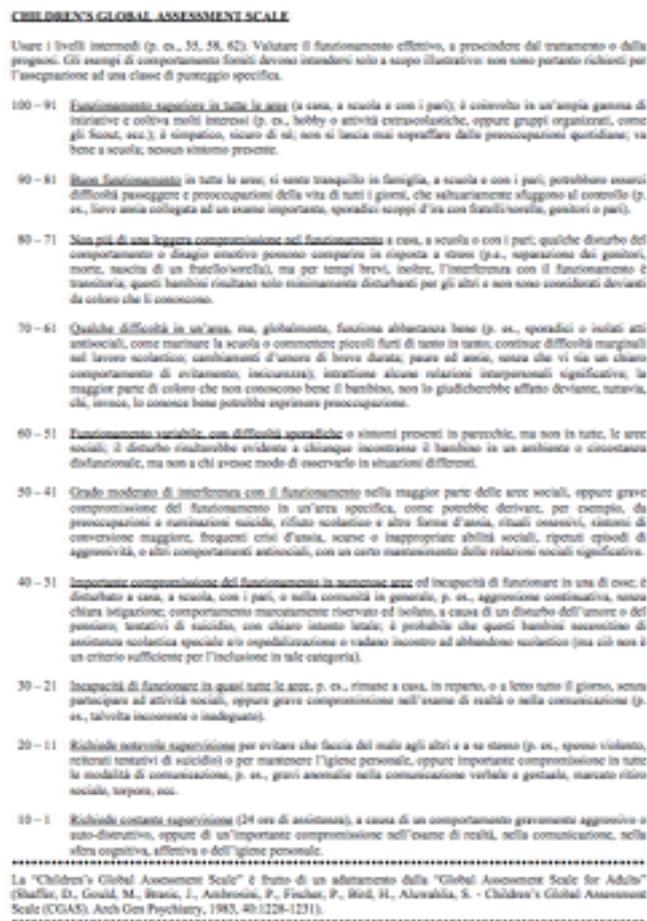


Figura 3.1 - Children’s Global Assessment Scale.

Gilles de la Tourette - Quality of Life Scale (Cavanna et al., 2008) e Children and Adolescent - Gilles de la Tourette - Quality of Life Scale (Cavanna et al., 2013a)

La Gilles del la Tourette - Quality of Life Scale (GTS-QoL) è un questionario autosomministrato costituito da 27 items, che valuta la HR-QoL attraverso 4 domini:

- psicologico (GTS-QoL Psychological Scale): comprende domande su umore depresso, difficoltà nel mantenere il controllo, solitudine/isolamento, scarsa autostima, frustrazione, mancanza di supporto sociale, ansia, difficoltà a stringere amicizie, umore/temperamento instabili, irrequietezza
- fisico (GTS-QoL Physical-ADL Scale): comprendente domande su gesti imbarazzanti, difficoltà nelle attività quotidiane, imprecazioni involontarie, dolore o lesioni, difficoltà nel controllare il movimento, tic fonatori, difficoltà a prendere parte alle attività sociali
- relativo all'ossessività (GTS-QoL Obsessive Scale): comprende domande relative alla tendenza a ripetere parole, ad imitare le persone, convinzione di avere problemi di salute, pensieri spiacevoli, tendenza a ripetere azioni
- cognitivo (GTS-QoL Cognitive Scale): comprende domande su problemi di memoria, difficoltà di concentrazione, tendenza a perdere cose importanti, difficoltà a portare a termine i compiti

Per ognuno dei 27 item è possibile dare un punteggio compreso tra 0 e 4.

Infine, vi è una scala che misura il funzionamento globale (GTS-QoL VAS), che prevede un punteggio compreso tra 0 e 100.

L'adattamento italiano all'età evolutiva si compone di due forme: un'intervista proposta dal clinico a bambini di età compresa tra i 6 e i 12, ed un questionario autosomministrato per i ragazzi tra i 13 ed i 18 anni.

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS; Zigmond & Snaith, 1983)

Questionario utilizzato per determinare i livelli di ansia e depressione sperimentati dai pazienti. E' costituito da 14 items, di cui 7 correlati

all'ansia e 7 alla depressione. Ciascun item può ottenere un punteggio da 0 a 3, per cui il range per ciascuna scala è compreso tra 0 e 21.

Multidimensional Anxiety Scala for Children (MASC; March et al., 1997)

E' una scala di autovalutazione che consente la quantificazione dei sintomi ansiosi nei giovani. E' costituita da 39 items che esplorano i sintomi dell'ansia, nel loro intero spettro. Si compone di quattro scale: sintomi fisici (tensione-instabilità motoria), ansia sociale (umiliazione/rifiuto, timore di prestazioni pubbliche), evitamento del danno (perfezionismo e gestione dell'ansia) ed ansia di separazione. La struttura della MASC, che dovrebbe riflettere la struttura che presentano in vivo i sintomi d'ansia nei bambini, rimane invariata per qualsiasi età e per entrambi i sessi. Il punteggio per ogni item va da 0 a 3, con un punteggio complessivo tra 0 e 117.

Children's Depression Inventory (CDI; Kovacs, 1982)

Il CDI, questionario autosomministrato per la valutazione della depressione in soggetti di età compresa tra gli 8 e i 17 anni. È composto da 27 items finalizzati a quantificare un'ampia varietà di sintomi, inclusi i disturbi dell'umore, della capacità di provare piacere, delle funzioni vegetative, della stima di Sé e del comportamento sociale. A ciascun item può essere assegnato un punteggio compreso tra 0 e 2 punti; il punteggio totale può quindi variare tra 0 e 54, con una soglia patologica pari ad un punteggio superiore a 19.

3.1 Analisi statistiche

Il nostro studio si è focalizzato sull'analisi dei diversi fattori che possono influenzare la qualità della vita nei pazienti con GTS. in relazione all'età dei pazienti, con attenzione all'impatto determinato dalla terapia farmacologica. E' stata effettuata una prima analisi descrittiva delle variabili ed una successiva comparazione tra i diversi gruppi. In particolare, i risultati ottenuti sono stati comparati tra pazienti con e senza terapia farmacologica. Inoltre, abbiamo suddiviso il campione in due gruppi (<18 anni e >18 anni), e gli stessi confronti sono stati effettuati sia tra i due gruppi (giovani pazienti vs pazienti adulti) che all'interno di ciascun gruppo.

Le analisi statistiche dei dati sono state eseguite utilizzando il software SPSS 17.0 per Macintosh. Per le variabili categoriche e normali è stato utilizzato il Test Chi-Quadrato corretto con il Test esatto di Fischer se $n < 5$.

Per le variabili continue distribuite normalmente sono stati utilizzati test parametrici (T-test) per campioni indipendenti o test non parametrici (Test U di Mann-Whitney) per variabili continue non normali.

Confronti univariati (correlazioni di Pearson) tra i punteggi medi ottenuti alle diverse scale (YGTSS, TS-DCI, GTS-QoL) sono stati effettuati per valutare le differenze tra i gruppi.

Analisi di regressione multipla standard hanno permesso, invece, di esplorare il contributo che una serie di variabili, possono avere sulla GTS-QoL.

Di tutti i risultati, soltanto quelli con $p < .050$ sono da considerarsi statisticamente significativi.

Nello specifico sono stati eseguiti i seguenti confronti:

- Analisi delle caratteristiche demografiche dei gruppi in esame (pazienti < 18 anni versus pazienti > 18 anni)
- Confronto tra i punteggi medi ottenuti alle scale TS-DCI, YGTSS e GTS-QoL dai gruppi in esame (<18 anni versus > 18 anni)
- Correlazioni univariate tra i punteggi medi ottenuti alle scale YGTSS e TS-DCI e le differenti sottoscale della GTS-QoL sia all'interno dell'intero

campione che nei diversi gruppi (pazienti < 18 anni; pazienti > 18 anni; pazienti in farmacoterapia; pazienti senza farmacoterapia)

- Correlazioni multivariate tra alcune variabili demografiche quali età, presenza di co-morbidità (OCS, ADHD, Disturbi d'ansia, Disturbi dell'apprendimento, Altri disturbi neuropsichiatrici, Disturbo del sonno), la severità dei tic e l'eventuale farmacoterapia, all'interno dell'intero campione e dei gruppi di pazienti individuati (<18 anni, >18 anni, pazienti in farmacoterapia e pazienti senza farmacoterapia)
- Confronto dei punteggi medi ottenuti dai pazienti con e senza terapia farmacologica alle scale della GTS-QoL, con analisi di eventuali differenze circa l'impatto sulla HR-QoL determinato dalle differenti molecole utilizzate mediante analisi di regressione

Risultati

4.1 Caratteristiche demografiche del campione

Il campione di pazienti reclutati per lo studio è costituito da 112 pazienti con GTS, di età compresa tra i 7 ed i 64 anni (94 maschi; età media $23,8 \pm 12,7$). Di questi 56 pazienti hanno un'età inferiore ai 18 anni (47 maschi; età media $14,8 \pm 3,2$), mentre i restanti pazienti sono adulti (47 maschi; età media $32,8 \pm 12,2$). Le caratteristiche cliniche e demografiche del campione sono descritte nella Tabella 4.1.

Tabella 4.1 - Distribuzione delle caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti con GTS.

Caratteristiche	Campione generale (n=112)	Pazienti GTS < 18 anni (n=56)	Pazienti GTS > 18 anni (n=56)	p
Sesso maschile, n. (%)	94 (83.9%)	47 (83.9%)	47 (83.9%)	1.000
Età (anni), media (SD)	23.8 (12.7)	14.8 (3.2)	32.8 (12.2)	.000
Età esordio GTS (anni), media (DS)	8.3 (5.7)	6.6 (2.8)	9.9 (7.3)	.003
Storia di problemi peri-natali, n (%)	16 (14.3%)	7 (12.5%)	9 (16.1%)	.185
Storia di problemi di sviluppo, n (%)	11 (9.8%)	7 (12.5%)	4 (7.1%)	.158
Presenza di OCD, n (%)	26 (23.2%)	15 (26.8%)	11 (19.6%)	.216
Presenza di OCS, n (%)	40 (35.7%)	15 (26.8%)	25 (44.6%)	.162
Presenza di ADHD, n (%)	28 (25.0%)	14 (25.0%)	14 (25.0%)	.773
Presenza di disturbi dell'umore, n (%)	20 (17.9%)	3 (5.4%)	17 (30.4%)	.003
Presenza di altri disturbi neuropsichiatrici, n (%)	17 (15.2%)	8 (14.3%)	9 (16.1%)	.859
Presenza di disturbi d'ansia, n (%)	9 (8.0%)	4 (7.1%)	5 (8.9%)	.967
Presenza di disturbi dell'apprendimento, n (%)	8 (7.1%)	6 (10.7%)	2 (3.6%)	.082
Presenza di disturbi dello spettro autistico, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Presenza di disturbi del sonno, n (%)	33 (29.5%)	12 (21.4%)	21 (37.5%)	.060
Familiarità positiva per disturbi a tipo tic, n (%)	50 (44.6%)	24 (42.9%)	26 (46.4%)	.074
Farmacoterapia per i tic, n (%)	44 (39.3%)	22 (39.3%)	22 (39.3%)	1.000
Precedenti trattamenti farmacologici, n (%)	38 (33.9%)	14 (25.0%)	24 (42.9%)	.027

Tabella 4.1 (continua)- Distribuzione delle caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti con GTS.

Caratteristiche	Campione generale (n=112)	Pazienti GTS < 18 anni (n=56)	Pazienti GTS > 18 anni (n=56)	p
TS-DCI, media (DS)	65.6 (18.9)	63.9 (17.4)	67.3 (20.4)	.346
YGTSS Total Scale, media (DS)	55.1 (16.2)	53.7 (17.5)	56.5 (14.7)	.347
YGTSS Impairment Scale, media (DS)	27.01 (10.14)	27.05 (10.99)	26.96 (9.33)	.963
YGTSS Total Tic Severity Scale, media (DS)	28.13 (8.46)	26.61 (8.69)	29.64 (8.02)	.057
YGTSS Number Motor Tic Scale, media (DS)	3.55 (1.05)	3.26 (1.08)	3.82 (0.96)	.005
YGTSS Frequency Motor Tic Scale, media (DS)	3.79 (1.00)	3.52 (1.11)	4.05 (0.80)	.005
YGTSS Intensity Motor Tic Scale, media (DS)	3.42 (0.95)	3.17 (1.00)	3.66 (0.84)	.006
YGTSS Complexity Motor Tic Scale, media (DS)	2.88 (1.36)	2.85 (1.41)	2.91 (1.33)	.822
YGTSS Interference Motor Tic Scale, media (DS)	2.40 (1.09)	2.22 (1.04)	2.57 (1.12)	.094
YGTSS Total Motor Tic Scale, media (DS)	16.01 (4.25)	15.11 (4.54)	16.91 (3.76)	.024
YGTSS Number Vocal Tic Scale, media (DS)	2.29 (1.06)	2.07 (1.10)	2.50 (0.99)	.035
YGTSS Frequency Vocal Tic Scale, media (DS)	2.87 (1.45)	2.59 (1.42)	3.14 (1.43)	.046
YGTSS Intensity Vocal Tic Scale, media (DS)	2.54 (1.13)	2.43 (1.22)	2.64 (1.03)	.317
YGTSS Complexity Vocal Tic Scale, media (DS)	2.30 (1.80)	2.22 (1.80)	2.38 (1.81)	.658
YGTSS Interference Vocal Tic Scale, media (DS)	1.97 (1.16)	1.87 (1.06)	2.07 (1.25)	.366
YGTSS Total Vocal Tic Scale, media (DS)	12.01 (5,17)	11.46 (5.19)	12.55 (5.14)	.267
GTS-QoL VAS, media (DS)	65.6 (22.6)	70.1 (22.1)	61.1 (22.5)	.035
GTS-QoL Psychological, media (DS)	15.4 (9.9)	16.0 (9.5)	14.8 (10.3)	.512
GTS-QoL Physical-ADL , media (DS)	10.1 (7.0)	9.8 (6.9)	10.5 (7.3)	.567
GTS-QoL Obsessive, media (DS)	8.8 (5.7)	8.1 (5.4)	9.4 (5.9)	.239
GTS-QoL Cognitive, media (DS)	5.1 (5.2)	4.6 (5.3)	5.6 (5.0)	.300

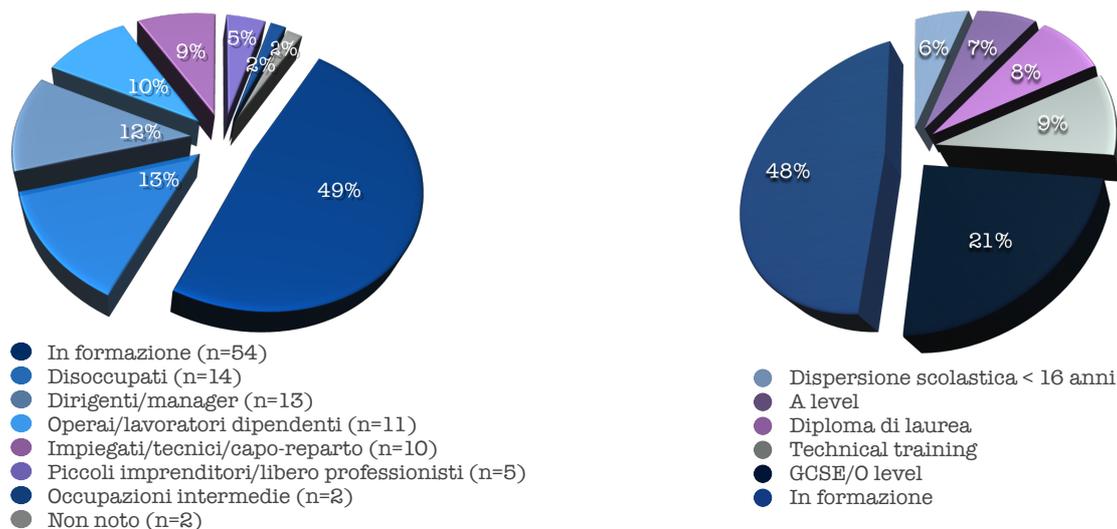
Legenda: OCD, Disturbo ossessivo-compulsivo; OCS, sintomi ossessivo-compulsivi; ADHD, Disturbo da deficit d'attenzione/iperattività; DA, Disturbo degli apprendimenti; TS-DCI, Tourette Syndrome Diagnostic Confidence Index; YGTSS, Yale Global Tic Severity Scale; GTS-QoL, Gilles de la Tourette Quality of Life Scale.

