

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Dottorato in:

“Biologia, Genetica Umana, Bioinformatica: basi cellulari e molecolari
del fenotipo”

Direttore: Chiar.mo Prof. M. Purrello

“Premonitory Urges” in bambini e adolescenti affetti da
Sindrome di Tourette: sette anni di follow up e Traduzione
Italiana della Premonitory Urges for Tics Scale (PUTS)

Dott.ssa Paola Valeria Calì

Tesi di Dottorato

ANNO ACCADEMICO 2013 – 2014

INDICE

1. SINDROME DI TOURETTE	3
1.1 Definizione e caratteristiche cliniche	3
1.2 Epidemiologia.....	7
1.3 Eziologia	8
1.4 Diagnosi	11
2. PREMONITORY URGES	15
3. PREMONITORY URGES FOR TICS	17
4. SCOPO DELLO STUDIO	19
5. MATERIALI E METODI	20
5.1 Traduzione della PUTS in italiano (PUTS – I)	21
5.2 Valutazione iniziale	22
5.3 Valutazione al follow up	23
5.4 Descrizione degli strumenti utilizzati	24
5.5 Criteri di inclusione ed esclusione	29
5.6 Analisi statistica	30
6. RISULTATI	31
7. DISCUSSIONE	33
8. CONCLUSIONI	43
9. BIBLIOGRAFIA	46
TABELLE	59
FIGURE	62
APPENDICE 1	63
APPENDICE 2	64

1. SINDROME DI TOURETTE

1.1 DEFINIZIONE E CARATTERISTICHE CLINICHE

La Sindrome di Tourette (ST) è un disturbo neuropsichiatrico complesso caratterizzato dalla presenza di tic motori multipli e da uno o più tic fonici presenti per un periodo di almeno un anno, con esordio entro il diciottesimo anno di vita.

Per porre diagnosi di Sindrome di Tourette, i sintomi non possono essere attribuiti né ad abuso di sostanze (per esempio cocaina) né altre condizioni cliniche (ad esempio la Corea di Huntington o le encefaliti post virali)¹.

I tic sono movimenti o suoni improvvisi, rapidi, ricorrenti e non ritmici¹; sia i tic motori che i tic fonici possono essere o semplici o complessi. Un tic motorio viene definito semplice quando coinvolge un singolo gruppo muscolare (es. ammiccamento palpebrale); viene definito complesso quando si manifesta come un movimento che per le sue caratteristiche (coordinato e sequenziale) può assomigliare ad un gesto finalizzato (es. saltare, sistemarsi i vestiti).

Mentre esempi di tic fonici semplici sono: tirare su con il naso, schiarirsi la voce, singhiozzare, tossire; ed esempi di tic fonici complessi sono invece: imitare versi di animali, pronunciare parole al di fuori del contesto del discorso, modificare il tono e il volume della voce.

Tipicamente, i tic hanno un andamento fluttuante, sono evocabili, possono essere soppressi volontariamente e persistono durante il sonno².

La comparsa dei tic semplici precede generalmente quella dei tic complessi e quella dei tic motori precede di uno, due anni la comparsa dei tic fonici.

La coprolalia è un sintomo presente in circa un terzo dei pazienti con un'età media di insorgenza intorno ai 14 anni; la coproprassia è invece riportata dal 3% al 21 % della popolazione affetta, mentre ecofenomeni sarebbero presenti nel 11 – 44 % dei soggetti con ST³.

L'80%-90% dei pazienti affetti da Sindrome di Tourette presenta non solo tic ma anche altre psicopatologie. Le comorbilità più frequenti sono il Disturbo da Deficit di Attenzione con Iperattività (ADHD), il Disturbo Ossessivo Compulsivo (DOC), i Comportamenti Ossessivo Compulsivi e i Disturbi dello Spettro Autistico, mentre le psicopatologie che più frequentemente si presentano in associazione ai tic sono la depressione, l'ansia e i disturbi del comportamento, come il disturbo oppositivo provocatorio e il disturbo della condotta.

Comportamenti antisociali, aggressività, scarso rispetto delle regole, disturbi del sonno e comportamenti autolesionistici sono stati osservati in un'alta percentuale di soggetti affetti da Sindrome di Tourette⁴.

Inoltre, è importante sottolineare come molto spesso, è la presenza delle comorbilità, in particolar modo dell' ADHD e del DOC, a inficiare la qualità di vita dei pazienti affetti da Sindrome di Tourette⁴.

La Sindrome di Tourette non è caratterizzata da un quadro clinico unitario, ma deve essere considerata come uno “spettro” caratterizzato da diverse combinazioni di sintomi, comorbilità e psicopatologie concomitanti.

Esiste quindi un “continuum” di gravità dei tic e delle patologie associate che si manifesta con l'espressione in differenti fenotipi clinici⁵.

Negli ultimi decenni sono state proposte numerose classificazioni con lo scopo di identificare e descrivere tali fenotipi clinici.

Nel 1998 Robertson & Baron Cohen⁶ hanno descritto 3 fenotipi:

- 1) *la forma semplice ("pure-TS")*: caratterizzata da tic motori e fonici;
- 2) *la forma complessa ("full-blown TS")*: ai tic motori e fonici si associano coprolalia, coproprassia, ecolalia ed ecoprassia;
- 3) *la forma "TS-plus"*: ai sintomi precedenti si associano altre psicopatologie.

Recentemente sono stati condotti studi di analisi fattoriale e di cluster per individuare meglio i fenotipi clinici della Sindrome di Tourette.

Nel 2007 Robertson & Cavanna⁷ hanno studiato 85 membri di un gruppo parentale multigenerazionale, di cui 69 soggetti erano affetti da Sindrome di Tourette. Tutti i partecipanti allo studio sono stati sottoposti ad analisi genomica completa. Dalla loro analisi sono emersi 3 "fattori" significativi:

- Fattore 1: "pure tics", fenotipo con tic predominanti;
- Fattore 2: "Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Aggressive Behaviour", fenotipo con la presenza predominante di comportamenti socialmente inappropriati, copro fenomeni, disattenzione, iperattività, etc...
- Fattore 3: "Depression – Anxiety – Obsessional Symptoms and Self – Injurious Behaviours", fenotipo che manifesta prevalentemente tic vocali complessi, eco fenomeni, disturbi d'ansia e dell' umore, comportamenti aggressivi ed autolesionistici ed i "comportamenti aggressivi".

Più recentemente, Cavanna e coll⁸. (2011) hanno condotto uno studio analizzando i sintomi di 639 soggetti affetti da Sindrome di Tourette al fine proporre una classificazione su base fenotipica di tali pazienti.

Sono stati identificati 3 “Fattori”:

- 1) Tic motori complessi ed eco - palifenomeni;
- 2) Sintomi caratteristici del Deficit di Attenzione con Iperattività e comportamenti aggressivi;
- 3) Tic vocali complessi, coprofenomeni.

Gli Autori, hanno inoltre osservato che i Comportamenti Ossessivo Compulsivi sono significativamente correlati ai primi due “fattori”.

1.2 EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza della Sindrome di Tourette si attesta intorno all'1% nella popolazione di bambini e adolescenti di età compresa fra i 5 e i 18 anni di età; tale dato è omogeneo in quasi tutto il mondo, tranne che nell'Africa Sub Sahariana⁹.

I maschi risultano affetti più frequentemente delle femmine con una ratio di 3/4:1.

1.3 EZIOLOGIA

L'eziologia della Sindrome di Tourette è ancora poco chiara. Sempre un maggior numero di studi evidenzia un'origine multifattoriale, determinata da una suscettibilità genica individuale sulla quale intervengono diversi fattori ambientali (stress pre- e perinatale, fattori neuroendocrini, neuroimmunologici ed infettivi).

Studi su famiglie e su gemelli hanno chiaramente indicato un substrato genetico nell'eziologia della Sindrome di Tourette. Inizialmente i primi studi suggerivano una trasmissione di tipo autosomico dominante, mentre dati più recenti hanno smentito questa ipotesi proponendo modelli di trasmissione più complessi con il coinvolgimento e l'interazione di più geni¹⁰.

I geni e le regioni cromosomiche che hanno negli ultimi venti anni destato parecchio interesse per un loro possibile coinvolgimento nell'eziologia della Sindrome di Tourette sono numerosi; tra i geni maggiormente studiati va ricordato il gene SLITRK 1 sul cromosoma 13q31.1, individuato da Abelson e collaboratori¹¹.

Tra gli studi più recenti, va ricordato quello condotto nel 2014 da Paschou e collaboratori¹². In particolare sono stati studiati 42 poliformismi di un singolo nucleotide individuati in uno studio di associazione dell'intero genoma di pazienti affetti da Sindrome di Tourette su 609 casi e 610 controlli. Rispetto allo studio originale solo la regione rs2060546 sul cromosoma 12q22 ha dimostrato avere un ruolo significativo.

Studi neurofisiologici e neuroanatomici hanno dimostrato che il circuito cortico – striato – talamo - corticale e i sistemi neurotrasmettitoriali di dopamina,

glutamato, acido gamma – aminobutirrico e serotonina sono coinvolti nella fisiopatologia della Sindrome di Tourette.

Recentemente è stato condotto uno studio su base bi – generazionale in cui viene sottolineato il potenziale ruolo dell'istamina¹³.