I pazienti adulti sono stati interamente reclutati presso il Department of Neuropsychiatry of Solihull Mental Health NSH Foundation (Birmingham), mentre i pazienti < 18 anni sono stati reclutati anche nei centri italiani. Quasi tutti i pazienti hanno origine europea (il 95,8% tra i soggetti adulti e il 94,4% tra i bambini/ragazzi). Per quanto riguarda l'estrazione socio-culturale del campione si rimanda al Grafico 4.1.

I pazienti presentano un disturbo di entità moderata, infatti, il punteggio totale medio ottenuto alla YGTSS è pari a 55,1±16,2 (range: 0-100), con un punteggio medio alla YGTSS Impairment Scale di 27,01±10,14 (range: 0-50) e alla YGTSS Severity Scale di 28,13±8,46 (range: 0-50). Tuttavia, i pazienti adulti (>18 anni) presentano una maggior gravità dei tic motori in termini di numero (p=.005), frequenza (p=.005) ed intensità (p=.006), rispetto ai pazienti <18 anni. Per quanto, invece, riguarda i tic fonatori, questi

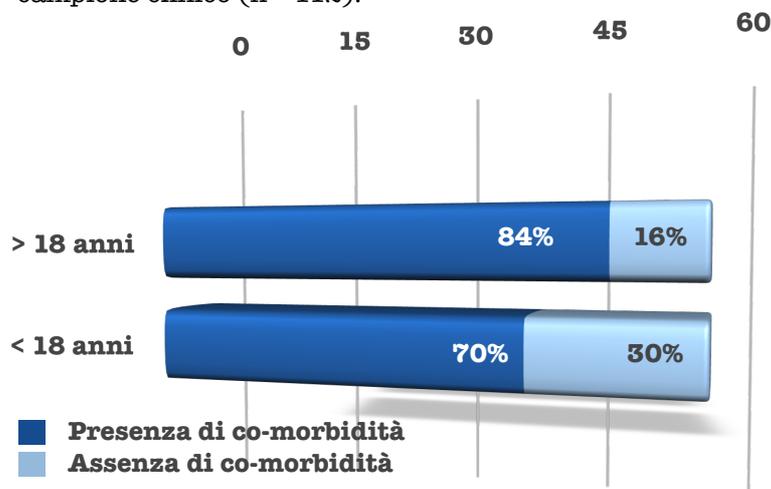
differiscono soltanto per numero ($p=.035$) e frequenza ($p=.046$). L'88,4% dei pazienti riconosce che i tic causano loro stress e il 75% riconosce di avere una frequenza dei tic >1 tic/min, come è possibile estrapolare dall'intervista TS-DCI. Cinquantadue pazienti (46,4%) presentano tic fonatori complessi contro il 74,1% ($n=83$) di pazienti che lamenta tic motori complessi.

Grafico 4.1 - Livello di estrazione socio-culturale del campione clinico ($n = 112$; $p = .000$).



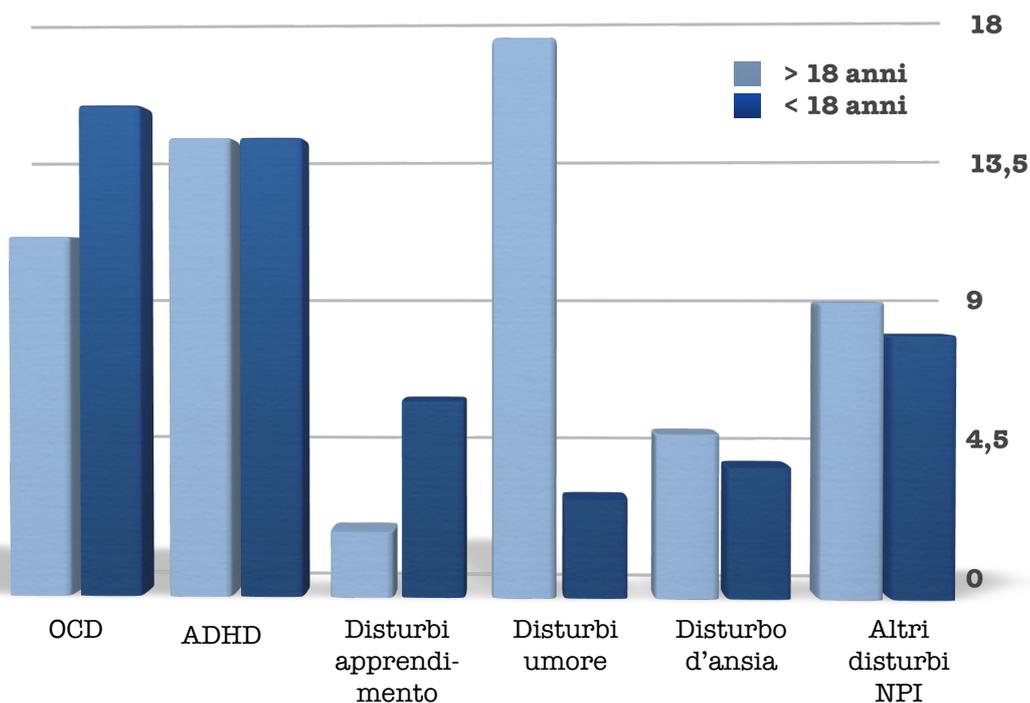
Il 76,8% dei pazienti ($n=86$) presenta almeno un disturbo in associazione ai tic (vedi Grafico 4.2). Tra questi nessun paziente presenta un Disturbo pervasivo dello sviluppo, come previsto dai criteri di esclusione.

Grafico 4.2 - Frequenza co-morbidità all'interno del campione clinico ($n = 112$).



Le principali co-morbidità, sono rappresentate da ADHD, OCD, Disturbi dell'umore, Disturbo d'ansia e Disturbi degli apprendimenti scolastici (vedi Grafico 4.3). I Disturbi dell'umore interessano maggiormente i pazienti adulti ($p=.003$).

Grafico 4.3 - Distribuzione delle co-morbidità all'interno del campione clinico (n = 112)



Nonostante l'OCD sia presente solo nel 23,2% dei pazienti, 38 soggetti (35,7%) presentano sintomi ossessivo-compulsivi (OCS; vedi Grafico 4.4).

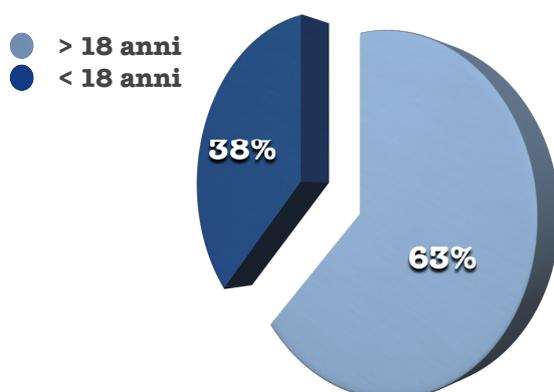


Grafico 4.4 - OCS e tic nei pazienti giovani ed adulti con GTS (n = 40/112).

Altri disturbi presenti in associazione al quadro di GTS sono rappresentati da cefalea/emicrania (n=6/112; 5,36%), Disturbo oppositivo provocatorio

(n=1/112; 0,89%), Disturbi del comportamento alimentare (n=1/112; 0,89%). Tre su 56 pazienti adulti (5,35%) riferiscono una storia di abuso di alcol/sostanze. Un solo paziente presenta storia personale di depressione post-partum, un paziente ha una storia clinica positiva per un ritardo nello sviluppo sessuale, ed un altro di pregressa epilessia nell'infanzia.

Il Grafico 4.5, invece, raffigura la distribuzione all'interno del campione clinico dei sintomi tic-like.

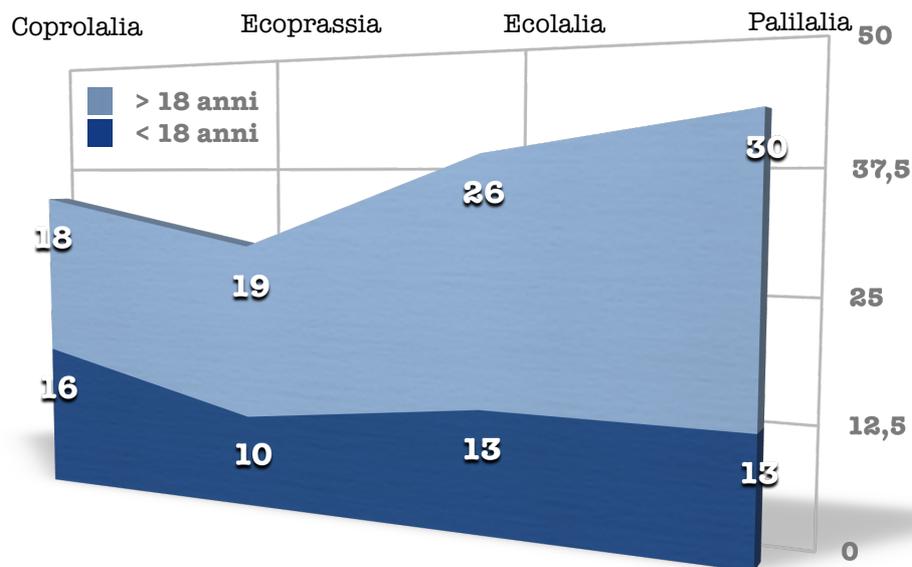
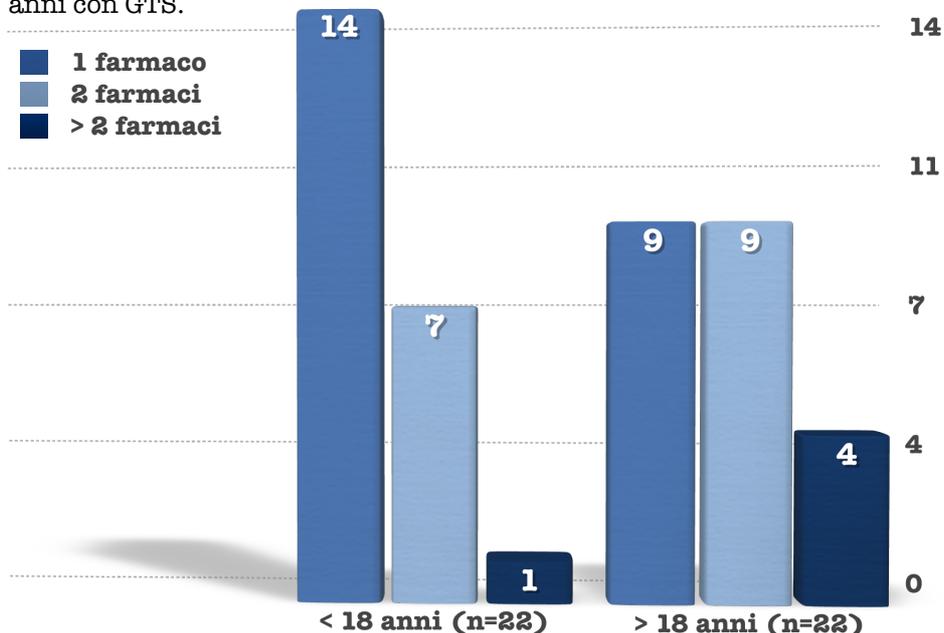


Grafico 4.5 - Distribuzione sintomi tic-like nel campione clinico (n=112).

Il 39,3% (n = 44) di questi pazienti è in terapia farmacologica (vedi Grafico 4.6, 4.7 e 4.8).

Grafico 4.6 - Farmacoterapia nei pazienti < 18 anni e nei pazienti > 18 anni con GTS.



Di questi il 33,9% aveva in precedenza già ricevuto un trattamento farmacologico.

Grafico 4.7 - Principali classi farmacologiche utilizzate dal campione clinico in esame (n=112).

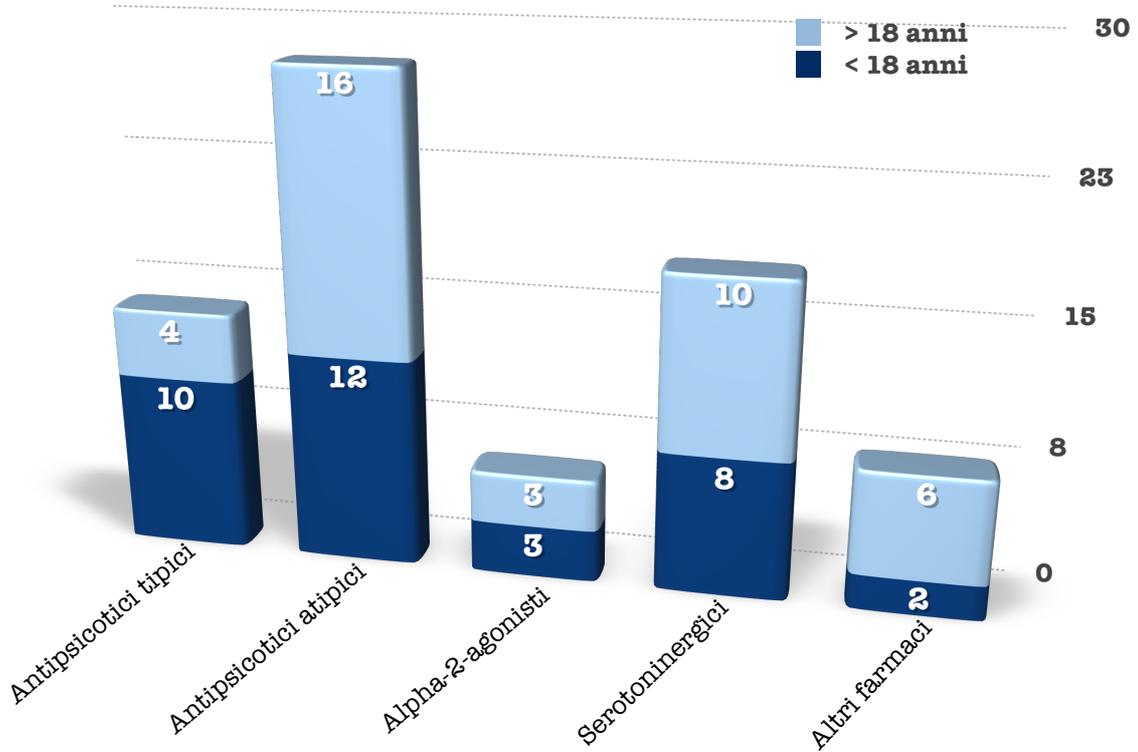
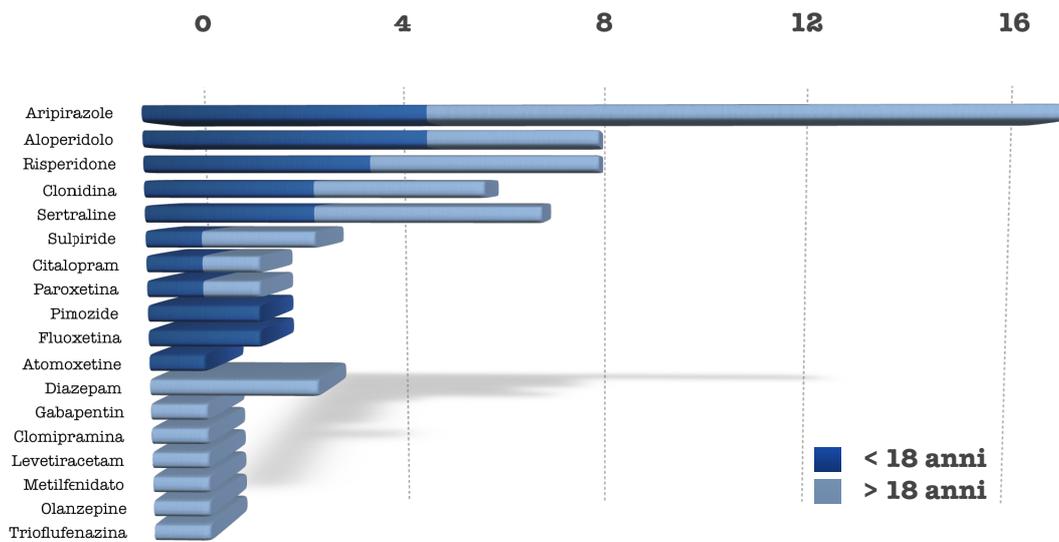


Grafico 4.8 - Confronto dei farmaci utilizzati tra i giovani pazienti ed i pazienti adulti



4.2 Analisi univariate e multivariate

I pazienti adulti del nostro campione mostrano punteggi medi alla scala GTS-QoL VAS significativamente inferiori rispetto ai giovani pazienti, come mostra la Tabella 4.1 ($p=.035$), ad indicare una qualità di vita peggiore rispetto a questi ultimi.

Abbiamo, quindi, effettuato ulteriori analisi per capire quali fattori potessero maggiormente influire sulla QoL di questi pazienti, considerando non soltanto la gravità della malattia e la presenza di eventuali co-morbidità, ma soprattutto la presenza o meno di un trattamento farmacologico in atto.

Dalle analisi multivariate condotte sull'intero campione, tra i gruppi (<18 anni vs >18 anni) e all'interno degli stessi gruppi, la presenza del trattamento farmacologico non emerge quale fattore influenzante la percezione della HR-QoL di questi pazienti (vedi Tabella 4.2).

Tabella 4.2 - Statistiche descrittive sulla qualità di vita e sui rispettivi punteggi medi alla

	Intero campione (n=118)				Pazienti <18 anni (n=66)				Pazienti > 18 anni (n=56)			
	Media	DS	Coefficiente beta	p	Media	DS	Coefficiente beta	p	Media	DS	Coefficiente beta	p
GTS-QoL VAS	60,7	22,8	,278	,067	60,4	21,7	-,068	,667	60,1	22,8	,278	,067
GTS-QoL Psychological	14,6	10,2	-,230	,126	17,5	9,4	-,207	,201	14,6	10,2	-,230	,126
GTS-QoL Physical-ADL	10,4	7,4	-,290	,079	10,6	6,8	-,028	,869	10,4	7,4	-,290	,079
GTS-QoL Obsessive	9,4	8,9	-,229	,166	8,9	8,5	,128	,428	9,4	8,9	-,229	,166
GTS-QoL Cognitive	8,8	8,1	-,142	,398	8,5	8,7	,090	,689	8,7	8,1	-,142	,398

Tuttavia, come atteso, andando a confrontare i punteggi medi ottenuti alle differenti scale del GTS-QoL con quelli della YGTSS e del TS-DCI, viene evidenziata una correlazione significativa tra la HR-QoL e gravità della sintomatologia ticcosa (vedi Tabella 4.3).

Per un'analisi più approfondita sono state effettuate analisi di correlazione all'interno del campione tra pazienti in terapia farmacologica e pazienti senza terapia farmacologica relativamente alla HR-QoL (vedi Tabella 4.4).

Tabella 4.3 - Correlazioni tra i punteggi medi ottenuti alle scale GTS-QOL, YGTSS e TS-DCI (Pearson correlations).

Campione clinico Insieme	YGTSS Motor Tic Number	YGTSS Motor Tic Frequency	YGTSS Motor Tic Intensity	YGTSS Motor Tic Complexity	YGTSS Motor Tic Interference	YGTSS Motor Tic Total	YGTSS Vocal Tic Number	YGTSS Vocal Tic Frequency	YGTSS Vocal Tic Intensity	YGTSS Vocal Tic Complexity	YGTSS Vocal Tic Interference	YGTSS Vocal Tic Total	YGTSS Total Severity	YGTSS Impairment Total	TS-DCI total
GTS-QOL Scale															
GTS-QOL VAS	-.079	.077	-.081	.034	-.007	.016	-.180	-.049	-.146	-.071	-.149	-.136	-.006	*.187	-.003
GTS-QOL Psychological	*.314	.138	*.318	*.378	*.331	*.317	*.378	*.376	*.314	*.316	*.367	*.453	*.482	*.366	*.321
GTS-QOL Physical-ADL	.141	-.092	.074	.066	.126	.046	*.308	.033	.106	.164	*.224	.171	.176	*.254	.107
GTS-QOL Obsessive	*.348	-.052	.149	.126	*.200	.171	*.346	.087	*.208	*.199	*.262	*.271	*.270	*.323	.146
GTS-QOL Cognitive	.172	-.053	.130	.120	.152	.118	*.221	.020	.114	.162	.133	.160	.151	*.226	.153
< 18 anni															
YGTSS Motor Tic Number	-.006	.164	-.014	.041	-.031	0,77	-.100	-.044	-.163	-.114	-.224	-.137	-.044	-.063	-.019
YGTSS Motor Tic Frequency	*.460	.120	.243	*.321	*.367	*.367	*.466	*.311	*.276	*.379	*.383	*.438	*.488	*.267	*.394
YGTSS Motor Tic Intensity	.069	-.217	.003	.046	.064	-.046	.240	.009	.109	.218	.211	.194	.090	.102	.140
YGTSS Motor Tic Complexity	*.274	-.106	.154	.226	*.287	.196	*.293	.122	.218	.267	*.313	*.294	*.274	*.277	.222
YGTSS Motor Tic Interference	.145	-.233	.132	.165	.158	.069	.127	-.067	.063	.106	.072	.112	.101	.169	.178
YGTSS Motor Tic Total															
YGTSS Vocal Tic Number															
YGTSS Vocal Tic Frequency															
YGTSS Vocal Tic Intensity															
YGTSS Vocal Tic Complexity															
YGTSS Vocal Tic Interference															
YGTSS Vocal Tic Total															
YGTSS Total Severity															
YGTSS Impairment Total															
TS-DCI total															
> 18 anni															
YGTSS Motor Tic Number	-.067	.102	.086	.036	.075	.046	-.196	.020	-.075	-.014	-.060	-.092	-.079	*.366	.041
YGTSS Motor Tic Frequency	.228	.220	.247	.229	*.296	*.315	*.286	*.279	*.273	*.296	*.391	*.450	*.488	*.357	*.316
YGTSS Motor Tic Intensity	.171	.031	.123	.066	.162	.131	*.288	.033	.167	.111	.230	.218	.249	*.272	.133
YGTSS Motor Tic Complexity	.161	-.067	.066	.064	.101	.106	*.272	.019	.162	.131	.211	.233	.239	*.406	.074
YGTSS Motor Tic Interference	.157	.050	.079	.086	.120	.140	*.296	.068	.188	.123	.176	.212	.243	*.438	.118
YGTSS Motor Tic Total															
YGTSS Vocal Tic Number															
YGTSS Vocal Tic Frequency															
YGTSS Vocal Tic Intensity															
YGTSS Vocal Tic Complexity															
YGTSS Vocal Tic Interference															
YGTSS Vocal Tic Total															
YGTSS Total Severity															
YGTSS Impairment Total															
TS-DCI total															

Legenda: GTS-QoL, Gilles de la Tourette Quality of Life scale; YGTSS, Yale Global Tic Severity Scale; TS-DCI, Tourette Syndrome Diagnostic Confidence Index; * p<0,050; ** p<0,010; *** p<0,001.

Tabella 4.4 - Confronto tra pazienti GTS in terapia farmacologica e pazienti non in terapia farmacologica.

Scale GTS-QoL	Pazienti GTS con farmacoterapia (n=44)	Pazienti GTS senza farmacoterapia (n=68)	p
GTS-QoL VAS, media (DS)	63.64 (20.5)	74.48 (22.3)	.074
GTS-QoL Psychological, media (DS)	17.09 (9.4)	15.32 (9.8)	.503
GTS-QoL Physical-ADL, media (DS)	11.82 (7.1)	8.44 (6.5)	.072
GTS-QoL Obsessive, media (DS)	10.45 (4.9)	6.65 (5.2)	.009
GTS-QoL Cognitive, media (DS)	6.05 (6.9)	3.71 (3.8)	.158

Da queste analisi si può osservare come i pazienti in terapia farmacologica ottengano punteggi medi più alti alla scala GTS-QoL Obsessive rispetto ai pazienti non in terapia farmacologica, mentre nelle altre scale non emergono differenze statisticamente significative. In particolare, andando ad analizzare i risultati ottenuti all'interno dei singoli gruppi, si osserva come nel gruppo dei pazienti in età evolutiva (<18 anni), i pazienti in terapia farmacologica mostrano punteggi più alti alla scala GTS-QoL Obsessive rispetto ai pari non in trattamento (10,45±4,9 vs 6,65±5,2; p=.009). Nei pazienti adulti, invece, non emerge alcuna correlazione tra la presenza o meno di farmacoterapia ed i punteggi medi ottenuti dai soggetti alle diverse scale della GTS-QoL. La Tabella 4.5 riassume i punteggi medi ottenuti dai pazienti <18 anni alle diverse scale della GTS-QoL in relazione ai farmaci assunti.

Tabella 4.5 - Punteggi medi ottenuti dai giovani pazienti (<18 anni) alle diverse scale della GTS-QoL in relazione alle diverse classi farmacologiche utilizzate.

	Endorsement	N	GTS-QoL VAS		GTS-QoL Psychological		GTS-QoL Physical-ADL		GTS-QoL Obsessive		GTS-QoL Cognitive	
			Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Antipsicotici tipici	No	46	70,40	22,9	16,04	9,7	9,43	6,6	7,67	5,4	4,37	5,3
	SI	10	69,0	18,8	18,9	9,3	11,30	7,3	9,4	5,7	5,8	5,5
Antipsicotici atipici	No	44	72,63	20,2	18,60	9,4	8,66	6,0	7,14	4,4	3,69	3,8
	SI	12	61,25	25,8	17,92	10,2	13,63	6,4	11,83*	6,7	7,33	6,6
Serotoninergici	No	46	72,72	21,2	16,46	9,9	9,19	6,2	7,81	5,3	4,08	4,0
	SI	8	66,0	22,0	13,38	6,4	13,28	9,9	10,13	6,7	7,88	9,9
Alfa-2 agonisti	No	53	70,54	22,6	18,72	9,7	9,66	7,0	7,96	5,5	4,61	5,4
	SI	3	65,33*	18,3	21,33	4,7	11,33	3,5	11,33	3,2	6,67	2,1

Legenda: DS, standard deviation; GTS-QoL, QoL de la Tourette Quality of Life Scale. * p<0,000.

Inoltre, la Tabella 4.6 mostra i coefficienti beta standardizzati relativi alle correlazioni tra pazienti con e senza terapia farmacologica, sia sull'intero campione che sul gruppo dei pazienti adulti (>18 anni). Nel gruppo di pazienti <18 anni, infatti, non sono emersi risultati significativi.

All'interno del nostro campione clinico si osserva come i pazienti che non sono in terapia farmacologica hanno punteggi medi più bassi alla YGTSS Impairment Scale (M=25,45; ds=10,1) rispetto ai pazienti in farmacoterapia (M=28,84; ds=8,5), con una correlazione negativa tra i punteggi medi ottenuti alla YGTSS Impairment Scale e quelli ottenuti alla GTS-QoL VAS, a differenza delle altre scale del questionario GTS-QoL che invece correlano positivamente. Inoltre, sempre nel gruppo di pazienti senza farmacoterapia, si osservano punteggi medi più alti alla YGTSS Total Vocal Scale (M=12,20; ds=5,2) rispetto ai pazienti in trattamento farmacologico (M=11,42; ds=4,9), che si correlano positivamente con punteggi medi più alti alla scala GTS-QoL Psychological (pazienti senza farmacoterapia: M=16,93, ds=10,1; pazienti in farmacoterapia: M=14,56, ds=9,5), mentre punteggi medi più elevati alla YGTSS Total Motor Scale (pazienti senza farmacoterapia: M=15,96, ds=4,1; pazienti in farmacoterapia: M=16,37, ds=4,2) si correlano positivamente con punteggi medi più elevati alla GTS-QoL VAS (pazienti senza farmacoterapia: M=64,44, ds=24,7; pazienti in farmacoterapia: M=64,84, ds=19,9).

Tabella 4.6 - Coefficienti beta standardizzati di correlazione della scala GTS-QoL in pazienti con e senza farmacoterapia (multiple linear regression).