Il ruolo degli eventi stressanti pre – peri e postnatali nella manifestazione della Sindrome di Tourette è stato studiato e sono stati individuati come possibili fattori di rischio: l'iperemesi gravidica, l'assunzione di antiemetici¹⁴, il travaglio prolungato, la prematurità, l'induzione farmacologica del parto, la brevità del funicolo, l'ittero neonatale, il taglio cesareo, l'utilizzo del forcipe¹⁵, il fumo in gravidanza, l'esposizione agli androgeni e l'eccessivo affaticamento¹⁶. Recentemente Chao, Hu e Pringsheim¹⁷ (2014) hanno condotto un lavoro di review su 22 studi che analizzavano l'effetto degli eventi avversi pre e perinatali sulla manifestazione della Sindrome di Tourette.

E' emerso che il possibile meccanismo con cui i fattori pre e perinatali possono agire come fattori di rischio per la Sindrome di Tourette sia il precoce danno cerebrale indotto da modifiche del sistema dopaminergico.

Negli anni '90 è iniziato un dibattito sulla possibilità che episodi infettivi potessero comportare l'insorgenza o l'esacerbazione di tic e/o sintomi ossessivo – compulsivi, in soggetti geneticamente suscettibili attraverso meccanismi di mimetismo molecolare simili a quelli che sono alla base della corea di Sydenham. La presenza di anticorpi antineuronali è stata riscontrata nel siero di bambini affetti da Corea di Sydenham e Sindrome di Tourette¹⁸.

In particolare Swedo e collaboratori¹⁹ nel 1998 hanno formulato l'ipotesi di una correlazione fra disturbi neuropsichiatrici e l'infezione da Streptococco beta-emolitico di gruppo A coniando il termine PANDAS (Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A beta-haemolytic Streptococcal infections). Più recentemente, tali ipotesi sono state supportate dall'evidenza che bambini affetti da Sindrome di Tourette sarebbero più suscettibili a sviluppare reazioni autoimmuni e a produrre anticorpi antineuronali rispetto a bambini non affetti²⁰.

Nel 2010 Lin e collaboratori²¹ hanno proposto una correlazione fra fattori neuroendocrini ed immunologici, avendo osservato che le infezioni da Streptococco beta emolitico di gruppo A comporterebbero un peggioramento della sintomatologia ticcosa e ossessivo-compulsiva fungendo come un fattore aggravante la risposta allo stress.

1.4 DIAGNOSI

La diagnosi della Sindrome di Tourette è clinica; prevede un'accurata anamnesi personale e familiare, oltre che l'esecuzione di un accurato esame obiettivo generale e neurologico.

E' inoltre opportuno che la presenza dei tic sia documentata da almeno un osservatore o videoregistrata, così come raccomandato dall'International Study Group on Tourette Syndrome.

Non esistono esami di laboratorio e strumentali specifici per la diagnosi. E' tuttavia utile eseguire il dosaggio degli ormoni tiroidei, la cupremia e la ceruloplasmina per escludere la malattia di Wilson, e uno striscio sanguigno periferico per escludere la diagnosi di neuroacantocitosi.

Gli esami neuroradiologici (TAC, RMN, SPET, PET) non sono utili sui singoli pazienti né tanto meno per porre diagnosi. Tuttavia può essere utile eseguire RMN e/o TC encefalo per completezza dell'iter diagnostico e soprattutto di fronte ad una presentazione clinica non tipica.

L'elettroencefalogramma, anch'esso non diagnostico di Sindrome di Tourette, deve essere eseguito se clinicamente si sospetta un'epilessia.

Durante l'iter diagnostico della Sindrome di Tourette va eseguita un'accurata valutazione psicodiagnostica attraverso l'utilizzo di test e scale standardizzate che valutano sia la sintomatologia ticcosa che la presenza di eventuali comorbilità e psicopatologie associate. E' inoltre molto importante anche la somministrazione di questionari atti ad indagare la qualità di vita di questi pazienti.

Tra gli strumenti maggiormente utilizzati nel percorso diagnostico e nel follow – up della Sindrome di Tourette ricordiamo: la National Hospital Interview

Schedule²², il Diagnostic Confidence Index²³, la Yale Global Tic Severity Scale²⁴, le scale Weschler per la valutazione del quoziente intellettivo^{25,26}, la Yale Brown Obsessive – Compulsive Scale for Children²⁷ per la valutazione della sintomatologia ossessivo – compulsiva, la Children Depression Inventory²⁸ per la valutazione della depressione in età infantile, la Multidimensional Anxiety Scale for Children²⁹ per la valutazione dei disturbi d’ansia, le Scale Conner’s³⁰ per la valutazione del Disturbo da Deficit di Attenzione con Iperattività, la Child Behavioural Checklist³¹ per la valutazione del comportamento, la Quality of life for GTS³² e la Youth Quality of Life³³ per la valutazione della qualità della vita.

1.5 TERAPIA

Il trattamento della sindrome di Tourette è complesso.

Una corretta informazione al paziente e alla famiglia sono utili, così come tecniche di psicoterapia comportamentale, soprattutto all'esordio e nelle forme lievi – moderate.

Tuttavia la gestione dei tic e delle psicopatologie associate richiede molto spesso un intervento di tipo psicofarmacologico.

Anche la scelta dei farmaci da utilizzare è molto complessa; innanzitutto perché va individuato il sintomo o i sintomi target da colpire e poi perché la risposta individuale ai farmaci è estremamente personale e, ad oggi, difficilmente prevedibile, sia in termine di efficacia che di sicurezza.

Per la gestione della sintomatologia ticcosa è possibile utilizzare diverse categorie di farmaci:

- antipsicotici tipici, potenti antagonisti dei recettori dopaminergici postsinaptici (D2) come ad esempio la pimozide e l'aloiperidolo;
- antipsicotici atipici, che agiscono con differenti meccanismi di azione: antagonisti maggiormente selettivi dei recettori D2 (tiapride e sulpiride), farmaci con effetti anti – serotonergici e effetti variabili sul blocco dei recettori D2 (risperidone, olanzepina, ziprasidone, quetiapina, e clozapina), e farmaci agonisti parziali (aripiprazolo);
- agonisti dei recettori alfa 2 adrenergici (clonidina e guanfacina);
- agonisti dopaminergici (pergolide, amantidina);
- antagonisti dopaminergici (tetrabenazina);

1.6 PROGNOSI

La sindrome di Tourette è una condizione cronica; l'età media di esordio della Sindrome di Tourette è 7 anni di età con un peggioramento della sintomatologia intorno ai 10 – 12 anni. Successivamente, la maggior parte dei pazienti presenta un notevole decremento della sintomatologia ticcosa, mentre una percentuale più piccola di pazienti continua a manifestare sintomatologia ticcosa invalidante, anche in età adulta.

Alcuni pazienti durante l'adolescenza presentano una quasi completa scomparsa dei sintomi ticcosi. Differente la situazione delle psicopatologie associate che invece tendono a permanere anche dopo la riduzione o scomparsa dei tic³⁴.

Studi recenti suggeriscono che il decorso clinico e la prognosi dei pazienti affetti da Sindrome di Tourette che mostrano già all'esordio la presenza di comorbilità e psicopatologie associate siano più gravi³⁵.

2. PREMONITORY URGES

Nei pazienti affetti da Sindrome di Tourette sono presenti fenomeni sensoriali che precedono la comparsa dei tic. Cohen e Leckman³⁶ nel 1992 hanno definito questi fenomeni “Premonitory Urges – PUs”, cioè sensazioni premonitrici che possono essere descritte: “urgenza di dover compiere il tic”. Così come le comorbilità e le psicopatologie associate sono molto frequenti e sono presenti in circa il 90% dei pazienti^{37,38}.

Nel 1980, il primo a descrivere tali “esperienze sensoriali” associate ai tic fu Joseph Bliss³⁹, successivamente Michael Kane⁴⁰, Hollenbeck, e Turtle⁴¹, hanno documentato la loro personale esperienza con le “Premonitory Urges – PUs”, che possono essere più intrusive e fastidiose dei tic stessi.

Sono percepite come sensazione di energia, pressione, tensione, prurito, dolore, o come fenomeni fastidiosi e spiacevoli che si manifestano prima dei tic. Molti pazienti le descrivono come un qualcosa che cresce prima del tic (o durante i tentativi di resistere ai tic) e che viene temporaneamente sospeso dall’esecuzione dei tic.

Sono inoltre state definite come l’urgenza di “dover fare il tic” simile alla necessità di “dover starnutire o grattarsi”³⁷.

Sono state chiamate in vario modo: “Just Right perceptions”⁴², “Fenomeni Sensoriali”⁴³, “Fenomeni Sensoriali Premonitori ([PSP]”⁴⁴, tic sensoriali, esperienze sensoriali e “incompletezza”⁴⁵.

Recentemente Cavanna e Nani⁴⁶ hanno proposto una descrizione di tali fenomeni (Vedi Figura 1).

Anche se le Premonitory Urges – PUs possono manifestarsi nei pazienti più piccoli, generalmente si associano ai tic dopo i 10 anni di età^{45,47,48}. Questa differenza legata all'età nella percezione delle Premonitory Urges - PUs può essere legata sia allo sviluppo cognitivo dei pazienti, sia agli aspetti intrinseci della Sindrome di Tourette⁵², o può essere indicativa di una maggiore consapevolezza⁴⁷.