Pazienti GTS con farmacoterapia	Età	OCS	ADHD	DA	Disturbi d'ansia	Altri disturbi NPI	Disturbi del sonno	YGTSS Total Vocal Scale	YGTSS Total Motor Scale	YGTSS Impairment
GTS-QoL Scale										
GTS-QoL VAS	-.207	.137	-.211	.216	-.062	-.034	-.043	-.242	.331	-.120
GTS-QoL Psychological	-.139	.044	.076	-.268	-.030	.067	.196	.257	.242	.230
GTS-QoL Physical ADL	.061	.143	.314	-.281	.124	.267	-.009	.203	-.100	.164
GTS-QoL Obsessive	.024	.040	.064	-.227	.057	.126	.270	.331	-.072	.210
GTS-QoL Cognitive	-.046	.016	.275	-.131	.166	-.075	-.018	.019	-.001	.214
Pazienti GTS senza farmacoterapia	Età	OCS	ADHD	DA	Disturbi d'ansia	Altri disturbi NPI	Disturbi del sonno	YGTSS Total Vocal Scale	YGTSS Total Motor Scale	YGTSS Impairment
GTS-QoL Scale										
GTS-QoL VAS	***, -.442	-.002	-.106	.163	.060	.016	.019	-.166	*, .407	***, -.599
GTS-QoL Psychological	-.007	.066	.121	-.066	-.027	-.168	-.020	*, .361	-.272	*, .418
GTS-QoL Physical ADL	.264	.126	.146	.042	-.017	-.218	.023	.166	-.378	**, .474
GTS-QoL Obsessive	.202	.155	-.065	-.136	.096	-.154	.103	.124	-.251	*, .414
GTS-QoL Cognitive	.160	.169	.042	-.014	.226	-.154	.106	.153	-.269	**, .490

Tabella 4.6 (continua)- Coefficienti beta standardizzati di correlazione della scala GTS-QoL in pazienti con e senza farmacoterapia (multiple linear regression).

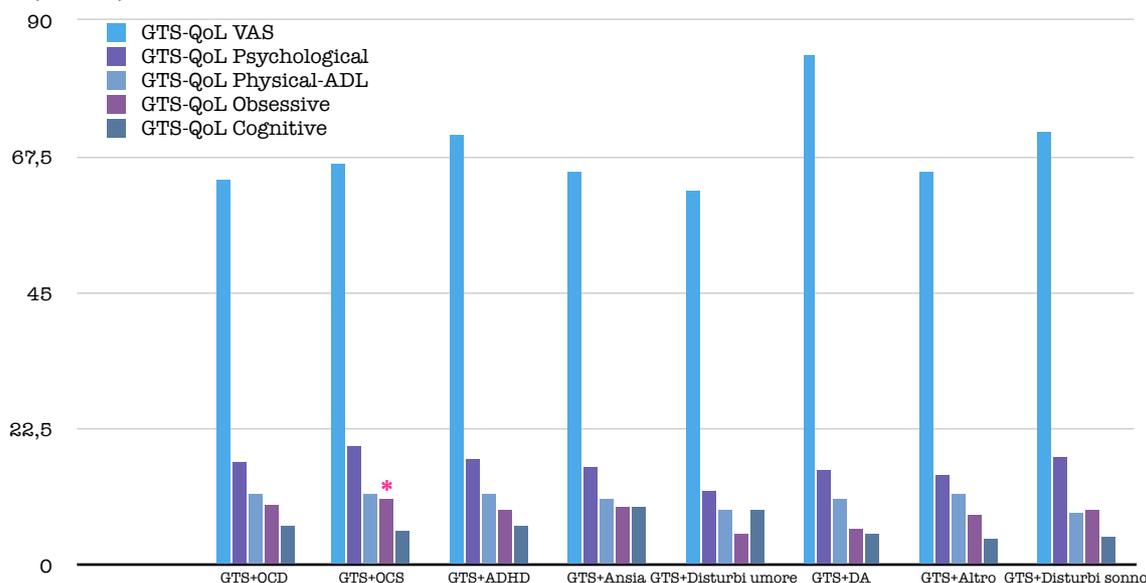
Pazienti > 18 anni con farmacoterapia	Età	OCS	ADHD	DA	Disturbi d'ansia	Altri disturbi NPI	Disturbi del sonno	YGTS Total Vocal Scale	YGTS Total Motor Scale	YGTS Impairment
GTS-QoL Scale										
GTS-QoL VAS	*,-.818	*,.490	-.277	.029	-.018	.143	-.320	-.241	-.157	-.154
GTS-QoL Psychological	.127	-.218	.279	-.069	-.141	*,.567	.532	.133	.231	.122
GTS-QoL Physical-ADL	*,.483	-.064	*,.498	-.165	-.185	*,.322	.434	.204	.172	.155
GTS-QoL Obsessive	.305	-.215	.198	-.168	-.200	*,.490	*,.586	.194	.104	.303
GTS-QoL Cognitive	.418	-.379	.040	.112	-.038	*,.328	*,.632	.029	.324	.186
Pazienti > 18 anni senza farmacoterapia	Età	OCS	ADHD	DA	Disturbi d'ansia	Altri disturbi NPI	Disturbi del sonno	YGTS Total Vocal Scale	YGTS Total Motor Scale	YGTS Impairment
GTS-QoL Scale										
GTS-QoL VAS	-.235	.104	-.205	.049	.195	.130	.112	.058	.293	**,-.429
GTS-QoL Psychological	.017	-.045	.246	.037	-.111	-.278	.019	.239	-.043	*,.439
GTS-QoL Physical-ADL	.080	-.001	.271	.207	.081	*,-.416	-.001	.071	-.217	*,.302
GTS-QoL Obsessive	.022	.049	.140	.255	.141	-.348	.180	.293	-.312	*,.428
GTS-QoL Cognitive	.035	.120	.169	.288	.070	-.325	.019	.442	-.495	*,.309

Legenda: OCS, Disturbo ossessivo-compulsivo; ADHD, Disturbo da deficit d'attenzione/iperattività; DA, Disturbi d'apprendimento; YGTS, Yale Global Tic Severity Scale; GTS-QoL, Gilles de la Tourette Quality of Life Scale; * p<0,050; ** p<0,010; *** p<0,001.

Andando ad analizzare i risultati ottenuti nel gruppo di pazienti > 18 anni, si osserva come i pazienti in farmacoterapia presentano una correlazione inversa tra età e QoL: maggiore è l'età media dei pazienti e più bassi sono i punteggi medi ottenuti alla GTS-QoL. Sembra che l'età si correli, in particolare, a punteggi medi più elevati alla scala GTS-QoL Physical-ADL. Infine, le nostre analisi evidenziano come oltre ai tic anche la presenza di disturbi neuropsichiatrici in co-morbidità sia correlata con una peggior HR-QoL percepita dai pazienti, come si può osservare nella Tabella 4.7.

Il Grafico 4.9 mostra i punteggi medi ottenuti dall'intero campo nelle diverse scale della GTS-QoL in relazione alle co-morbidità presenti.

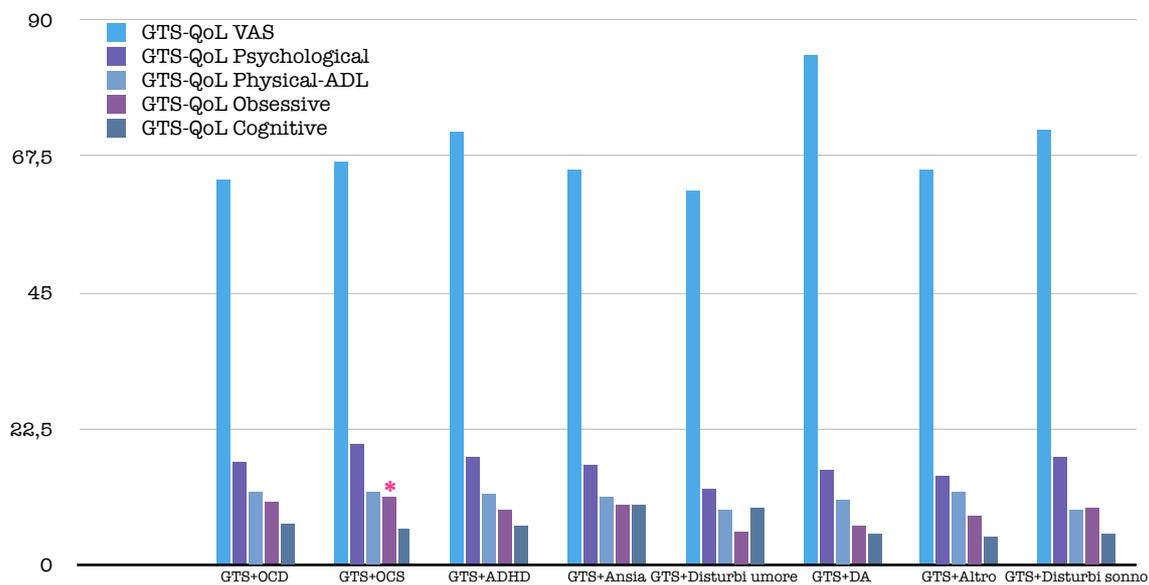
Grafico 4.9 - Punteggi medi alle scale della GTS-QoL in relazione alle co-morbidità (n=112).



Legenda: OCD, Disturbo ossessivo-compulsivo; OCS, sintomi ossessivo-compulsivi; ADHD, Disturbo da deficit d'attenzione/iperattività; DA, Disturbi d'apprendimento; YGTS, Yale Global Tic Severity Scale; GTS-QoL, Gilles de la Tourette Quality of Life Scale; * p<0,050.

Le analisi univariate età-correlate mostrano come nei giovani pazienti (<18 anni; vedi Grafico 4.10) la presenza di OCS correla con più alti punteggi alle scale GTS-QoL Obsessive ($p=.043$), mentre non vi sono correlazioni statisticamente significative tra le differenti scale del GTS-QoL e altre comorbidità (OCD, ADHD, Disturbi d'ansia, Disturbi di apprendimento, Disturbi dell'umore o Altri disturbi neuropsichiatrici).

Grafico 4.10 - Punteggi medi alle scale della GTS-QoL in relazione alle co-morbidity nei pazienti <18 anni ($n=56$).

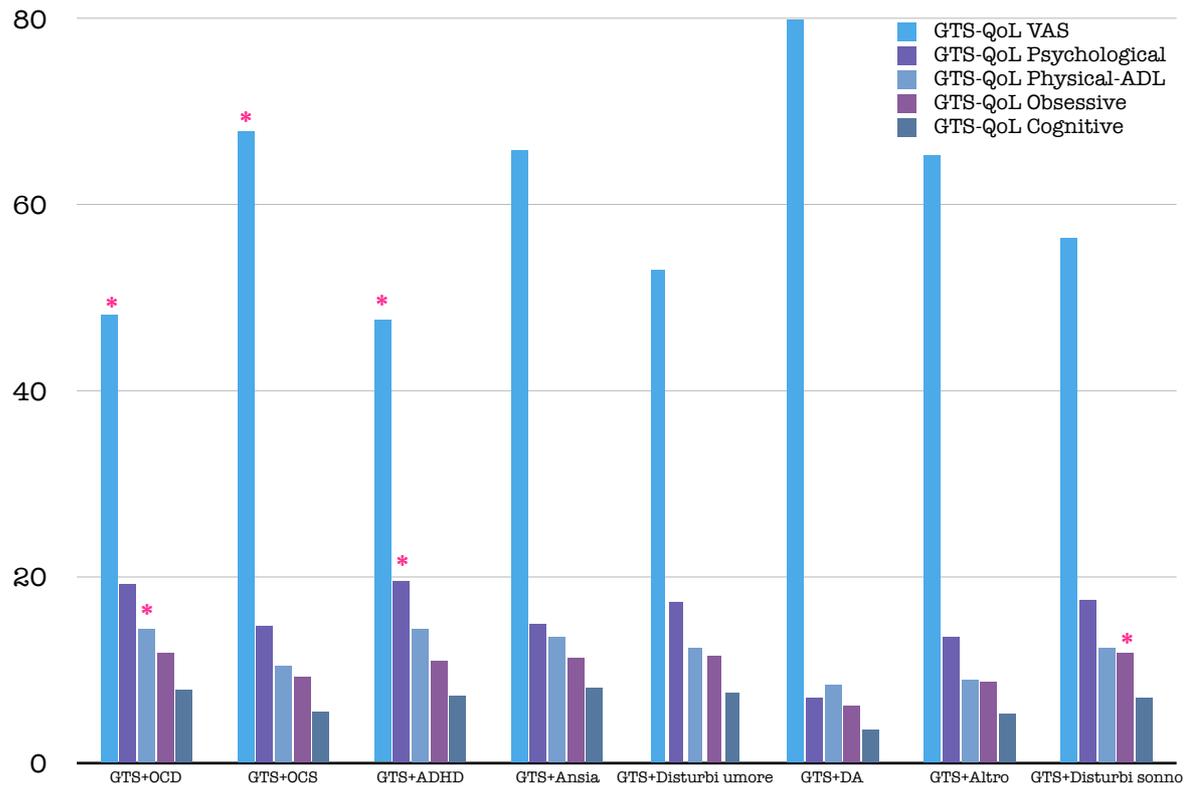


Legenda: OCD, Disturbo ossessivo-compulsivo; OCS, sintomi ossessivo-compulsivi; ADHD, Disturbo da deficit d'attenzione/iperattività; DA, Disturbi d'apprendimento; YGTSS, Yale Global Tic Severity Scale; GTS-QoL, Gilles de la Tourette Quality of Life Scale; * $p<0,050$.

Nel campione >18 anni (vedi Grafico 4.11), invece, i pazienti GTS+OCD presentano punteggi medi più bassi alla scala GTS-QoL VAS ($p=.032$), indicativi di una più bassa percezione della propria HR-QoL, a differenza dei pazienti con solo OCS, che invece mostrano addirittura punteggi più alti alla medesima scala ($p=.046$). Ancora, sempre i pazienti GTS+OCD mostrano punteggi medi più alti alla scala GTS-QoL Physical-ADL ($p=.045$). La stessa cosa osservata nei pazienti GTS+OCD è possibile osservarla anche nei pazienti GTS+ADHD, che ottengono sempre punteggi più bassi alla scala GTS-QoL VAS ($p=.043$) e più alti alle scale GTS-QoL Physical-ADL ($p=.019$),

oltre che GTS-QoL Psychological ($p=.043$). Infine, i disturbi del sonno sono caratterizzati da punteggi medi più alti alla scala GTS-QoL Obsessive ($p=.021$).

Grafico 4.11 - Punteggi medi alle scale della GTS-QoL in relazione alle co-morbidità nei pazienti >18 anni (n=56).



Legenda: OCD, Disturbo ossessivo-compulsivo; OCS, sintomi ossessivo-compulsivi; ADHD, Disturbo da deficit d'attenzione/iperattività; DA, Disturbi d'apprendimento; YGTSS, Yale Global Tic Severity Scale; GTS-QoL, Gilles de la Tourette Quality of Life Scale; * $p<0,050$.

Tabella 4.7 - Coefficienti beta standardizzati di correlazione alla scala GTS-QoL (multiple linear regression).

Campione clinico (n=112)	Età	OCS	ADHD	DA	Disturbi d'ansia	Altri disturbi NPI	Disturbi del sonno	YGTS Total Vocal Scale	YGTS Total Motor Scale	YGTS Impairment
GTS-QOL Scale										
GTS-QOL VAS	* ,285	,221	* ,296	,129	,075	,111	-,033	,037	-,02	** ,413
GTS-QOL Psychological	,045	-,019	,245	-,098	-,001	-,089	,176	,126	,196	* ,340
GTS-QOL Physical-ADL	,189	,007	* ,277	,010	,172	-,138	,135	,032	,033	* ,353
GTS-QOL Obsessive	,080	-,042	,077	-,001	,138	-,099	,281	-,049	,128	** ,383
GTS-QOL Cognitive	,115	,017	,087	,006	,153	-,084	,196	-,036	,151	* ,398
< 18 anni (n=56)										
Età		OCS	ADHD	DA	Disturbi d'ansia	Altri disturbi NPI	Disturbi del sonno	YGTS Total Vocal Scale	YGTS Total Motor Scale	YGTS Impairment
GTS-QOL VAS	-,079	-,183	-,171	,291	-,133	-,154	,055	-,330	* ,584	* ,433
GTS-QOL Psychological	,202	,097	-,048	-,049	,012	-,110	-,048	,271	,072	,280
GTS-QOL Physical-ADL	,227	,188	,249	-,089	,172	,030	-,096	,234	-,415	,393
GTS-QOL Obsessive	,234	,216	,188	-,160	,180	-,022	,052	,138	-,138	,316
GTS-QOL Cognitive	,282	,052	,281	-,022	* ,388	-,074	-,006	-,062	-,132	,318
> 18 anni (n=56)										
Età		OCS	ADHD	DA	Disturbi d'ansia	Altri disturbi NPI	Disturbi del sonno	YGTS Total Vocal Scale	YGTS Total Motor Scale	YGTS Impairment
GTS-QOL VAS	* ,285	,221	* ,296	,129	,075	,111	-,033	-,002	,037	** ,413
GTS-QOL Psychological	,045	-,019	,245	-,098	-,001	-,089	,176	,196	,126	* ,340
GTS-QOL Physical-ADL	,189	,007	* ,277	,010	,172	-,138	,135	,033	,032	* ,353
GTS-QOL Obsessive	,080	-,042	,077	-,001	,138	-,099	,281	,128	-,049	* ,383
GTS-QOL Cognitive	,115	,017	,087	,006	,153	-,084	,196	,151	-,036	* ,398

Legenda: OCS, sintomi ossessivo-compulsivi; ADHD, Disturbo da deficit d'attenzione/ipercattività; DA, Disturbi d'apprendimento; YGTS, Yale Global Tic Severity Scale; GTS-QoL, Gilles de la Tourette Quality of Life Scale; * p<0,050; ** p<0,010; *** p<0,001.

Discussione

Il nostro studio ha preso in esame quali fattori possono avere un impatto sulla HR-QoL dei pazienti con GTS, con particolare attenzione alla terapia farmacologica e all'età dei pazienti.

Negli ultimi anni, infatti, diversi studi si sono focalizzati sull'analisi della QoL di questi pazienti, evidenziando come sia i tic che i disturbi ad essi associati gravino non solo sul loro funzionamento quotidiano ma anche sulle dinamiche e le relazioni intra-famigliari (Robertson MM, 2015). In particolare, alcuni autori hanno sottolineato come più che i tic siano proprio alcune co-morbidità quali l'ADHD e l'OCD, ad avere un'influenza maggiore sulla QoL di questi pazienti, comportando un maggior ricorso al trattamento farmacologico (Rizzo & Gulisano, 2013; Neri & Cardona, 2013). Pertanto, l'individuazione precoce delle eventuali co-morbidità che complicano il quadro clinico dei pazienti con GTS, permette di introdurre strategie di intervento efficaci al fine di promuovere e favorire una buona QoL (Ganos & Martino, 2015).

Dall'altro lato, la possibilità di approfondire le conoscenze relative alla HR-QoL di questi pazienti, in particolare cercando di comprendere quale sia l'impatto che il trattamento farmacologico può avere su di essa, rappresenta un elemento di fondamentale importanza per la valutazione dell'outcome a medio-lungo termine di questi pazienti e per la scelta dell'intervento da utilizzare nei singoli soggetti.

Tuttavia, ad oggi nessuno studio sull'outcome del trattamento farmacologico nella GTS ha preso in considerazione la HR-QoL di questi pazienti, a differenza di studi condotti su altre tipologie di intervento. Ad esempio McGuire e colleghi (2015) hanno recentemente condotto un'indagine sull'impatto che un intervento di modulazione cognitivo-comportamentale ("Living with Tics", LWT) può avere sulla HR-QoL. Lo studio, condotto su di un campione di giovani pazienti (7-17 anni) con GTS, mostra come i soggetti che ricevono un trattamento di tipo LWT presentano un significativo

miglioramento nella QoL, rispetto ai pazienti che invece non ricevono alcun trattamento. Un altro studio, valuta invece l'outcome a lungo termine dei pazienti con GTS trattati con la tecnica di stimolazione cerebrale profonda (DBS; Zhang et al., 2014). Gli autori evidenziano come a distanza di 6 mesi i pazienti riferiscano un miglioramento in termini di HR-QoL nel 45,7% dei casi. Questi risultati sono stati in parte confermati anche da altri autori (Servello et al., 2015; Smith and Spindler, 2015; Satchev et al., 2014; Dehning et al., 2014).

Il nostro studio è stato condotto su 112 pazienti con GTS, di età compresa tra i 7 ed i 64 anni (94 maschi; età media $23,8 \pm 12,7$), reclutati a partire da un campione più ampio di 250 pazienti afferenti a centri di terzo livello presenti sul territorio nazionale ed in quello inglese. Il campione comprende due gruppi di pazienti, il primo costituito da 56 pazienti di età <18 anni (47 maschi; età media $14,8 \pm 3,2$), ed il secondo costituito da 56 pazienti di età >18 anni (47 maschi; età media $32,8 \pm 12,2$), scelti per comparazione in base al genere e alla presenza/assenza di farmacoterapia.

Il campione clinico presenta caratteristiche demografiche tendenzialmente sovrapponibili a quanto descritto in letteratura relativamente al corredo di disturbi associati, almeno per quanto riguarda OCD, OCS e sintomi tic-like, che interessano rispettivamente il 23,2%, il 35,% e il 32,4% dei nostri pazienti. Si discostano, invece, ADHD ed i Disturbi d'ansia che sembrano essere meno rappresentati nel nostro campione di pazienti rispetto ai dati presenti in letteratura, dove sintomi d'iperattività/disattenzione sono presenti fino al 60-80% dei casi (Robertson, 2000; Cavanna et al., 2009a), mentre i Disturbi d'ansia possono raggiungere il 45-80% di frequenza (Zausmer et al., 1964; Corbett et al., 1969; Erenberg et al., 1987). Relativamente a questi ultimi, se consideriamo quali manifestazioni ansiose i disturbi del sonno, nel nostro campione vediamo come la percentuale di sintomi ansiosi si sposta dall'8% a circa il 30%.

Confrontando le caratteristiche demografiche dei giovani pazienti (<18 anni) con quelle dei pazienti adulti (>18 anni), emergono differenze tra i

due gruppi in termini di gravità della sintomatologia ticcosa e co-morbidità: i pazienti adulti, infatti, presentano una percentuale maggiore di Disturbi dell'umore in co-morbidità, oltre che una maggior gravità della sintomatologia ticcosa in termini di numero, frequenza e, solo relativamente ai tic motori, di intensità rispetto ai pazienti in età evolutiva. Queste differenze tra i due gruppi probabilmente si correlano con il fatto che, come riscontrato da Ohta e Kano (2003) nel loro studio, nella GTS i sintomi in età adulta assumono caratteristiche differenti rispetto a quelli che possiamo osservare durante l'età evolutiva, a causa del differente atteggiamento che i pazienti sviluppano nei confronti della malattia, dei fisiologici cambiamenti fisici (ad esempio nella forza muscolare), della cronicità dei tic, del differente impatto sul funzionamento sociale ed, infine, a causa dell'utilizzo di terapie farmacologiche a lungo termine. Inoltre, il fatto che i pazienti adulti presentino una sintomatologia più grave potrebbe essere correlato al fatto che circa il 25% di loro è disoccupato. Miller e colleghi (2014) hanno, infatti, riscontrato che l'aumentato stress derivante dalla condizione di disoccupazione può determinare un aumento della gravità dei tic. D'altro canto non dobbiamo dimenticare che la gravità stessa dei tic spesso è una delle cause principali di interruzione del lavoro nei soggetti con GTS (Lewin et al., 2012). La severità dei tic, infatti, interferisce nei rapporti di lavoro e nella produttività di questi soggetti (Conelea et al., 2013), a differenza delle co-morbidità psichiatriche che non sembrano, invece, avere un impatto altrettanto significativo su questi aspetti (Aldred & Cavanna, 2015).

Il 39,3% dei pazienti GTS facenti parte il nostro studio è in terapia farmacologica, di cui il 52,2% assume un solo farmaco contro l'11,4% che è in politerapia. Questi dati sono perfettamente in linea con quanto previsto dalle recenti linee guida che consigliano di utilizzare il minor numero di farmaci possibile, riconoscendo come la monoterapia sia da considerarsi il miglior approccio (Leckman, 2012).

Tra i farmaci maggiormente utilizzati dai nostri pazienti vi sono, in ordine, l'aripiprazolo, l'aloperidolo, il risperidone, la sertralina e la clonidina, quasi tutti farmaci classificabili in fascia A rispetto alle evidenze in termini di

efficacia e sicurezza, ad eccezione dell'aripiprazolo e della sertralina. In particolare l'aripiprazolo viene considerato un farmaco di fascia C e, soprattutto in età pediatrica, gli esperti ne raccomandano l'utilizzo soltanto come terza scelta dopo il risperidone e la clonidina. Anche l'aloiperidolo non viene raccomandato quale farmaco di prima scelta per bambini/adolescenti (Roessner et al., 2011). Tuttavia, come è possibile osservare anche nel nostro campione clinico, di fatto nella pratica clinica farmaci come l'aloiperidolo e l'aripiprazolo sono largamente utilizzati anche in età evolutiva.

Dall'analisi dei risultati, non risultano esserci differenze statisticamente significative in termini di HR-QoL tra pazienti giovani (<18 anni) ed adulti (> 18 anni) in farmacoterapia. Tuttavia, i giovani pazienti in farmacoterapia presentano punteggi medi più elevati alla scala GTS-QoL Obsessive, ad indicare che probabilmente in età evolutiva il trattamento farmacologico di fatto è maggiormente utilizzato quale bersaglio di sintomi ossessivo-compulsivi più che dei tic stessi. Andando ad analizzare, sempre all'interno del gruppo di pazienti <18 anni, le correlazioni tra QoL e le differenti classi farmacologiche utilizzate, si osserva come i pazienti che assumono antipsicotici atipici riferiscono un maggior impatto dei sintomi ossessivo-compulsivi sulla loro QoL, mentre i pazienti in terapia con farmaci alfa-2-agonisti presentano in generale punteggi più bassi alla GTS-QoL VAS.

L'assenza di una terapia farmacologica, invece, si correla ad una maggior severità della sintomatologia ticcosa, con conseguente impatto negativo su alcuni aspetti della HR-QoL dei pazienti. Infatti, sebbene i pazienti senza farmacoterapia risultino essere sicuramente quelli per i quali i tic gravano in misura inferiore sul funzionamento quotidiano (come si può dedurre dai bassi punteggi ottenuti alla YGTSS Impairment Scale) e che quindi presentano una HR-QoL migliore rispetto ai pazienti in farmacoterapia, tuttavia la severità della sintomatologia ticcosa è maggiore in questi pazienti con conseguente aumento dello stress psicologico, in particolare modo per quanto riguarda i tic fonatori/vocali.

Infine, dal nostro studio si evince come i fattori chiave influenti la HR-QoL dei pazienti con GTS siano l'età, la severità dei tic e la presenza di comorbidità. Questi risultati sono in accordo con quelli di altri studi volti proprio ad indagare la HR-QoL nella GTS (Eddy et al., 2011; Rizzo & Gulisano, 2013; Neri & Cardona, 2013). Ormai è noto quali siano le conseguenze psicosociali della GTS, ossia la povertà nelle relazioni sociali, la comparsa di comportamenti aggressivi ed introversi, la presenza depressione, ansia e bassa autostima (Muller-Vahl et al., 2010). Numerosi studi hanno sottolineato come la presenza di co-morbidità psichiatriche abbia un ulteriore impatto negativo sul funzionamento psicosociale di questi pazienti (Bernard et al., 2009, Debes et al., 2010, Eapen et al., 2013, Elstner et al., 2001, Storch et al., 2007). Sembra, infatti, che la presenza di comorbidità o anche soltanto di caratteristiche subcliniche di queste sia correlata, più che la severità dei tic di per sé, con un impatto sugli aspetti psicosociali e psicologici di questi pazienti (Eapen & Crmcec, 2009). Fattori significativi predittivi di una bassa HR-QoL in questi pazienti, sembrano essere rappresentati dal numero di co-morbidità e dalla presenza di coprofenomeni (Eapen et al., 2015), oltre che da una severa sintomatologia ticcosa associata a premonitory urges e familiarità positiva per tic (Cavanna et al., 2012). Dodel e collaboratori (2010), invece, si discostano da tali dati ritenendo che la severità della malattia non influenzi il costo della malattia.

In particolare, dal nostro studio emerge come sia proprio l'ADHD a giocare un ruolo di prim'ordine, come sottolineato anche da altri studi piuttosto recenti (Eapen et al., 2015).

Se però si analizzano i risultati ottenuti all'interno dei due gruppi di pazienti, si osserva come nei soggetti <18 anni soltanto la presenza di OCS sembra avere un impatto sulla HR-QoL, discostandosi in parte dalle più recenti evidenze scientifiche (Cavanna et al., 2013). Questi risultati potrebbero essere spiegati sia dalla bassa numerosità del gruppo che dal fatto che i pazienti reclutati presentano comunque quadri sintomatologici lievi/moderati. Inoltre, non dobbiamo dimenticare che i giovani pazienti con GTS tendono a sottostimare la severità dei loro problemi comportamentali

ed emotivi, probabilmente a causa di uno scarso insight (Termine et al., 2006; Lin et al., 2007; Horesh et al., 2008; Balottin et al., 2009; Termine et al., 2011; Termine et al., 2013). Il C&A-GTS-QoL rimane comunque uno strumento con una buona sensibilità nel misurare l'impatto che le difficoltà comportamentali, specie quelle correlate con i sintomi ossessivo-compulsivi, hanno sulla HR-QoL di questi pazienti (Cavanna et al., 2013).

Il fatto che, invece, nei pazienti adulti la presenza di co-morbidità, quali in particolare ADHD ed OCD, più facilmente che nell'età pediatrica correli negativamente con la QoL è sicuramente da imputare alla storia naturale della malattia. Infatti è noto come solitamente nella seconda decade di vita la maggioranza dei pazienti con GTS presenta una remissione della sintomatologia ticcosa e soltanto il 20% dei soggetti continua a presentare tic anche in età adulta. Ed, inoltre, è noto che i tic raramente si presentano isolatamente, mentre più frequentemente si accompagnano ad un corredo sintomatologico tra cui comportamenti disinibiti, ipersensibilità ad una vasta gamma di stimoli sensoriali, problemi di integrazione visuo-motoria, difficoltà negli apprendimenti procedurali, difficoltà attentive/iperattività (ADHD), sintomi ossessivo-compulsivi (OCD), depressione, ansia ed instabilità emotiva, fattori che determinano un impatto maggiore sul funzionamento globale dei soggetti rispetto ai tic (Leckman et al., 2006). Pertanto, come atteso i pazienti adulti afferenti al nostro studio presentano sicuramente una maggior severità clinica rispetto al gruppo di pazienti in età pediatrica, con conseguente riscontro di risultati più significativi proprio all'interno di questo gruppo.