E' stato ipotizzato che le Premonitory Urges - PUs sono “patognomomiche” della Sindrome di Tourette⁴⁹, e nella pratica clinica aiutano a distinguere i tic da altri disturbi del movimento come ad esempio quelli dovuti alla malattia di Wilson o a differenziare i tic dai disturbi da movimento psicogeni, così come suggerito da Baizabal e Jankovic⁵⁰ nel 2014. Tuttavia le Premonitory Urges – PUs non si riscontrano in tutti i pazienti con Sindrome di Tourette, ma solamente nel 90% ed inoltre sono state associate anche al mioclono propriospinale⁵¹ e al mioclono palpebrale⁵².

Le Premonitory Urges - PUs influiscono negativamente sulla qualità della vita dei pazienti affetti da Sindrome di Tourette^{53,54}, possono essere molto più fastidiose dei tic stessi e possono creare un grave impairment nei pazienti affetti⁵⁵. Un recente studio con un lungo follow up di pazienti affetti da Sindrome di Tourette documentava che la storia familiare positiva per Sindrome di Tourette e la gravità dei tic sono elementi predittivi di una scarsa qualità della vita nell'età adulta⁵⁶.

3. PREMONITORY URGE FOR TICS SCALE (PUTS)

Considerata la frequenza e l'impatto che le Premonitory Urges – PUs hanno sulla vita dei pazienti, alcuni autori hanno cercato di creare degli strumenti idonei per valutare e quantificare tali fenomeni.

Woods e collaboratori⁴⁷, nel 2005, hanno progettato la “Premonitory Urges for Tics Scale” (PUTS) (Appendice 1), uno strumento per valutare i fenomeni sensoriali che si verificano prima dei tic in bambini e adolescenti.

La PUTS è una scala di autovalutazione composta da 9 item. Ad ogni item può essere attribuito un punteggio da 1=per niente vero; 2=abbastanza vero; 3=vero; 4=molto vero. Il punteggio totale è dato dalla somma dei punteggi ottenuti nei 9 item (punteggio compreso quindi fra 9 e 36); punteggi elevati riflettono la presenza e la frequenza delle Premonitory Urges – PUs.

Nel loro lavoro originale, Woods e collaboratori⁴⁷ hanno somministrato le PUTS a 42 bambini affetti da Sindrome di Tourette o Disturbo Cronico da Tic. I risultati hanno dimostrato che la PUTS ha una buona coerenza interna ($\alpha = 0.81$) ed è stabile nel tempo alla 1° ($r = 0.79, p < .01$) e 2° ($r = 0.86, p < .01$) settimana.

Inoltre i punteggi della PUTS erano correlati con la gravità dei tic misurata attraverso la Yale Global Tic Severity Scale²⁴ (YGTSS; $r = 0.31, p < .05$) e con le sottoscale della stessa YGTSS: numero ($r = 0.35, p < .05$), complessità ($r = 0.49, p < .01$), e interferenza ($r = 0.36, p < .05$).

Infine, l'analisi dei correlati psichiatrici dei fenomeni premonitori sensoriali ha messo in evidenza una correlazione significativa tra la PUTS e le sottoscale della

Child Behavior Checklist (CBCL)³¹ “anxiety/depression” ($r = 0.33, p < .05$) e “withdrawal” ($r = 0.38, p < .05$) così come con i punteggi della Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale²⁷ (CYBOCS; $r = 0.31, p < .05$).

Questo studio ha evidenziato che la PUTS è maggiormente adeguata per i ragazzi con età superiore a 10 anni piuttosto che per i pazienti più piccoli.

Più recentemente, Reese e collaboratori⁵⁷ hanno somministrato le PUTS a 122 adolescenti ed adulti affetti da Sindrome di Tourette e Disturbo Cronico da Tic per esaminare le caratteristiche e i correlati clinici delle Premonitory Urges – PUs. Anche in questo studio la PUTS ha confermato avere una buona coerenza interna, adeguata validità e stabilità temporale.

La scala PUTS è in grado di distinguere tra i diversi tipi di fenomeni sensoriali premonitori associati a tic semplici/complessi e fenomeni ossessivo-compulsivi⁵⁸, ma nonostante la PUTS sia stata utilizzata in differenti studi sulla Sindrome di Tourette, non c'è un consenso unanime riguardo i correlati clinici delle PUTS e delle Premonitory Urges – PUs con i vari aspetti del disturbo.

Attualmente inoltre, esiste una sola versione non inglese della PUTS, la PUTS – H, cioè la versione ebraica tradotta nel 2010 da Steinberg e collaboratori⁴⁸.

4. SCOPO DELLO STUDIO

Il presente studio si prefigge i seguenti obiettivi:

- 1) stabilire le proprietà psicometriche della traduzione italiana della PUTS (Appendice 2);
- 2) esaminare la correlazione tra la gravità dei tic, le comorbilità e le Premonitory Urges – PUs in un gruppo di pazienti affetti da Sindrome di Tourette durante la prima visita;
- 3) rivalutare la stessa correlazione dopo 7 anni al fine di stabilire le possibili differenze nella percezione delle Premonitory Urges – PUs negli stessi pazienti ad età differenti.

Per questo motivo abbiamo esaminato le possibili relazioni tra la PUTS e (a) la gravità dei tic, (b) la gravità del Disturbo Ossessivo Compulsivo, (c) la gravità del Disturbo da Deficit di Attenzione con Iperattività.

Inoltre, abbiamo voluto esaminare ogni correlazione tra i punteggi della PUTS e i punteggi ottenuti nella valutazione della gravità delle psicopatologie associate, come ad esempio l'ansia, la depressione, i disturbi internalizzanti ed esternalizzanti.

5. MATERIALI E METODI

Durante lo studio sono stati esaminati 95 ragazzi (83 maschie e 12 femmine) affetti da Sindrome di Tourette di età compresa fra i 4 e i 10 (età media 7.3 anni, SD 1.5) e fra i 10 e 16 anni (età media 13.1, SD 3.7). I dati demografici e neuropsicologici sono riassunti nella Tabella 1.

Tutti i pazienti erano seguiti presso il Day Hospital e l'Ambulatorio di Neuropsichiatria Infantile del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università di Catania.

Lo studio ha ricevuto l'approvazione del Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliero Universitaria "Policlinico – Vittorio Emanuele". Tutti i genitori dei partecipanti hanno dato consenso informato scritto, mentre i partecipanti hanno fornito il loro assenso.

5. 1 Traduzione della PUTS in italiano (PUTS –I)

La traduzione della PUTS in italiano è stata condotta secondo il procedimento della “back-translation”, lo stesso processo utilizzato da Steinberg e collaboratori durante la traduzione delle PUTS in ebraico (PUTS-H)⁴⁸. Quindi 50 soggetti con Sindrome di Tourette e 50 controlli sani hanno completato la versione italiana della scala.

5.2 Valutazione iniziale

Tutti i partecipanti sono stati valutati attraverso un'intervista semistrutturata, la National Hospital Interview Schedule for Gilles de la Tourette Syndrome²². Le Premonitory Urges - PUs sono state valutate con la versione italiana delle PUTS (Appendice 2). La gravità dei tic è stata analizzata attraverso la Yale Global Tic Severity Rating Scale²⁴, mentre la presenza dei sintomi ossessivi compulsivi è stata studiata utilizzando la Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS)²⁷. I genitori hanno completato le ADHD Rating Scale /DSM-IV Scale (CADS) e le Scale Connors³⁰, per ottenere informazioni relative ai sintomi del Deficit di Attenzione con Iperattività .

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione del quoziente intellettivo attraverso la somministrazione delle scale Weschler WPPSI e WISC – III^{26,25}.

5.3 Valutazione al follow up

Dopo 7 anni di follow up, la valutazione è stata eseguita con gli stessi strumenti utilizzati durante la valutazione iniziale. Inoltre i pazienti affetti da Sindrome di Tourette hanno completato la MASC²⁹ per la valutazione dell'ansia e il CDI²⁸ per la valutazione dei sintomi depressivi, e i loro genitori hanno completato la CBCL³⁷ per analizzare i problemi esternalizzanti.

5.4 Descrizione degli strumenti utilizzati

Per la valutazione psicodiagnostica abbiamo utilizzato i seguenti questionari e scale, oltre le PUTS precedentemente descritte:

1) National Hospital Schedule Interview (NHIS)

La NHIS²² è un' intervista semistrutturata composta da 109 item ideata per valutare molteplici aspetti della Sindrome di Tourette.

In modo particolare indaga:

- il periodo perinatale;
- lo sviluppo psicomotorio;
- l' anamnesi patologica personale;
- l' anamnesi familiare;
- la sintomatologia ticcosa attuale, passata e all' esordio;
- la presenza di tic complessi, coprolalia, coproprassia, ecolalia, palilalia, ecoprassia paliprassia;
- la presenza di ossessioni e compulsioni;
- la presenza di Premonitory Urges – PUs;
- la presenza di comportamenti autolesionistici;
- la terapia farmacologica, annotando il tipo di farmaco, l'età d' inizio del trattamento ed eventuali effetti collaterali;
- la capacità di sopprimere i tic;
- il carattere fluttuante della malattia;

- il grado di compromissione della qualità della vita;
- informazioni su pregresse infezioni da Streptococco Beta emolitico di gruppo A;
- la presenza di comorbilità come i disturbi d'ansia, i disturbi dell'apprendimento, i disturbi dell'umore o altri disturbi da discontrollo degli impulsi.

2) Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS)

La Yale Global Tic Severity Scale²⁴ è un'intervista semistrutturata somministrata dall'operatore che valuta la natura dei tic motori e fonici nella settimana precedente; è ampiamente utilizzata sia nella ricerca che nella pratica clinica.

Il medico inizialmente annota la presenza dei tic motori e fonici basandosi sia sul racconto del paziente e dei suoi genitori sia sull'osservazione diretta.

Successivamente l'operatore valuta la gravità dei tic motori e fonici analizzando cinque differenti domini: numero, frequenza, intensità complessità e interferenza.

Inoltre la YGTSS valuta separatamente il grado di stress e disabilità sperimentato nella vita di relazione, scolastica e lavorativa. Dalla YGTSS si ottengono cinque punteggi: il punteggio totale dei tic motori, il punteggio totale dei tic fonici, il punteggio totale dei tic, il coinvolgimento globale, il punteggio di gravità globale.

Il punteggio totale dei tic motori si ottiene sommando i cinque item riguardanti i tic motori (punteggio da 0 a 25); il punteggio totale dei tic fonici si ottiene sommando i cinque item riguardanti i tic fonici (punteggio totale da 0 a 25); il punteggio totale dei tic deriva dalla somma del punteggio totale dei tic motori e del punteggio totale dei tic fonici (punteggio da 0 a 50). Il coinvolgimento globale

è valutato su una scala a 50 punti dove 0 significa nessun impairment e 50 impairment grave. Il punteggio di gravità globale si ottiene sommando il punteggio totale dei tic al coinvolgimento globale (punteggio da 0 a 100).

3) Yale Brown Obsessive – Compulsive Scale for Children (CY-BOCS)

La CY-BOCS²⁷ è un'intervista semistrutturata, somministrata dal medico, ricavata da una precedente versione per adulti, la Yale-Brown Obsessive–Compulsive scale^{58,60}. La CY-BOCS è costituita da un elenco di sintomi e da 10 item che valutano la gravità delle ossessioni e delle compulsioni nella settimana precedente attraverso l'utilizzo di una scala Likert a 5 punti. La severità delle ossessioni e delle compulsioni è valutata attraverso 5 item: di stress, frequenza, interferenza, resistenza e controllo. Dalla CY-BOCS si ottengono 3 punteggi: la gravità delle ossessioni (punteggio da 0 a 20), la gravità delle compulsioni (punteggio da 0 a 20), e il punteggio totale che è la somma di tutti gli item (punteggio da 0 a 40).

4) Le scale Conners

Le Scale di Conners³⁰ valutano la presenza di possibili comportamenti problematici presenti in età evolutiva. Possono essere somministrate a pazienti in età compresa tra i 3 ed i 17 anni. Esistono tre diverse versioni che possono essere compilate rispettivamente dai genitori (CPRS-R), dagli insegnanti (CTRS-R) o da adolescenti di età compresa tra i 12 ed i 17 anni.

Le versioni compilate da genitori e insegnanti forniscono informazioni da cui si ricavano le seguenti “sottoscale” e “indici”:

- Oppositività;
- Disturbi cognitivi;

- Iperattività-impulsività;
- Ansia-timidezza;
- Perfezionismo;
- Problemi sociali;
- Tratti psicosomatici;
- Indice ADHD;
- irrequietezza-impulsività;
- instabilità emotiva;
- CGI totale;
- DSM-IV disattenzione;
- DSM-IV iperattività-impulsività;
- DSM-IV totale

5) Child Behaviour CheckList (CBCL)

La CBCL³¹ è una check-list utilizzata per la valutazione del comportamento e delle competenze sociali di soggetti di età compresa tra i 4 ed i 18 anni. La checklist si compone di 113 item raggruppati in 8 sezioni: “ansia e depressione”, “ritiro sociale”, “somatizzazioni”, “trasgressione delle regole”, “comportamenti aggressivi”, “problemi sociali”, “problemi di pensiero”, “problemi di attenzione”.

Dalla valutazione di tali aree si ottengono 3 punteggi:

1. punteggio relativo ai problemi internalizzanti;
2. punteggio relativo ai problemi esternalizzanti;
3. punteggio totale.

6) Multidimensional Anxiety Scale for Children (MASC)

E' una scala di autovalutazione dell'ansia in età infantile che viene spesso usata anche per valutare l'efficacia del trattamento.

E' costituita da 39 item che descrivono altrettanti sintomi per i quali il paziente deve esprimere un punteggio da 0 a 3 in base alla frequenza con cui si verificano (Mai, Raramente, Spesso, Sempre).

Gli item vengono suddivisi in 3 sottoscale:

- “Physical symptoms” (es. tensione – instabilità motoria);
- “Social Anxiety” (es. umiliazione – rifiuto, timore delle prestazioni in pubblico);
- “Harm Avoidance” (es. perfezionismo e gestione dell'ansia).

Il punteggio totale è compreso tra 0 e 117; viene considerato patologico un punteggio totale superiore a 44²⁹.

7) Children Depression Inventory (CDI)

Il CDI²⁸ è un questionario di autovalutazione della depressione che può essere somministrato a soggetti con un'età compresa tra 8 e 17 anni. E' costituito da 27 item, ciascuno dei quali prevede 3 risposte alternative che il soggetto è invitato a scegliere sulla base di ciò che ha provato nelle ultime 2 settimane.

Oltre ad aiutare nella diagnosi di soggetti depressi, consente di valutare la gravità del disturbo ed è utile per effettuare il follow – up del trattamento.

Viene considerato normale un punteggio inferiore a 13 e patologico un punteggio superiore a 18.

5.5 Criteri di inclusione ed esclusione

Sono stati inclusi 95 soggetti affetti da Sindrome di Tourette, scelti da un database iniziale di 550 pazienti. Tutti i partecipanti :

1. avevano un quoziente intellettivo nella norma;
2. avevano completato interamente la valutazione psicodiagnostica iniziale e dopo sette anni di follow - up.

Sono stati esclusi tutti i pazienti che non hanno potuto completare l'intera valutazione iniziale o al follow up così come tutti i pazienti che presentavano evidenza di grave compromissione neurologica o fisica.

5.8 Analisi statistica

La coerenza interna delle PUTS è stata calcolata attraverso il coefficiente alpha di Cronbach's . Abbiamo paragonato i punteggi delle PUTS, della CY-BOCS, del YGTSS e delle CADS ottenuti alla valutazione iniziale con quelli ottenuti al follow up con il test T di Student per dati appaiati (per i dati con distribuzione normale) o con il test di Wilcoxon per dati appaiati (per i dati con una distribuzione non normale). Per analizzare le correlazioni tra i punteggi abbiamo utilizzato il test di Pearson (per i dati con una distribuzione normale) il test di Spearman (per i dati con una distribuzione non normale). Abbiamo considerato significativo $P < 0.05$.

6. RISULTATI

Il campione in esame alla valutazione iniziale riportava i seguenti punteggi medi: PUTS 13.45 (SD 1.5), YGTSS 33.1 (SD 8.2), CY-BOCS 19.1 (7.4), CADS 33.7 (17.1). Dopo sette anni di follow up invece presentavano i seguenti punteggi: PUTS 24.1 (SD 6.1), YGTSS 26.5 (SD 8.3), CY-BOCS30 (5.9), CADS 16.9 (9.9).

I punteggi della PUTS e della CY-BOCS mostravano un aumento significativo legato al tempo e all'età, mentre i punteggi della YGTSS mostravano una diminuzione significativa negli anni. (Tabella 1).

Il paragone dei punteggi ottenuti in tutti i test alla valutazione iniziale e dopo 7 anni ha mostrato differenze statisticamente significative (p o $z < 0.00$) in tutte le scale.

Abbiamo quindi esaminato la correlazione tra i punteggi della PUTS e la gravità dei tic, misurata con la YGTSS e non abbiamo evidenziato nessuna differenza statisticamente significativa né alla valutazione iniziale né dopo i sette anni di follow up (Tabella 2). La correlazione tra i punteggi della PUTS e i punteggi della sintomatologia ossessivo – compulsiva misurata con la CY-BOCS ha mostrato una correlazione positiva significativa tra il punteggio delle PUTS e le ossessioni sia alla valutazione iniziale che al follow up. (Tabella 2).

Inoltre, abbiamo analizzato la relazione tra i punteggi delle PUTS, della MASC, del CDI, delle CADS e della CBCL e non abbiamo riscontrato nessuna correlazione significativa (Tabella 3).

Coerenza interna della Versione Italiana delle PUTS

Per determinare la coerenza interna della scala è stato calcolato il coefficiente alpha di Cronbach; valori più elevati si sono evidenziati nei pazienti di età superiori ai 10 anni di età ($\alpha = 0.85$) rispetto ai più piccoli ($\alpha = 0.70$).