Relativamente ai limiti dello studio, il primo è sicuramente rappresentato dal ristretto numero di partecipanti, che limita il potere statistico delle analisi. Studi condotti su di un campione numericamente più grande sono necessari per meglio comprendere l'impatto che i differenti trattamenti farmacologici possono avere sulla HR-QoL.

Il secondo limite è rappresentato dal fatto che il campione clinico utilizzato per lo studio essendo stato reclutato in due differenti Paesi (Italia ed Inghilterra), non può essere considerato omogeneo a causa della differente

estrazione culturale dei soggetti, fattore che verosimilmente potrebbe aver impattato sui risultati ottenuti alle diverse scale.

Inoltre, il campione clinico in esame comprende sia pazienti in età evolutiva, che pazienti adulti, fattore che ha reso necessario ricorrere all'utilizzo di questionari differenti, in quanto età specifici, e pertanto non direttamente confrontabili tra loro.

Un'ulteriore debolezza dello studio è rappresentata dal fatto che tutti i pazienti sono stati reclutati in centri universitari di terzo livello, dove i pazienti che afferiscono presentano verosimilmente quadri clinici più complessi o severi, portando a risultati che potrebbero non essere generalizzabili a tutti i pazienti con questa condizione clinica.

Da ultimo si sottolinea come l'impossibilità di effettuare uno studio descrittivo longitudinale non ha permesso di comprendere gli effetti nel tempo sulla HR-QoL delle differenti molecole farmacologiche utilizzate. Studi di questo tipo appaiono necessari per ottenere informazioni circa l'efficacia di un farmaco non soltanto in termini di riduzione del sintomo quanto piuttosto in termini di miglioramento del benessere soggettivo/individuale e, quindi, della QoL.

Conclusioni

Il trattamento dei pazienti affetti da GTS si deve basare su un attento processo diagnostico. In particolare, la farmacoterapia dei pazienti in età evolutiva dovrebbe essere considerata soltanto quando i tic causano un disagio soggettivo e/o quando provocano problemi relazionali ed emotivi.

In quest'ottica il nostro studio si è quindi posto quale obiettivo principale proprio quello di capire se e come la farmacoterapia nei pazienti con GTS potesse impattare sulla HR-QoL di questi pazienti soprattutto in relazione all'età stessa dei pazienti.

Dall'analisi dei nostri risultati non sono emerse differenze significative in termini di HR-QoL tra pazienti giovani ed adulti in farmacoterapia. E' stato, invece, confermato come l'età dei pazienti, la severità dei tic e la presenza di co-morbidità giochino un ruolo primario nell'espressione della QoL.

Il livello di HR-QoL dei pazienti, unitamente alla severità del quadro clinico, rimangono quindi importanti indicatori circa la necessità di intraprendere una terapia farmacologica (Roessner et al., 2011). E la farmacoterapia, continua ad essere l'approccio più utilizzato anche in età pediatrica (Srouf et al., 2008), oltre ad essere considerata sia dai pazienti che dai loro familiari un intervento efficace per la gestione della sintomatologia ticcosa e dei sintomi ansiosi associati (Cuenca et al., 2015).

Risultano, pertanto, necessari ulteriori studi per investigare l'impatto della farmacoterapia sulla qualità della vita nei pazienti con GTS, soprattutto al fine di ottenere indicazioni utili per una buona gestione di questi pazienti.

Bibliografia

1. Albin RL, Mink JW, 2006. Recent advances in Tourette syndrome research. *Trends Neurosci* 29, 175-182.
2. Aldred M, Cavanna AE, 2015. Tourette syndrome and socioeconomic status. *Neurol Sci* 35, 1643-1649.
3. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL, 1986. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neuroscie* 9, 357-381.
4. Allison DB, Casey DE, 2001. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 62 (Suppl 7), 22-31.
5. Alsobrook JP, Pauls DL, 2002. A factor analysis of tic symptoms in Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Psychiatry* 159, 291-296.
6. American Psychiatric Association (APA), 2000. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR)*, 4th ed., text revision. American Psychiatric Association, Washington, DC.
7. American Psychiatric Association (APA), 2014. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)*, 5th ed. American Psychiatric Association, Washington, DC.
8. Arambepola NMA, Rickards H, Cavanna AE, 2012. The evolving discipline and services of neuropsychiatry in the United Kingdom. *Acta Neuropsychiatr* 24, 191-198.
9. Balottin U, Rossi M, Rossi G, et al., 2009. The Rorschach test and Gilles de la Tourette's syndrome: a pilot case-control study. *Brain Dev* 31, 657-665.
10. Becker M, Diamond R, Sainfort F (1993): A new patient focused index for measuring quality of life in person with severe and persistent mental illness. *Qual Life Res*, 2 (4): 239-51.
11. Benabid AL, Benazzouz A, Hoffmann D, et al., 1998. Long-term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders. *Mov Disord.* 13 (Suppl 3), 119-125.

12. Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS, 1981. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Med Care* 19, 787-805.
13. Bernard BA, Stebbins GT, Siegel S, et al., 2009. Determinants of quality of life in children with Gilles de la Tourette syndrome. *Mov Disord* 24, 1070-1073.
14. Berthier ML, Kulisevsky J, Campos VM, 1998. Bipolar disorder in adult patients with Tourette's syndrome: a clinical study. *Biol Psychiatry* 43, 364-370.
15. Bliss J, Cohen DJ, Freedman DX, 1980. Sensory experience of Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 37, 1343-1347.
16. Bloch M, State M, Pittenger C, 2011. Recent advances in Tourette syndrome. *Current Opinion in Neurology* 24, 119-125.
17. Bloch MH, Panza KE, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF, 2009. Meta-analysis: treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with comorbid tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48, 884-893.
18. Bronfeld M, Bar-Gad I, 2013. Tic disorders: what happens to the basal ganglia? *Neuroscientist* 19, 101-108.
19. Bruun RD, 1984. Gilles de la Tourette's syndrome. An overview of clinical experience. *J Am Acad Child Psychiatry* 23, 126-133.
20. Bruun RD, Budman CL, 1992. The natural history of Tourette syndrome. *Adv Neurol* 58, 1-6.
21. Bruun RD, Budman CL, 1997. The course and prognosis of Tourette syndrome. *Neurol Clin* 15, 291-298.
22. Bruun RD, Shapiro AK, Shapiro E, et al., 1976. A follow-up of 78 patients with Gilles de la Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 133, 944-947.
23. Budman C, Coffey BJ, Shechter R, et al., 2008. Aripiprazole in children and adolescents with Tourette disorder with and without explosive outbursts. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18, 509-515.

24. Burckhardt CS, Woods SL, Schultz AA, Ziebarth DM, 1989. Quality of life of adults with chronic illness: A psychometric study. *Res Nurs Health* 12, 347-354.
25. Cath DC, Hedderly T, Ludolph AG, et al., 2011. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part I: assessment. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 20, 155-171.
26. Cavanna AE, Ali F, Leckman J, Robertson MM, 2010. Pathological laughter in Gilles de la Tourette syndrome: an unusual phonic tic. *Mov Disord* 25, 2233-2239.
27. Cavanna AE, Cavanna S, Bertero L, et al., 2009b. Multiple self injurious behaviours in Gilles de la Tourette syndrome. *J Pediatr Neurol* 7, 293-296.
28. Cavanna AE, Critchley HD, Orth M, et al., 2011c. Dissecting the Gilles de la Tourette spectrum: a factor analytic study on 639 patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 82, 1320-1323.
29. Cavanna AE, David K, Robertson MM, Orth M, 2012b. Predictors during childhood of future health-related quality of life in adults with Gilles de la Tourette syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 16, 605-612.
30. Cavanna AE, Luoni C, Selvini C, et al., 2013a. The Gilles de la Tourette Syndrome-Quality of Life Scale for children and adolescents (C&A-GTS-QOL): Development and validation of the Italian version. *Behav Neurol* 27, 95-103.
31. Cavanna AE, Luoni C, Selvini C, et al., 2013c. Parent and Self-Report Health-Related Quality of Life Measures in Young Patients With Tourette Syndrome. *J Child Neurol* 28, 1305-1308.
32. Cavanna AE, Luoni C, Selvini C, et al., 2013. Disease-specific quality of life in young patients with tourette syndrome. *Pediatr Neurol* 48, 111-114.
33. Cavanna AE, David K, Bandera V, Termine C, Balottin U, Schrag A, Selai C, 2013b. Health-related quality of life in Gilles de la Tourette syndrome: a decade of research. *Behav Neurol* 27:83-93
34. Cavanna AE, Martino D, Orth M, et al., 2009c. Neuropsychiatric-developmental model for the expression of tics, pervasive

- developmental disorder, and schizophreniform symptomatology associated with PANDAS. *World J Biol Psychiatry* 10, 1037–1038.
35. Cavanna AE, Monaco F, Mula M, et al., 2006a. Uneven focal shoe deterioration in Tourette syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2, 587–588.
 36. Cavanna AE, Rickards H, 2013d. The psychopathological spectrum of Gilles de la Tourette syndrome. *Neurosci Biobehav Rev* 37, 1008-1015.
 37. Cavanna AE, Rickards H, Worrall R, et al., 2012a. From ipse dixit to evidence-based guidelines: on the optimal management of Tourette syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 16, 310–311.
 38. Cavanna AE, Robertson MM, Critchley HD, 2007. Schizotypal personality traits in Gilles de la Tourette syndrome. *Acta Neurol Scand* 116, 385–391.
 39. Cavanna AE, Robertson MM, Critchley HD, 2008a. Catatonic signs in Gilles de la Tourette syndrome. *Cognitive and Behavioral Neurology* 21, 34–37.
 40. Cavanna AE, Schrag A, Morley D, et al., 2008c. The Gilles de la Tourette syndrome – quality of life scale (GTS-QOL): development and validation. *Neurology* 71, 1410–1416.
 41. Cavanna AE, Selvini C, Termine C, et al., 2011d. Tolerability profile of aripiprazole in patients with Tourette syndrome. *J Psychopharmacology* 26, 891-895.
 42. Cavanna AE, Servo S, Monaco F, Robertson MM, 2009a. The behavioral spectrum of Gilles de la Tourette syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 21, 13–23.
 43. Cavanna AE, Strigaro G, Martino D, et al., 2006b. Compulsive behaviours in Gilles de la Tourette syndrome. *Confinia Neuropsychiatrica* 1, 37–40.
 44. Cavanna AE, Termine C, 2012. Tourette syndrome. *Adv Exp Med Biol* 724, 375–383.
 45. Cavanna AE, David K, Orth M, Robertson MM, 2012. Predictors during childhood of future health-related quality of life in adults with Gilles de la Tourette Syndrome. *Euro J Paediatr Neurol* 16, 605-612.

46. Chee KY, Sachdev P, 1994. The clinical features of Tourette's disorder: an Australian study using a structured interview schedule. *Aust N Z J Psychiatry* 28, 313-318.
47. Clarke RA, Lee S, Eapen V, 2012. Pathogenetic model for Tourette syndrome delineates overlap with related neurodevelopmental disorders including Autism. *Transl Psychiatry* Sep 4, 2e158.
48. Coffey B, Frazier J, Chen S, 1992. Comorbidity, Tourette syndrome, and anxiety disorders. *Adv Neurol* 58, 95-104.
49. Conelea CA, Woods DW, Zinner SH, et al., 2011. Exploring the impact of chronic tic disorders on youth: results from the Tourette Syndrome Impact Survey. *Child Psychiatry Hum Dev* 42, 219-242.
50. Conelea CA, Woods DW, Zinner SH, Budman CL, Murphy TK, Scahill LD, Compton SN, Walkup JT, 2013. The impact of Tourette Syndrome in adults: results from the Tourette Syndrome impact survey. *Community Ment Health J* 49,110-120
51. Constant EL, Borrás L, Seghers A, 2006. Aripiprazole is effective in the treatment of Tourette's disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 9, 773-774.
52. Cooper C, Robertson MM, Livingston G, 2003. Psychological morbidity and caregiver burden in parents of children with Tourette's disorder and psychiatric comorbidity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42, 1370-1375.
53. Corbett JA, Mathews AM, Connell PH, Shapiro DA, 1969. Tics and Gilles de la Tourette's syndrome: a follow-up study and critical review. *Br J Psychiatry* 115, 1229-1241.
54. Cuenca J, Glazebrook C, Kendall T, Hedderly T, Heyman I et al., 2015. Perception of treatment for tics among young people with Tourette syndrome and their parents: a mixed methods study. *BMC Psychiatry* 15, 46.
55. Cutler D, Murphy T, Gilmour J, et al., 2009. The quality of life of young people with Tourette syndrome. *Child Care Health Dev* 35, 496-504.

56. Davies L, Stern JS, Agrawal N, et al., 2006. A case series of patients with Tourette's syndrome in the United Kingdom treated with aripiprazole. *Hum Psychopharmacol* 21, 447-453.
57. Debes N, Hjalgrim H, Skov L, 2010. The presence of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and obsessive-compulsive disorder worsen psychosocial and educational problems in Tourette syndrome. *Journal of Child Neurology* 25, 171-181.
58. Dehning S, Mehrkens JH, Muller N, et al., 2008. Therapy - refractory Tourette syndrome: beneficial outcome with globus pallidus internus deep brain stimulation. *Mov Disord* 23, 1300-1302.
59. Dehning S, Leitner B, Schennach R, Müller N, Bötzel K, Obermeier M, Mehrkens JH, 2014. Functional outcome and quality of life in Tourette's syndrome after deep brain stimulation of the posteroventrolateral globus pallidus internus: long-term follow-up. *World J Biol Psychiatry* 15, 66-75.
60. DeLong MR, Georgopoulos AP, Crutcher MD, et al., 1984. Functional organization of the basal ganglia: contributions of single-cell recording studies. *CIBA Foundation Symposium* 107, 64-78.
61. Deng H, Gao K, Jankovic J, 2012. The genetics of Tourette syndrome. *Nature Reviews Neurology* 8, 203-213.
62. Dodel I, Reese JP, Müller N, et al., 2010. Cost of illness in patients with Gilles de la Tourette's syndrome. *J Neurol* 257, 1055-1061.
63. Dupuy HJ, 1984. The Psychological Generale Well-Being (PGWB) index. In: Wenger NK, Mattson ME, Furberg CD, Ellison J. *Assessment of quality of life in clinical trials of cardiovascular therapies*. Le Jacq Publishing, New York, 184-188.
64. Eapen V, McPherson S, Sneddon C, et al., 2013. Tic disorders and learning disability: Clinical characteristics, cognitive performance and comorbidity. *Australasian Journal of Special Education* 37, 162-172.
65. Eapen V, Fox-Hiley P, Banerjee S, Robertson MM, 2004. Clinical features and associated psychopathology in a Tourette Syndrome cohort. *Acta Neurologica Scandinavica* 109, 255-260.