7. DISCUSSIONE

In letteratura nonostante alcuni studi hanno utilizzato le PUTS nei pazienti affetti da Sindrome di Tourette, non c'è un consenso assoluto riguardo la relazione tra i sintomi della Sindrome di Tourette e le Premonitory Urges – PUs; questo studio è stato svolto allo scopo di valutare sia le proprietà della versione italiana della PUTS sia per indagare in quali aspetti le Premonitory Urges – PUs e la Sindrome di Tourette siano correlati e in quali no.

Nel nostro studio abbiamo innanzitutto riportato le buone proprietà psicometriche della traduzione italiana della PUTS (PUTS – I), fornendo una misura utile per valutare le Premonitory Urges –PUs nei bambini italiani affetti da Sindrome di Tourette.

Siamo inoltre riusciti a dimostrare che le Premonitory Urges – PUs caratterizzano bambini affetti da Sindrome di Tourette, sia quelli piccoli che i più grandi; anche se l'affidabilità delle PUTS è più alta nei bambini più grandi suggerendo che, nonostante entrambi i gruppi di età sperimentano le Premonitory Urges – PUs, i bambini più grandi sono più coerenti nel riferire le Premonitory Urges - PUs.

I nostri risultati confermano i precedenti studi nei quali era stato riportato che i bambini con più di 10 anni di età erano più affidabili nel riferire le loro Premonitory Urges – PUs rispetto ai bambini con meno di 10anni di età^{38,47}. Inoltre, Crossley e collaboratori⁶¹ hanno utilizzato la PUTS con successo in 102 adulti affetti da Sindrome di Tourette (anche loro dimostrando le buone capacità psicometriche) e hanno suggerito che la scala può essere utilizzata in tutte le epoche della vita.

Secondariamente, abbiamo esaminato se ci sono o no correlazioni tra i punteggi della PUTS e la gravità dei tic. I risultati hanno dimostrato che nel nostro campione, non c'erano correlazioni tra i punteggi della PUTS e la gravità dei tic misurata con la YGTSS sia nella valutazione iniziale che dopo 7 anni di follow – up (Tabella 2). I nostri risultati sono simili a quelli ottenuti in altri studi in cui non sono state dimostrate correlazioni tra la gravità dei tic e la PUTS in bambini affetti da Sindrome di Tourette⁴⁸ e in pazienti di età compresa fra i 10 e i 41 anni⁶¹. Tuttavia sono in contrasto con altri studi che hanno dimostrato una significativa correlazione tra la PUTS sia con la gravità dei tic che con l'impairment dovuto alla sintomatologia ticcosa^{43,56,57,61, 63,64,65}.

Inoltre, Ganos e collaboratori⁶⁶ hanno riportato che il punteggio della PUTS era correlato con la sezione “interference” della YGTSS. Riassumendo quindi, ci sono 3 studi che non hanno evidenziato correlazione tra le Premonitory Urges – PUs e la gravità dei tic, ed altri 8 nei quali invece è riportata una correlazione positiva.

Tali differenze probabilmente potrebbero essere dovute alle differenti età prese in esame nei diversi studi; infatti, è noto che la gravità dei tic si riduce con l'età⁴ e che il punteggio delle PUTS invece aumenta con l'età⁴⁷. Questi dati contrastanti ci suggeriscono che sono necessari studi in tale direzione.

Abbiamo quindi indagato la relazione tra i punteggi della PUTS e la gravità di una delle più frequenti comorbilità della Sindrome di Tourette, il Disturbo Ossessivo Compulsivo. In tal senso abbiamo trovato una correlazione positiva significativa tra i punteggi della PUTS e le ossessioni, misurate con la CY-BOCS, sia alla

valutazione iniziale che al follow – up; tale correlazione era maggiormente significativa al follow up. E' stato interessante notare che i punteggi della CY – BOCS aumentano significativamente con l'età. In nostri risultati sono in accordo con i risultati riportati da Woods⁴⁷, Steinberg e collaboratori⁴⁸ e Reese e collaboratori⁵⁷ i quali hanno tutti riportato una correlazione significativa tra i punteggi della PUTS e la gravità del Disturbo Ossessivo Compulsivo ed il Comportamento Ossessivo Compulsivo nei bambini affetti da Sindrome di Tourette.

I nostri risultati inoltre sono in accordo con quelli di Crossley e Cavanna⁶⁵ e Chee e Sachdev⁶⁴, i quali hanno trovato una relazione tra i fenomeni sensoriali nella Sindrome di Tourette e le ossessioni in adulti affetti da Sindrome di Tourette.

Anche Kwak e collaboratori³⁸ hanno riportato una correlazione tra i fenomeni sensoriali e il Disturbo Ossessivo nella Sindrome di Tourette.

Southerland Owens e collaboratori⁶² hanno esaminato 18 pazienti affetti da Sindrome di Tourette di età compresa fra i 10 e i 41 anni di età e non hanno riportato alcuna correlazione fra la PUTS (e la USP-SPS) e le misure che misuravano il Disturbo Ossessivo Compulsivo e il Comportamento Ossessivo Compulsivo. E' possibile ipotizzare tuttavia che la misura ridotta del campione e l'eterogeneità dei pazienti abbia contribuito a tali risultati.

La maggior parte degli studi è concorde sull'utilità della PUTS per valutare l'aspetto ossessivo compulsivo che da anni ormai è stato dimostrato essere una parte integrante della Sindrome di Tourette anche nei casi lievemente affetti⁶⁷.

Inoltre ci sono anche evidenze che dimostrano che la Sindrome di Tourette e il Disturbo Ossessivo Compulsivo sono geneticamente correlati^{68, 69, 70, 71}. In

letteratura ci sono notevoli evidenze che suggeriscono una profonda relazione tra la Sindrome di Tourette e il Disturbo Ossessivo Compulsivo e i Comportamenti Ossessivo Compulsivi mentre non ci sono dati contrastanti in tal senso.

Il nostro studio non ha mostrato correlazioni significative tra la PUTS e il Disturbo da Deficit di Attenzione con Iperattività, misurato con le CADS, né alla valutazione iniziale né al follow up (Tabellas 1 e 2). I nostri risultati sono ancora una volta in accordo con quelli ottenuti da Woods e collaboratori⁴⁷, Steinberg⁴⁸ e collaboratori e Reese e collaboratori⁵⁷, i quali non hanno trovato alcuna correlazione fra i punteggi della PUTS e le misure che valutano il Disturbo da Deficit di Attenzione con Iperattività. E' importante notare che tutti questi studi sono stati condotti in bambini e adolescenti. Tutti e tre gli studi^{47, 48,57} hanno evidenziato una mancanza di relazione fra i punteggi della PUTS e il Disturbo da Deficit di Attenzione con Iperattività, ciò è molto importante se teniamo conto che la PUTS è stata ideata per la valutazione di bambini e adolescenti.

Abbiamo inoltre indagato la presenza di correlazione tra i punteggi della PUTS e le psicopatologie associate alla Sindrome di Tourette, come ad esempio l'ansia, la depressione e comportamenti internalizzanti ed esternalizzanti e non ne abbiamo evidenziato alcuna (Tabella 1 e 3). I nostri risultati per quanto riguarda l'ansia sono in accordo con quelli ottenuti da Steinberg e collaboratori⁴⁸ i quali hanno anche loro riportato l'assenza di correlazione tra la PUTS e l'ansia nei bambini affetti da Sindrome di Tourette; d'altra parte hanno invece dimostrato una relazione significativa tra i punteggi della PUTS e la depressione. I nostri risultati sono in contrasto con quelli ottenuti da Crossley e Cavanna⁶⁵ che hanno

riportato una correlazione positiva tra i punteggi della PUTS e l'ansia in adulti affetti da Sindrome di Tourette

Woods e collaboratori⁴⁷ hanno riportato una relazione tra ansia e depressione (valutate con le sottoscale della CBCL) e la PUTS in bambini e adolescenti con Sindrome di Tourette. E' importante sottolineare che sia il nostro studio che quello condotto da Steinberg e collaboratori⁴⁸ hanno utilizzato entrambi uno strumento ideato appositamente per bambini e adolescenti e cioè il Child Depression Inventory (CDI)²⁸ per la valutazione della depressione nel campione in esame e per tale motivo è possibile che tali risultati siano più idonei a descrivere la corretta relazione.

Va notato inoltre che nel nostro campione i punteggi della YGTSS diminuiscono significativamente con l'età. Questo dato non è sorprendente considerato il fatto che la storia naturale della Sindrome di Tourette sembra essere caratterizzata da una riduzione dei tic con l'età^{4, 34,72}. Inoltre va considerato che alla valutazione iniziale 32/95 dei nostri pazienti erano sottoposti a trattamento farmacologico e tale numero saliva a 69/95 dopo 7 anni di follow up; per tale motivo è pure ipotizzabile che tale riduzione della sintomatologia ticcosa possa anche essere dovuta alla risposta al trattamento. Al contrario la sintomatologia ossessiva (valutata con la CY-BOCS) aumenta significativamente con l'età e tale dato è coerente con altri studi che hanno dimostrato che il peggioramento dei sintomi dovuti al Disturbo Ossessivo Compulsivo segue il peggioramento dei tic nella storia naturale della Sindrome di Tourette³⁴.