66. Eapen V and Črnčec R, 2014. DSM 5 and child psychiatric disorders: What is new? What has changed? *Asian Journal of Psychiatry* 11, 114-118.
67. Eapen V, Snedden C, Črnčec R, Pick A, Sachdev P, 2015. Tourette syndrome, co-morbidities and quality of life. *Aust N Z J Psychiatry*. Jul 13. [Epub ahead of print]
68. Eddy CM, Cavanna AE, Gulisano M, Cali P, Robertson MM, Rizzo R, 2012. The effects of co-morbid OCD and ADHD on quality of life in Tourette syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 24, 458-462.
69. Eddy CM, Cavanna AE, Gulisano M, et al., 2011b. Clinical correlates of quality of life in Tourette syndrome. *Mov Disord* 26, 735-738.
70. Eddy CM, Rickards H, Cavanna AE, 2011a. Treatment strategies for tics in Tourette syndrome. *Ther Adv Neurol Disord* 4, 25-45.
71. Eddy CM, Rizzo R, Gulisano M, et al., 2011c. Quality of life in young people with Tourette syndrome: a controlled study. *J Neurol* 258, 291-301.
72. Elstner K, Selai CE, Trimble MR, et al., 2001. Quality of Life (QOL) of patients with Gilles de la Tourette's syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 103, 52-59.
73. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J, 1976. The Global Assessment Scale. *Arch Gen Psychiatry* 33, 766-771.
74. Engel GL, 1977. The need for a new medical model: A challenge for biomedicine, in "Science" 196, 129-136.
75. Erenberg G, Cruse RP, Rothner AD, 1987. The natural history of Tourette syndrome: a follow-up study. *Ann Neurol* 22, 383-385.
76. Farag M, Stern JS, Simmons H, Robertson MM, 2015. Serial pharmacological prescribing practices for tic management in Tourette syndrome. *Hum Psychopharmacol* 30, 435-441.
77. Draganski B, Martino D, Cavanna AE, et al., 2010. Multispectral brain morphometry in Tourette syndrome persisting into adulthood. *Brain* 133, 3661-3675.

78. Felling RJ, Singer HS, 2011. Neurobiology of Tourette syndrome: current status and need for further investigation. *J Neurosci* 31, 12387-12395.
79. Ferrans C, Powers MJ, 1985. The Quality of Life Index: development and psychometric properties. *Advances in Nursing Science* 8, 15-24.
80. Flanagan JC, 1978. A research approach to improving our quality of life. *Am Psychologist* 33, 138-147.
81. Foa EB, Huppert JD, Leiberg S, Langner R, Kichic R, Hajcak G, Salkovskis PM, 2002. The Obsessive-Compulsive Inventory: development and validation of a short version. *Psychol Assess* 14, 485-496.
82. Frank M, Piedad J, Rickards H, Cavanna AE, 2011. The role of impulse control dis-orders in Tourette syndrome: an exploratory study. *Journal of the Neurological Sciences* 310, 276-278.
83. Frankel M, Cummings JL, Robertson MM, et al., 1986. Obsessions and compulsions in Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology* 36, 378-382.
84. Freeman RD, Fast DK, Burd L, et al., 2000. An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3500 individuals in 22 countries. *Dev Med Child Neurol* 42, 436-447.
85. Ganos C, Martino D, 2015. Tics and tourette syndrome. *Neurol Clin* 33, 115-136.
86. George MS, Trimble MR, Ring HA, Sallee FR, Robertson MM, 1993. Obsessions in obsessive compulsive disorder with and without Gilles de la Tourette syndrome. *Ame J Psychiatry* 150, 93-97.
87. Gilbert DL, Dure L, Sethuraman G, et al., 2003. Tic reduction with pergolide in a randomized controlled trial in children. *Neurology* 60, 606-611.
88. Gilbert DL, Sethuraman G, Sine L, et al., 2000. Tourette's syndrome improvement with pergolide in a randomized, double-blind, crossover trial. *Neurology* 54, 1310-1315.

89. Gillberg IC, Rasmussen P, Kadesjo B, et al., 2004. Co-existing disorders in ADHD-implications for diagnosis and intervention. *Eur Child Adol Psychiatry* 13, 80–89.
90. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al., 1989. The Yale-Borwn Obsessive Compulsive Scale I: Development, use and reliability. *Arch Gen Psychiat* 46, 1006-1011.
91. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al., 1989. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale II: validity. *Arch Gen Psychiat* 46, 1012-1016.
92. Grados MA, Mathews CA, the Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics, 2008. Latent class analysis of Gilles de la Tourette syndrome using comorbidities: clinical and genetic implications. *Biol Psychiatry* 64, 219–225.
93. Gomes et al., 2009. Clinical correlated of HR-QOL in adults with Gilles de la Tourette’s syndrome. MSc Dissertation, Department of Psychology, University of Westminster, UK.
94. Griesinger W, 1845. *Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten*. A. Krabbe, Stuttgart.
95. Haber SN, Kim KS, Maily P, Calzavara R, 2006. Reward-related cortical inputs define a large striatal region in primates that interface with associative corti-cal connections, providing a substrate for incentive-based learning. *Journal of Neuroscience* 26, 8368–8376.
96. Haber SN, Lynd E, Klein C, Groenewegen HJ, 1990. Topographic organization of the ventral striatal efferent projections in the rhesus monkey: an anterograde tracing study. *J Comp Neurol* 293, 282–298.
97. Halpern C, Hurtig H, Jaggi J, et al., 2007. Deep brain stimulation in neurologic disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 13, 1-16.
98. Hao Y, Tian Q, Lu Y, et al., 2010. Psychometric properties of the Chinese version of the Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 generic core scales. *Qual Life Res* 19, 1229–1233.
99. Hasan A, Rothenberger A, Mu`nchau A, Wobrock T, Falkai P, Roessner V, 2010. Oral delta 9-tetrahydrocannabinol improved refractory Gilles

- de la Tourette syndrome in an adolescent by increasing intracortical inhibition: A case report. *J Clin Psychopharmacol* 30, 190-192.
100. Hassler R, Dieckmann G, 1970. Stereotactic treatment of tics and inarticulate Crises of coprolalia considered as motor obsessional phenomena in Gilles de la Tourette's disease. *Rev Neurol (Paris)* 123, 89-100.
 101. Horesh N, Zimmerman S, Steinberg T, et al., 2008. Is onset of Tourette syndrome influenced by life events? *J Neural Transm* 115, 787-793.
 102. Hunt S, McKenna S, 1989. The Nottingham Helath Profile user's manual, revised edition. Manchester: Galen Research & Consultancy.
 103. Jankovic J, Jimenez-Shahed J, Brown LW, 2010. A randomised, double-blind, placebo-controlled study of topiramate in the treatment of Tourette syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81, 70-73.
 104. Jankovic J, Kurlan R, 2011. Tourette syndrome: evolving concepts. *Mov Disord* 26, 1149-1156.
 105. Kastrup A, Schlotter W, Plewnia C, Bartels M, 2005. Treatment of tics in tourette syndrome with aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol* 25, 94-96.
 106. Kawohl W, Schneider F, Vernaleken I, Neuner I, 2009. Aripiprazole in the pharmacotherapy of Gilles de la Tourette syndrome in adult patients *World J Biol Psychiatry* 10, 827-831.
 107. Kerbeshian J, Burd L, Klug MG, 1995. Comorbid Tourette's disorder and bipolar disorder: an etiologic perspective. *Am J Psychiatry* 152, 1646-1651.
 108. Khalifa N, von Knorring AL, 2005. Tourette syndrome and other tic disorders in a total population of children: clinical assessment and background. *Acta Paediatr* 94, 1608-1614.
 109. Knell ER, Comings DE, 1993. Tourette's syndrome and attention-deficit hyperactivity disorder: evidence for a genetic relationship. *J Clin Psychiatry* 54, 331-337.
 110. Kovacs M, 1982. The children's depression inventory: a self-rated depression scale for school aged youngsters. Pennsylvania, PA:

University of Pittsburgh School of Medicine (Italian version, 1988: O.S. Organizzazioni Speciali. Firenze).

111. Kuhn J, Lenartz D, Mai JK, et al., 2007. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens and the internal capsule in therapeutically refractory Tourette - syndrome. *J Neurol* 254, 963-965.
112. Kurlan R, 2001. Could Tourette syndrome be a neurologic manifestation of rheumatic fever? *Adv Neurol* 85, 307-310.
113. Kurlan R, Daragjati C, Como PG, et al., 1996. Non-obscene complex socially inappropriate behavior in Tourette's syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. Summer 8, 311-317.
114. Langen M, Kas MJH, Staal WG, van Engeland H, Durston S, 2011a. The neurobiology of repetitive behavior: of mice. *Neurosci Biobehav Rev* 35, 345-355.
115. Leckman JF, 2002. Tourette's syndrome. *Lancet* 360, 1577-1586.
116. Leckman JF, 2003. Phenomenology of tics and natural history of tic disorders. *Brain Dev* 25, 24-28.
117. Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, et al., 1989. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 28, 566-573.
118. Leckman JF, 2012. Tic disorders. New European guidelines highlight best practice in diagnosis and management. *BMJ*, 343, d7659.
119. Leckman JF, Bloch MH, Scahill L, King RA, 2006. Tourette syndrome: the self under siege. *J Child Neurol* 21, 642-649.
120. Leckman JF, Walker DE, Cohen DJ, 1993. Premonitory urges in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 150, 98-102.
121. Leckman JF, Zhang H, Vitale A, et al., 1998. Course of tic severity in Tourette's syndrome: the first two decades. *Pediatrics* 102, 14-19.
122. Lee MY, Chen YC, Wang HS, et al., 2007. Parenting stress and related factors in parents of children with Tourette syndrome. *J Nurs Res* 15, 165-174.
123. Lehman AF, 1988. A quality of life interview for the chronically mentally ill. *Evaluation and Program Planning* 11, 51-62.

124. Lewin AB, Storch EA, Conelea CA, et al., 2011. The roles of anxiety and depression in connecting tic severity and functional impairment. *J Anxiety Disord* 25,164-168.
125. Lewin AB, Murphy TK, Storch EA, Conelea CA, Woods DW, Scahill LD, Compton SN, Zinner SH, Budman CL, Walkup JT, 2012. A phenomenological investigation of women with Tourette or other chronic tic disorders. *Compr Psychiatry* 53, 525-534.
126. Lin H, Katsovich L, Ghebremichael M, et al., 2007. Psychosocial stress predicts future symptom severities in children and adolescents with Tourette syndrome and/or obsessivecompulsive disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 48, 157-166.
127. Lombroso PJ, Scahill L, 2008. Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Brain Dev* 30, 231-237.
128. March JS, Parker KDA, Sulliva K, Stallings P, Conners CK, 1997. The Multidimensional Anxiety Scale for Children (MASC): Factor Structure, Reliability, and Validity. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 36, 554-565.
129. Mariam N, Cavanna AE, 2012. The most cited works in Tourette syndrome. *Journal of Child Neurology* 27, 1250-1259.
130. Martin A, Scahill L, Anderson GM, et al., 2004. Weight and leptin changes among risperidone-treated youths with autism: 6-month prospective data. *Am J Psychiatry* 161, 1125-1127.
131. Martino D, Cavanna AE, Robertson MM, Orth M, 2012. Prevalence and phenomenology of eye tics in Gilles de la Tourette syndrome. *J Neurology* 259, 2137-2140.
132. Mathews CA, Jang KL, Herrera LD, Lowe TL, Budman CL, Erenberg G, et al., 2007. Tic symptom profiles in subjects with Tourette syndrome from two genetically isolated populations. *Biol Psychiatry* 61, 292-300.
133. Mathews CA, Waller J, Glidden D, et al., 2004. Self injurious behaviour in Tourette syndrome: correlates with impulsivity and impulse control. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75, 1149-1155.

134. McGuire JF, Arnold E, Park JM, Nadeau JM, Lewin AB, Murphy TK, Storch EA, 2015. Living with tics: reduced impairment and improved quality of life for youth with chronic tic disorders. *Psychiatry Res* 225, 571-579.
135. McKenna SP, Hunt SM, 1992. A new measure of quality of life in depression: testing the reliability and construct validity of the QLDS. *Health Policy* 22, 321-330.
136. McNaught KS, Mink JW, 2011. Advances in understanding and treatment of Tourette syndrome. *Nat Rev Neurol* 7, 667-676.
137. Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Murphy J, Tsuang MT, 1995. Attention deficit hyperactivity disorder and comorbid disorders: issues of overlapping symptoms. *Am J Psychiatry* 152, 1793-1799.
138. Miller LL, Scharf JM, Mathews CA, Ben-Shlomo Y, 2014. Tourette syndrome and chronic tic disorder are associated with lower socioeconomic status: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children cohort. *Dev Med Child Neurol* 56:157-163
139. Mink JW, Walkup J, Frey KA, et al., 2006. Patient selection and assessment recommendations for deep brain stimulation in Tourette syndrome. *Mov Disord* 21, 1831-1838.
140. Miranda CM, Castiglioni TC, 2007. Aripiprazole for the treatment of Tourette syndrome. Experience in 10 patients. *Rev Med Chil* 135, 773-776.
141. Moldofsky H, Tullis C, Lamon R, 1974. Multiple tic syndrome (Giles de la Tourette's syndrome). *J Nerv Ment Dis* 159, 282-292.
142. Montgomery MA, Clayton PJ, Friedhoff AJ, 1982. Psychiatric illness in Tourette syndrome patients and first-degree relatives. *Adv Neurology* 35, 335-340.
143. Müller-Vahl K, Dodel I, Müller N, et al., 2010. Health-related quality of life in patients with Gilles de la Tourette's syndrome. *Mov Disord* 25, 309-314.
144. Muller-Vahl KR, Cath DC, Cavanna AE, Dehning S, Porta M, Robertson MM, et al., 2011. European clinical guidelines for Tourette syndrome

- and other tic disorders. Part IV: deep brain stimulation. *European Child and Adolescent Psychiatry* 20, 209-217.
145. Murphy TK, Bengtson MA, Soto O, et al., 2005. Case series on the use of aripiprazole for Tourette syndrome. *Int J Neuropsychopharmacol* 8, 489-490.
146. Nee LE, Caine ED, Polinsky RJ, Eldridge R, Ebert MH, 1980. Gilles de la Tourette syndrome: clinical and family study of 50 cases. *Ann Neurol* 7, 41-49.
147. Neri V, Cardona F, 2013. Clinical pharmacology of comorbid obsessive-compulsive disorder in Tourette syndrome. *Int Rev Neurobiol*, 112: 391-414.
148. Ohta M, Kano Y, 2003. Clinical Characteristics of adult patients with tics and/or Tourette's syndrome. *Brain Devel* 25 Suppl. 1, 32-36.
149. Packer LE, 1997. Social and educational resources for patients with Tourette syndrome. *Neurol Clin* 15, 457-473.
150. Pauls DL, Cohen DJ, Kidd KK, Leckman JF, 1988. Tourette syndrome and neuropsychiatric disorders: is there a genetic relationship? *Am J Hum Genet* 43, 206-217.
151. Perugi G, Toni C, Frare F, Travierso MC, Hantouche E, Akiskal HS, 2002. Obsessive-compulsive-bipolar comorbidity: a systematic exploration of clinical features and treatment outcome. *J Clin Psychiatry* 63, 1129-1134.
152. Perwien AR, Kratochvil CJ, Faries DE, et al., 2006. Atomoxetine treatment in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: what are the long-term health-related quality-of-life outcomes? *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16, 713-724.
153. Piacentini J, Woods DW, Scahill L, et al., 2010. Behavior therapy for children with Tourette disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 303, 1929-1937.
154. Pitman RK, Green RC, Jenike MA, Mesulam MM, 1987. Clinical comparison of Tourette's disorder and obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 144, 1166-1171.