Per contestualizzare il nostro studio, esamineremo brevemente la letteratura sulle PUTS e la Sindrome di Tourette. Dalle prime descrizioni e l'originale sviluppo della scala vi è stata una fiorente letteratura che si occupava delle Premonitory Urges – PUs e la Sindrome di Tourette.

Come è stato dimostrato la letteratura sulle Premonitory Urges – PUs è aumentata notevolmente a partire dalle descrizioni autobiografiche di Bliss³⁹, Kane⁴⁰, e Turtle⁴¹. La documentazione medico – scientifica ha quindi seguito questi primi contributi^{36, 37,49}.

Per la necessità di misurare le Premonitory Urges, Kwak e collaboratori³⁸ idearono un questionario per descrivere le Premonitory urges – PUs che erano state riportate da 46/50 (92%) di pazienti: la sensazione più comune che riportavano era l'urgenza di doversi muovere e un impulso a fare il tic (“devo farlo”). Veniva inoltre descritta da 37/50 pazienti (74%) un'intensificazione delle Premonitory Urges – PUs se i pazienti reprimevano in tic, mentre 36/50 pazienti (72%) riportavano una riduzione delle Premonitory Urges – Pus dopo aver fatto il tic.

Quindi nel 2005 Woods e collaboratori⁴⁷ hanno ideato le PUTS e nel 2009 Rosario e collaboratori⁷³ hanno sviluppato la University of Sao Paulo Sensory Phenomena Scale (USP-SPS). La prima è stata più ampiamente utilizzata rispetto alla seconda.

Anche se le PUTS sono state originariamente progettate per essere utilizzate nei bambini e adolescenti, uno studio recente ha dimostrato che la PUTS hanno buone proprietà psicometriche anche negli adulti, avendola somministrata a 102 adulti affetti da Sindrome di Tourette⁶¹, ed è stato quindi suggerito il suo utilizzo a tutte le età.

Le PUTS sono state già tradotte in ebraico e la versione ebraica è stata utilizzata per studiare le Premonitory Urges – PUs in bambini e adolescenti di età compresa fra i 7 e i 15 anni affetti da Sindrome di Tourette e Disturbo cronico da tic⁴⁸.

Sono stati condotti alcuni studi che indagano i fenomeni neurofisiologici che si verificano prima dei tic.

Ad esempio, il potenziale di Bereitschafts nella Sindrome di Tourette è stato inizialmente studiato da Obeso e collaboratori⁷⁴ che hanno notato che i tic semplici nella Sindrome di Tourette non erano preceduti all'EEG da un normale potenziale che precede il movimento, cioè quello che si verifica prima di un movimento volontario, suggerendo che i tic non sono generati allo stesso modo dei movimenti volontari. Successivamente, tali risultati sono stati replicati da Karp e collaboratori⁷⁵ che hanno studiato pazienti con la Sindrome di Tourette, dimostrando che i tic non erano preceduti dal potenziale premotorio di Bereitschafts. Tuttavia, la negatività premotoria era presente in due pazienti con tic, e somigliava al segmento NS (la prima parte del potenziale premotorio) osservato con i movimenti auto - ritmici. Infine, riguardo alle Premonitory Urges – Pus, Duggal e Nizamie⁷⁴ hanno studiato il potenziale di Bereitschafts e le Premonitory Urges - PUs in 3 pazienti affetti da Sindrome di Tourette; il loro

risultato positivo riguardo le Premonitory Urges – PUs e l’assenza del potenziale li ha portati a speculare che i tic non sono interamente dei movimenti involontari, ma “ semi – volontari”. Hanno inoltre suggerito che il potenziale di Bereitschafts può rappresentare un marker neurofisiologico delle Premonitory Urges –PUs nella Sindrome di Tourette.

Southerland Owens e collaboratori⁶² hanno esaminato le Premonitory Urges - PUs e il deficit di gating sensorimotorio utilizzando la PUTS, le USP-SPS, e la Sensory Gating Inventory (SGI), la Structured Interview for Assessing Perceptual Anomalies (SIAPA) e scale che misuravano la gravità della sintomatologia ticcosa in pazienti affetti da Sindrome di Tourette e in controlli sani. I risultati hanno dimostrato che nei pazienti affetti da Sindrome di Tourette, la PUTS e la USP-SPS correlavano significativamente tra di loro, ma non con la SGI e la SIAPA. Inoltre né le Premonitory Urges – PUs né il gating sensorimotorio correlavano con la severità dei tic. I punteggi della SGI ma non della SIAPA erano elevati nei soggetti affetti dalla Sindrome di Tourette. Hanno quindi concluso che la SGI potrebbe essere utile per studiare tali fenomeni nella Sindrome di Tourette.

Alcuni Autori hanno suggerito che i tic possono essere rinforzati negativamente dalla rimozione delle Premonitory Urges – Pus^{77,78}; altri autori hanno invece trovato dati discordanti⁷⁹. In questo contesto, Ganos e collaboratori⁶⁶ hanno studiato 15 pazienti affetti da Sindrome di Tourette utilizzando la PUTS e nonostante tutti i pazienti riferivano Premonitory Urges – PUs prima dei tic, non hanno riscontrato alcuna correlazione tra i punteggi della PUTS e il punteggio di Rush basato sul potenziale di inibizione così come con il potenziale puro di

inibizione del tic motorio. I punteggi della PUTS erano correlati con la sottoscale “interference” della YGTSS. Gli Autori hanno quindi suggerito che le Premonitory Urges – PUs e l’inibizione del tic non sono direttamente correlati. Inoltre, gli stessi Autori hanno suggerito che sembrano esserci almeno due sistemi neurofisiologici distinti di urgenza / generazione dei tic e di controllo dei tic negli adulti con Sindrome di Tourette⁶⁶.

Riguardo la correlazione tra la Qualità della Vita e le Premonitory Urges – PUs, è importante notare che Crossley e Cavanna⁶⁵ hanno studiato la relazione tra la qualità della vita e la PUTS in pazienti adulti affetti da Sindrome di Tourette e hanno trovato che la presenza di Premonitory Urges – PUs era associata con una bassa qualità della vita: come già diversi studi avevano dimostrato precedentemente, le Premonitory Urges – PUs sono correlate positivamente con le misure che valutano il Disturbo Ossessivo Compulsivo e i Comportamenti Ossessivo Compulsivi; per tale motivo non sorprende che nello studio condotto da Crossley e Cavanna⁶⁵ la relazione più forte sia stata trovata tra le Premonitory Urges – PUs e la sottoscale delle ossessioni e dei problemi psicologici della GTS – QOL.

Solo uno studio ha valutato la correlazione tra la PUTS e la terapia farmacologica non trovando relazioni significative⁵⁷.

Banaschewski⁴⁴ e collaboratori hanno riportato che la durata dei tic e l’età all’esordio non sembrano avere alcuna influenza sulle Premonitory - Urges.

I fattori eziologici che probabilmente contribuiscono alla determinazione degli endofenotipi della Sindrome di Tourette sono stati accuratamente studiati⁸⁰, e le

Premonitory Urges - PUs potrebbero rappresentare la chiave di lettura per spiegarne alcuni. Tante ipotesi sono state poste sui correlati neuroanatomici e neurofisiologici delle Premonitory Urges – PUs e la gravità dei tic. Infatti, le Premonitory Urges – Pus rappresentano un coinvolgimento dell'area motoria supplementare^{57,65,66} così come della regioni posteriori parietali, dell'opercolo, dell'insula e della corteccia anteriore⁶⁶.

Lo scopo ultimo degli studiosi che si occupano della Sindrome di Tourette e la riduzione dello stress, la riduzione della gravità della sintomatologia ticcosa e un miglioramento della qualità della vita dei pazienti affetti; ciò può essere ottenuto grazie a tecniche di psicoeducazione, formazione/informazione dei pazienti e attraverso una lunga terapia farmacologica⁷². Attualmente, inoltre l'Habit Reversal Training⁸¹, l'Exposure and Response Prevention^{82,83} e l'intervento Cognitivo Comportamentale⁸⁴ sembrano essere tecniche di intervento di successo nella cura dei tic; tutte e tre le tecniche usano la capacità di percepire le Premonitory Urges - PUs.

8. CONCLUSIONI

Nel nostro studio abbiamo riportato le buone proprietà psicometriche della traduzione Italiana della PUTS, fornendo così un utile strumento per la valutazione delle Premonitory Urges – PUs in bambini e adolescenti italiani affetti da Sindrome di Tourette.

Non abbiamo trovato alcuna correlazione tra il punteggio della PUTS e la gravità dei tic né alla valutazione iniziale né al follow up. Questo dato è in accordo con 2 altri studi ma in contrasto con altri 8 che hanno riportato invece una correlazione tra la PUTS/Premonitory Urges – Pus e la gravità dei tic. L'età dei pazienti studiati nei diversi studi può aver contribuito a tali differenze. Tuttavia ulteriori studi dovrebbero essere condotti per chiarire tali contrasti.