155. Porta M, Brambilla A, Cavanna AE, et al., 2009a. Thalamic Deep Brain Stimulation for treatment-refractory Tourette syndrome: two-year outcome. *Neurology* 73, 1375-1380.
156. Porta M, Menghetti C, Saii M, et al., 2011. Sindrome di Tourette e refrattarietà ai trattamenti. *Giorn Ital Psicopat.* 17:1-9.
157. Prado HS, Rosario MC, Lee J, et al., 2008. Sensory phenomena in obsessive-compulsive disorder and tic disorders: a review of the literature. *CNS Spectrums* 13, 425-432.
158. Pringsheim T, Doja A, Gorman D, et al., 2012. Canadian guidelines for the evidence-based treatment of tic disorders: pharmacotherapy. *Can J Psychiatr* 57, 133-143.
159. Pringsheim T, Sandor P, Lang A, et al., 2009. Prenatal and perinatal morbidity in children with Tourette syndrome and attention-deficit hyperactivity disorder. *J Dev Behav Pediatr* 30, 115-121.
160. Raphael D, Rukholm E, Brown I, Hill-Bailey P, Donato E, 1996. The quality of life profile - adolescent version: background, description, and initial validation. *J Adol Health* 19, 366-375.
161. Raphael D, Smith T, Brown I, Renwick R, 1995. Development and properties of the short and brief versions of the Quality of Life Profile: Seniors Version. *International Journal of Health Sciences* 6, 161-168.
162. Rickards H, 2010. Tourette's syndrome and other tic disorders. *Pract Neurol* 10, 252-259.
163. Rickards H, Hartley N, Robertson MM, 1997. Seignot's paper on the treatment of Tourette's syndrome with haloperidol. *History of Psychiatry* 8, 433-436.
164. Rickards H, Wood C, Cavanna AE, 2008. Hassler and Dieckmann's seminal paper on stereotaxic thalamotomy for Gilles de la Tourette syndrome: translation and critical reappraisal. *Mov Disord* 23, 1966-1972.
165. Rizzo R, Curatolo P, Gulisano M, et al., 2007. Disentangling the effects of Tourette syndrome and attention deficit hyperactivity disorder on cognitive and behavioral phenotypes. *Brain Dev* 29, 413-420.

166. Rizzo R, Gulisano m, Cali PV, Curatolo P, 2012. Long term clinical course of Touresse syndrome. *Brain Dev* 34, 667-673.
167. Rizzo R, Gulisano M, 2013. Clinical pharmacology of comorbid attention deficit hyperactivity disorder in Tourette syndrome. *Int Rev. Neurobiol*, 112, 415-444.
168. Robertson MM, 2000. Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *Brain* 123, 425-462.
169. Robertson MM, 2003. Diagnosing Tourette syndrome: is it a common disorder? *J Psychosom Research* 55, 3-6.
170. Robertson MM, 2006a. Attention deficit hyperactivity disorder, tics and Tourette's syndrome: the relationship and treatment implications. *Eur Child Adol Psychiatry* 15, 1-11.
171. Robertson MM, 2006b. Mood disorders and Gilles de la Tourette's syndrome: an update on prevalence, etiology, comorbidity, clinical associations, and implications. *J Psychosom Res* 61, 349-358.
172. Robertson MM, 2008. The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome. *J Psychosom Res* 65, 461-486.
173. Robertson MM, 2011. Gilles de la Tourette syndrome: the complexities of phenotype and treatment. *Br J Hosp Med* 72, 100-107.
174. Robertson MM, 2012. The Gilles de la Tourette syndrome: the current status. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 97, 166-175.
175. Robertson MM, 2015. A personal 35 year perspective on Gilles de la Tourette Syndrome: assessment, investigations, and management. *Lancet Psychiatry* 2, 88-104.
176. Robertson MM, Althoff RR, Hafez A, Pauls DL, 2008. A principal components analysis of a large cohort of patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Br J Psychiatry* 193, 31-36.
177. Robertson MM, Banerjee S, Fox-Hiley PJ, Tannock C, 1997. Personality disorder and psychopathology in Tourette's syndrome: a controlled study. *Br J Psychiatry* 171, 283-286.
178. Robertson MM, Banerjee S, Kurlan R, et al., 1999. The Tourette Syndrome Diagnostic Confidence Index Development and clinical associations. *Neurology* 53, 2108-2112.

179. Robertson MM, Cavanna AE, 2007b. The Gilles de la Tourette Syndrome: a principal component factor analytic study of a large pedigree. *Psychiatric Genetics* 17, 143-152.
180. Robertson MM, Cavanna AE, 2008. *Tourette Syndrome: The Facts*. Oxford University Press, Oxford.
181. Robertson MM, Cavanna AE, 2009. The neuropsychiatry and neuropsychology of Gilles de la Tourette syndrome. In: Grant I, Adams KM (Eds.), *Neuropsychological Assessment of Neuropsychiatric Disorders*, 3rd ed. Oxford University Press, New York, pp. 241-266.
182. Robertson MM, Channon S, Baker J, et al., 1993. The psychopathology of Gilles de la Tourette syndrome: a controlled study. *Br J Psychiatry* 162, 114-117.
183. Robertson MM, Eapen V, 1996. The National Hospital Interview Schedule for the assessment of Gilles de la Tourette Syndrome. *International journal of methods in psychiatric research* - John Wiley & Sons
184. Robertson MM, Eapen V, Cavanna AE, 2009. The international prevalence, epidemiology and clinical phenomenology of Tourette syndrome: a cross-cultural perspective. *Journal of Psychosomatic Research* 67, 475-483.
185. Robertson MM, Trimble MR, Lees AJ, 1989. Self-injurious behavior and the Gilles de la Tourette syndrome: a clinical study and review of the literature. *Psychol Med* 19, 611-625.
186. Rockville MD, 1976. *Clinical Global Impressions*. Reference: Guy W editor. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Department of Health, Education and Welfare.
187. Roessner V, Plessen KJ, Rothenberger A, Ludolph AG, Rizzo R, Skov L, ESSTS Guidelines Group, 2011. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *European Child and Adolescent Psychiatry* 20, 173-196.
188. Rosenberg LA, Brown J, Singer HS, 1994. Self-reporting of behavior problems in patients with tic disorders. *Psychol Rep* 74, 653-654.

189. Sachdev PS, Mohan A, Cannon E, Crawford JD, Silberstein P, Cook R, Coyne T, Silburn PA, 2014. Deep brain stimulation of the antero-medial globus pallidus interna for Tourette syndrome. *PLoS One*. Aug 19;9(8).
190. Salbach-Andrae H, Lenz K, Lehmkuhl U, 2009. Patterns of agreement among parent, teacher and youth ratings in a referred sample. *Eur Psychiatry* 24, 345-351.
191. Salloway S, Stewart CF, Israeli L, et al., 1996. Botulinum toxin for refractory vocal tics. *Mov Disord* 11, 746-748.
192. Sandor P, Musisi S, Moldofsky H, Lang A, 1990. Tourette syndrome: a follow-up study. *J Clin Psychopharmacol* 10, 197-199.
193. Scahill L, Erenberg G, Berlin CM Jr, et al., 2006. Contemporary assessment and pharmacotherapy of Tourette syndrome. *NeuroRx* 3, 192-206.
194. Scahill L, Riddle MA, Mcswiggin-Hardin M, et al., 1997. Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: reliability and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36, 844-852.
195. Scharf JM, Miller LL, Mathews CA, Ben Schlomo Y, 2012. Prevalence of Tourette syndrome and chronic tics in the population-based Avon Longitudinal Study of Parents And Children cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51, 192-201.
196. Servello D, Zekaj E, Saleh C, Lange N, Porta M, 2015. Deep Brain Stimulation in Tourette Syndrome: what does the future hold? a cohort of 48 patients? *Neurosurgery*.
197. Servello D, Porta M, Sassi M, et al., 2008. Deep Brain Stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79, 136-142.
198. Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Aluwahlia S, 1983 A Children's Global Assessment Scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry* 40, 1228-1231.
199. Shapiro AK, Shapiro E, 1968. Treatment of Gilles de la Tourette's syndrome with haloperidol. *British Journal of Psychiatry* 114, 345-350.

200. Shapiro AK, Shapiro ES, Bruun RD, Sweet RD, 1978. Gilles de la Tourette Syndrome. Raven Press, New York.
201. Skantze, K., Malm, U., Dencker, S. J., May, P. R. A., and Corrigan, P, 1992. Comparison of quality of life with standard of living in schizophrenia outpatients. *British Journal of Psychiatry* 161, 797-801.
202. Simpson HA, Jung L, Murphy TK, 2011. Update on attention-deficit/hyperactivity disorder and tic disorders: a review of the current literature. *Curr Psychiatry Rep* 13, 351-356.
203. Singer HS, 2005. Tourette's syndrome: from behaviour to biology. *Lancet Neurol* 4, 149-159.
204. Singer HS, 2010. Treatment of tics and tourette syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 12, 539-561.
205. Singer HS, Walkup JT, 1991. Tourette syndrome and other tic disorders. Diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Medicine (Baltimore)* 70, 15-32.
206. Smith KM, Spindler MA, 2015. Uncommon applications of deep brain stimulation in hyperkinetic movement disorders. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 5, 278.
207. Spitzer WO, Dobson AJ, Hall J et al., 1981. Measuring the quality of life of cancer patients: a concise QL-Index for use by physicians. *J Chronic Dis* 34, 585-597.
208. Srour M, Lespérance P, Richer F, Chounarid S, 2008. Psychopharmacology of Tic Disorders. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 17, 150-159.
209. Stern JS, Burza S, Robertson MM, 2005. Gilles de la Tourette's syndrome and its impact in the UK. *Postgrad Med J* 81, 12-19.
210. Storch EA, Lack CW, Simons LE, et al., 2007. A measure of functional impairment in youth with Tourette's syndrome. *J Pediatr Psychol* 32, 950-959.
211. Storch EA, Merlo LJ, Lack C, et al., 2007. Quality of life in youth with Tourette's syndrome and chronic tic disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol* 36, 217-227.

212. Storch EA, Murphy TK, Geffken GR, et al., 2004. Further psychometric properties of the Tourette's Disorder Scale-Parent Rated version (TODS-PR). *Child Psychiatry Hum Dev* 35, 107-120.
213. Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, et al., 2003. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive and anxiety-disorders. *J Chem Neuroanat* 26, 293-299.
214. Sun B, Krahl SE, Zhan S, et al., 2005. Improved capsulotomy for refractory Tourette's syndrome. *Stereotact Funct Neurosurg* 83, 55-56.
215. Termine C, Balottin U, Rossi G, et al., 2006. Psychopathology in children and adolescents with Tourette's syndrome: a controlled study. *Brain Dev* 28, 69-75.
216. Termine C, Luoni C, Selvini C, et al., 2013. Mother-Child Agreement on Behavioral Ratings in Tourette Syndrome : A Controlled Study. *J Child Neurol* [Epub ahead of print].
217. Termine C, Selvini C, Rossi G, Balottin U, 2013. Emerging treatment strategies in Tourette Syndrome: what's in the pipeline? *International Review of Neurobiology* 112,459-480.
218. Termine C, Selvini C, Balottin U, Luoni C, Eddy CM, Cavanna AE, 2011. Self-, parent-, and teacher-reported behavioural symptoms in young people with Tourette syndrome: a case-control study. *Eur J Paediatr Neurology* 15, 95-100.
219. The EuroQol Group, 1990. EuroQol-A new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 16, 199-208.
220. Thibert AL, Day HI, Sandor P, 1995. Self-concept and self-consciousness in adults with Tourette syndrome. *Can J Psychiatry* 40, 35-39.
221. Van Woert MH, Jutkowitz R, Rosenbaum D, Bowers MB Jr, 1976. Gilles de la Tourette's syndrome: biochemical approaches. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 55:459-465.
222. Visser-Vandewalle V, Van der Linden C, Temel Y, et al., 2002. Chronic High-Frequency Stimulation of the Thalamus for Gilles de la Tourette Syndrome: Report of Three Cases. *Act Neurochir* 144, 1072.

223. Zhang JG, Ge Y, Stead M, Zhang K, Yan SS, Hu W, Meng FG, 2014. Long-term outcome of globus pallidus internus deep brain stimulation in patients with Tourette syndrome. *Mayo Clin Proc* 89, 1506-1514.
224. Zigmund A, Snaith RP, 1983. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 67, 361-370.
225. Waldon K, Hill S, Termine C, Balottin U, Cavanna AE, 2012. Trials of pharmacological interventions for Tourette syndrome: a systematic review. *Behav Neurol* [Epub ahead of print].
226. Walkup JT, LaBuda MC, Singer HS, et al., 1996. Family study and segregation analysis of Tourette syndrome: evidence for a mixed model of inheritance. *Am J Hum Genet* 59, 684-693.
227. Ware JE, Kosinski M, Dewey JE, Gandek B, 1992. SF-36 health survey: manual and interpretation guide. The Health Institute, New England Medical Center.
228. Weil RS, Cavanna AE, Willoughby JMT, Robertson MM, 2008. Air swallowing as a tic. *Journal of Psychosomatic Research* 65, 497-500.
229. WHOWOL Group, 1998. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): Development and general psychometric properties. *Soc Sci Med*, 46, 1569-1585.
230. Wilkinson BJ, Newman MB, Shytle RD, et al., 2001. Family impact of Tourette's syndrome. *J Child Family Stud* 10, 477-483.
231. Winter C, Heinz A, Kupsch A, Ströhle A, 2008. Aripiprazole in a case presenting with tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 28, 452-454.
232. Worbe Y, Mallet L, Golmard JL, et al., 2010. Repetitive behaviours in patients with Gilles de la Tourette syndrome: tics, compulsions, or both? *PLoS ONE* 5, e12959.
233. World Health Organization (WHO), 1992. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: ICD-10 (10th Revision). World Health Organization, Geneva.
234. Wright A, Rickards H, Cavanna AE, 2012. Impulse control disorders in Gilles de la Tourette syndrome. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 24, 16-27.

235. Yoo HK, Kim JY, Kim CY, 2006. A pilot study of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16, 505-506.