Abbiamo invece trovato una correlazione positiva tra i punteggi della PUTS e le ossessioni (CY-BOCS) alla valutazione iniziale ma soprattutto al follow up. I punteggi della CY-BOCS aumentano significativamente con l'età. I nostri risultati sono in accordo con la maggioranza degli studi che hanno analizzato questo aspetto, a dimostrazione delle proprietà della PUTS ed il riconoscimento che il Disturbo Ossessivo Compulsivo e i Comportamenti Ossessivo Compulsivi sono una parte integrante della Sindrome di Tourette. Ulteriori studi sarebbero auspicabili per aumentare le conoscenze in tale ambito.

Non abbiamo trovato correlazioni tra la PUTS e le varie psicopatologie associate quali ad esempio l'ansia, la depressione, e i comportamenti internalizzanti ed

esternalizzanti. Altri studi, condotti sia in bambini che in adulti invece hanno trovato correlazioni e per tale motivo la letteratura risulta divisa su questo aspetto. Anche se è interessante sottolineare che i due studi che non hanno riportato alcuna correlazione tra la PUTS e depressione sono stati entrambi condotti su bambini e che per entrambi sono state utilizzati strumenti di valutazione progettati per bambini.

Nel nostro campione, i punteggi della YGTSS sono diminuiti notevolmente con l'età; questo dato non è una sorpresa se consideriamo la storia naturale della Sindrome di Tourette con una documentata riduzione dei tic con l'età^{36,72}. Inoltre 32/95 dei nostri pazienti erano trattati farmacologicamente al momento della valutazione iniziale e 69/95 al follow up e la riduzione della gravità dei tic potrebbe anche essere dovuta alla risposta alla terapia.

In contrasto i punteggi della CY-BOCS sono aumentati significativamente con l'età e tale dato è coerente con altri studi che hanno riportato che il peggioramento del Disturbo Ossessivo Compulsivo segue il peggioramento dei tic³⁶.

In questo studio non abbiamo analizzato l'effetto dei farmaci sulla PUTS. Reese e collaboratori⁶⁶ hanno invece esaminato questo aspetto e non hanno trovato alcuna correlazione tra la PUTS e la risposta alla terapia.

Clinicamente suggeriamo che la storia familiare (Sindrome di Tourette, tic, Disturbo Ossessivo Compulsivo, Comportamento Ossessivo Compulsivo) siano incluse nella valutazione e nell'analisi di studi futuri. Nonostante abbiamo

analizzato un follow up di 7 anni, auspichiamo periodi più lunghi di osservazione per i prossimi studi.

Proponiamo che in futuro, gli studi longitudinali sulla PUTS siano condotti valutando contemporaneamente anche esami neurofisiologici e di neuroimaging (come ad esempio la Risonanza Magnetica Funzionale e il potenziale di Bereitschafts) in modo da individuare un marker neurofisiologico delle Premonitory Urges - PUs e/o endofenotipi della Sindrome di Tourette

Suggeriamo inoltre che studi futuri possano indagare il deficit di gating sensorimotorio nella Sindrome di Tourette utilizzando la SGI e la SIAPA, promuovendo la ricerca sugli endofenotipi e i fenomeni associati alla Sindrome di Tourette.

9. BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, *DSM-V 5th Ed Rev* Washington (DC): American Psychiatric Association 2013.
2. Jankovic J. Phenomenology and Classification of Tics. In Jankovic. J. Ed. Tourette Syndrome. Neurologie Clinics. Vol. 15. Philadelphia: WH Saunders Company 1997, pp 267 – 751.
3. Cavanna AE, Servo S, Monaco F, Robertson MM. The behavioral spectrum of Gilles de la Tourette syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2009 Winter;21(1):13-23.
4. Robertson MM. The Gilles de la Tourette syndrome: the current status. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2012; 97:166-75
5. Grados MA, Mathews CA. Clinical phenomenology and phenotype variability in Tourette syndrome. *J Psychosom Res.* 2009 Dec;67(6):491-6.
6. Baron-Cohen S, Scahill VL, Izaguirre J, Hornsey H, Robertson MM. The prevalence of Gilles de la Tourette syndrome in children and adolescents with autism: a large scale study. *Psychol Med.* 1999 Sep;29(5):1151-9.
7. Robertson e Cavanna 2007. The Gilles de La Tourette Syndrome: a principal component factor analytic study of a large pedigree. *Psychiatr Genet.* 20Jun;17(3):143-52
8. Cavanna AE, Critchley HD, Orth M, Stern JS, Young MB, Robertson MM. Dissecting the Gilles de la Tourette spectrum: a factor analytic study

- on 639 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Dec;82(12):1320-3. doi: 10.1136/jnnp.2010.225029. Epub 2011 Mar 24.
9. Robertson MM. The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome. Part 1: the epidemiological and prevalence studies. *J Psychosom Res*. 2008;65:461-72
 10. Paschou P. The genetic basis of Gilles de la Tourette Syndrome. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013 Jul;37(6):1026-39
 11. Abelson JF¹, Kwan KY, O'Roak BJ, Baek DY, Stillman AA, Morgan TM, Mathews CA, Pauls DL, Rasin MR, Gunel M, Davis NR, Ercan-Sencicek AG, Guez DH, Spertus JA, Leckman JF, Dure LS 4th, Kurlan R, Singer HS, Gilbert DL, Farhi A, Louvi A, Lifton RP, Sestan N, State MW. Sequence variants in *SLITRK1* are associated with Tourette's syndrome. *Science*. 2005 Oct 14;310(5746):317-20.
 12. Paschou P, Yu D, Gerber G, Evans P, Tsetsos F, Davis LK, Karagiannidis I, Chaponis J, Gamazon E, Mueller-Vahl K, Stuhmann M, Schloegelhofer M, Stamenkovic M, Hebebrand J, Noethen M, Nagy P, Barta C, Tarnok Z, Rizzo R, Depienne C, Worbe Y, Hartmann A, Cath DC, Budman CL, Sandor P, Barr C, Wolanczyk T, Singer H, Chou IC, Grados M, Posthuma D, Rouleau GA, Aschauer H, Freimer NB, Pauls DL, Cox NJ, Mathews CA, Scharf JM. Genetic association signal near *NTN4* in Tourette syndrome. *Ann Neurol*. 2014 Aug;76(2):310-5. doi: 10.1002/ana.24215.
 13. Paschou P, Fernandez TV, Sharp F, Heiman GA, Hoekstra PJ. Genetic susceptibility and neurotransmitters in Tourette syndrome. *Int Rev Neurobiol*. 2013;112:155-77

14. Leckman JF, Dolnansky ES, Hardin MT, Clubb M, Walkup JT, Stevenson J, Pauls DL. Perinatal factors in the expression of Tourette's syndrome: an exploratory study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1990 Mar;29(2):220-6
15. Lees AJ, Robertson M, Trimble MR, Murray NM. A clinical study of Gilles de la Tourette syndrome in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1984 Jan;47(1):1
16. Swain JE¹, Scahill L, Lombroso PJ, King RA, Leckman JF. Tourette syndrome and tic disorders: a decade of progress. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007 Aug;46(8):947-68.
17. Chao TK, Hu J, Pringsheim T¹. Prenatal risk factors for Tourette Syndrome: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014 Jan 30;14:53. doi: 10.1186/1471-2393-14-53.
18. Kiessling LS, Marcotte AC, Culpepper L. Antineuronal antibodies: tics and obsessive-compulsive symptoms. *J Dev Behav Pediatr.* 1994 Dec;15(6):421-5.
19. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, Lougee L, Dow S, Zamkoff J, Dubbert BK. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry.* 1998 Feb;155(2):264-71
20. Martino D, Dale RC, Gilbert DL, Giovannoni G, Leckman JF. Immunopathogenic mechanisms in tourette syndrome: A critical review. *Mov Disord.* 2009 Jul 15;24(9):1267-79

21. Lin H, Williams KA, Katsovich L, Findley DB, Grantz H, Lombroso PJ, King RA, Bessen DE, Johnson D, Kaplan EL, Landeros-Weisenberger A, Zhang H, Leckman JF. Streptococcal upper respiratory tract infections and psychosocial stress predict future tic and obsessive-compulsive symptom severity in children and adolescents with Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2010 Apr 1;67(7):684-91
22. Robertson MM, Eapen V. "The National Hospital Interview Schedule for the assessment of Gilles de la Tourette syndrome." *Int J Methods Psychiatr Res* 1996; 6: 203-206
23. Robertson MM, et al. "The Diagnostic Confidence Index: development and clinical associations." *Neurology* 1999;53: 2108-2112
24. Leckman JF, et al. "The Yale Global Tic Severity Rating Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989; 28: 566-573
25. Wechsler D. *Wechsler Intelligence Scale for Children—Third Edition*. The Psychological Corporation, San Antonio, TX 1991
26. Wechsler, D. (1989). *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – Revised*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
27. Scahill L, Riddle MA, McSwiggin-Hardin M, Ort SI, King RA, Goodman WK, Cicchetti D, Leckman JF. "Childrens Yale- Brown obsessive compulsive scale: reliability and validity." *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997 Jun;36(6):844-52.

28. Kovacs M, (1988) “C.D.I Children’s Depression Inventory, Questionario di autovalutazione” , (adattamento italiano a cura di M.Caruffo, R.Cerutti, L.Lucarelli, R.Mayer), O.S. Organizzazzioni speciali, Firenze
29. March JS, Parker JD, Sullivan K, Stallings P, Conners CK. “The Multidimensional Anxiety Scale for Children (MASC): factor, structure, reliability and validity”. *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry*. 1997 Apr; 36(4):554-65.
30. Conners K. Connerr’s Parent and Teacher Rating Scale. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1978
31. Achenbach TN (1991) Manual for the child behaviour checklist/ 4-18 and 1991 profile. Department of Psychiatry, University of Vermont, Burlington
32. Cavanna AE, et al. “The Gilles de la Tourette syndrome-quality of life scale (GTS-QOL): development and validation.” *Neurology*. 2008 Oct 28;71(18):1410-6.
33. Topolski TD, Edwards TC, Patrick DL. Yout Quality of Life Instruments. U. S Version. User’s Manual and Interpretation Guide. First Edition. Seattle Quality of Life Group. University of Washington. Department of Health Services.
34. Bloch MH, Leckman JF. Clinical course of Tourette syndrome. *J Psychosom Res*. 2009 Dec;67(6):497-501
35. Rizzo R, Gulisano M, Cali PV, Curatolo P, “Long term clinical course of Tourette syndrome” *Brain & Development* 34 (2012) 667-673

36. Cohen AJ, Leckman JF. Sensory phenomena associated with Gilles de la Tourette's syndrome. *J Clin Psychiatry*. 1992 Sep;53(9):319-23.
37. Leckman JF, Walker DE, Cohen DJ (1993) Premonitory urge in Tourette' syndrome *Am Journal of Psychiatry* 150; 98-102
38. Kwak C, Dat Vuong K, Jankovic J. Premonitory sensory phenomenon in Tourette's syndrome. *Mov Disord*. 2003 Dec;18(12):1530-3.
39. Bliss J. Sensory experiences of Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1980 Dec;37(12):1343-7.
40. Kane MJ. Premonitory urges as "attentional tics" in Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994 Jul-Aug;33(6):805-8.
41. Turtle L, Robertson MM. Tics, twitches, tales: The experiences of Gilles de la Tourette's syndrome. *Am J Orthopsychiatry*. 2008 Oct;78(4):449-55.
42. Leckman JF, Walker DE, Goodman WK, Pauls DL, Cohen DJ. "Just right" perceptions associated with compulsive behavior in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry*. 1994 May;151(5):675-80.
43. Miguel EC, do Rosário-Campos MC, Prado HS, do Valle R, Rauch SL, Coffey BJ, Baer L, Savage CR, O'Sullivan RL, Jenike MA, Leckman JF. Sensory phenomena in obsessive-compulsive disorder and Tourette's disorder. *J Clin Psychiatry*. 2000 Feb;61(2):150-6; quiz 157.
44. Banaschewski T, Woerner W, Rothenberger A. Premonitory sensory phenomena and suppressibility of tics in Tourette syndrome: developmental aspects in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol*. 2003 Oct;45(10):700-3.

45. Prado HS, Rosário MC, Lee J, Hounie AG, Shavitt RG, Miguel EC. Sensory phenomena in obsessive-compulsive disorder and tic disorders: a review of the literature. *CNS Spectr*. 2008 May;13(5):425-32. Review
46. Cavanna AE, Nani A. Tourette syndrome and consciousness of action. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2013 Sep 23;3. pii: tre-03-181-4368-1
47. Woods DW, Piacentini J, Himle MB, Chang S. Premonitory Urge for Tics Scale (PUTS): initial psychometric results and examination of the premonitory urge phenomenon in youths with Tic disorders. *J Dev Behav Pediatr*. 2005 Dec;26(6):397-403.
48. Steinberg et al. Tic disorder and premonitory urge *J Neural Transm* 2010 117; 27-8
49. Shapiro, AK., Shapiro, ES, Young, J.C., Feinberg TE (1988). Sensory tic. In Shapiro, AK., Shapiro, ES, Young, J.C., Feinberg TE (eds) *Gilles De La Tourette Syndrome*, vol 356, 2nd edn. Raven Press Ltd; New York, pp360.
50. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. The clinical features of psychogenic movement disorders resembling tics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 May;85(5):573-5
51. Roze E, Bounolleau P, Ducreux D, Cochen V, Leu-Semenescu S, Beaugendre Y, Lavallard-Rousseau MC, Blancher A, Bourdain F, Dupont P, Carluer L, Verdure L, Vidailhet M, Apartis E. Propriospinal myoclonus revisited: Clinical, neurophysiologic, and neuroradiologic findings. *Neurology*. 2009 Apr 14;72(15):1301-9.

52. Kent L, Blake A, Whitehouse W. Eyelid myoclonia with absences: phenomenology in children. *Seizure*. 1998 Jun;7(3):193-9.
53. Eddy CM, Rizzo R, Gulisano M, et al. Quality of life in young people with Tourette syndrome: a controlled study. *J Neurol*. 2011;258:291-301
54. Eddy CM, Cavanna AE, Gulisano M, Agodi A, Barchitta M, Cali P, Robertson MM, Rizzo R Clinical correlates of quality of life in Tourette syndrome. *Mov Disord*. 2011 Mar;26(4):735-8
55. Lang AE. Patient perception of tic and other movement disorders. *Neurology* 1991; 21:13-23.
56. Cavanna AE, David K, Orth M, Robertson MM. Predictors during childhood of future health-related quality of life in adults with Gilles de la Tourette syndrome. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012 Nov;16(6):605-12
57. Reese HE, Scahill L, Peterson AL, Crowe K, Woods DW, Piacentini J, Walkup JT, Wilhelm S. The premonitory urge to tic: measurement, characteristics, and correlates in older adolescents and adults. *Behav Ther*. 2014 Mar;45(2):177-86.
58. Rajagopal S, Cavanna AE Premonitory urges and repetitive behaviours in adult patients with Tourette syndrome. *Neurol Sci*. 2014 Mar 7
59. Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Fleischman, R. L., Hill, C. L., et al. (1989a). The Yale-Brown obsessive-compulsive scale. Part I. Development, use, and reliability. *Archives of General Psychiatry*, 46, 1006–1011.

60. Goodman, W. L., Price, L. H., Rasmussen, S. A., & Mazure, C. (1989b).
The Yale-Brown obsessive–compulsive scale (Y-BOCS): Validity.
Archives of General Psychiatry, 46, 1012–1016.
61. Crossley E, Seri S, Stern JS, Robertson MM, Cavanna AE. Premonitory
urges for tics in adult patients with Tourette syndrome. Brain Dev. 2014
Jan;36(1):45-50
62. Sutherland Owens AN, Miguel EC, Swerdlow NR. Sensory gating scales
and premonitory urges in Tourette syndrome. ScientificWorldJournal.
2011 Mar 22;11:736-41
63. Steinberg T, Harush A, Barnea M, Dar R, Piacentini J, Woods D, Shmuel-
Baruch S, Apter A. Tic-related cognition, sensory phenomena, and anxiety
in children and adolescents with Tourette syndrome. Compr Psychiatry.
2013 Jul;54(5):462-6.
64. Chee KY, Sachdev P. A controlled study of sensory tics in Gilles de la
Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder using a structured
interview. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997 Feb;62(2):188-92.
65. Crossley E, Cavanna AE. Sensory phenomena: clinical correlates and
impact on quality of life in adult patients with Tourette syndrome.
Psychiatry Res. 2013 Oct 30;209(3):705-10
66. Ganos C, Kahl U, Schunke O, Kühn S, Haggard P, Gerloff C, Roessner V,
Thomalla G, Münchau A. Are premonitory urges a prerequisite of tic
inhibition in Gilles de la Tourette syndrome? J Neurol Neurosurg
Psychiatry. 2012 Oct;83(10):975-8

67. Robertson MM, Gourdie A. Familial Tourette's syndrome in a large British pedigree. Associated psychopathology, severity, and potential for linkage analysis. *Br J Psychiatry*. 1990 Apr;156:515-21.
68. Pauls DL, Hurst CR, Kruger SD, Leckman JF, Kidd KK, Cohen DJ. Gilles de la Tourette's syndrome and attention deficit disorder with hyperactivity. Evidence against a genetic relationship
69. Eapen V, Robertson MM, Alsobrook JP 2nd, Pauls DL. Obsessive compulsive symptoms in Gilles de la Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder: differences by diagnosis and family history. *Am J Med Genet*. 1997 Jul 25;74(4):432-8.
70. Leckman JF, Walker DE, Cohen DJ (1993) Premonitory urge in Tourette' syndrome *Am Journal of Psychiatry* 150; 98-102
71. Davis LK, Yu D, Keenan CL, Gamazon ER, Konkashbaev AI, Derks EM, Neale BM, Yang J, Lee SH, Evans P, Barr CL, Bellodi L, Benarroch F, Berrio GB, Bienvenu OJ, Bloch MH, Blom RM, Bruun RD, Budman CL, Camarena B, Campbell D, Cappi C, Cardona Silgado JC, Cath DC, Cavallini MC, Chavira DA, Chouinard S, Conti DV, Cook EH, Coric V, Cullen BA, Deforce D, Delorme R, Dion Y, Edlund CK, Egberts K, Falkai P, Fernandez TV, Gallagher PJ, Garrido H, Geller D, Girard SL, Grabe HJ, Grados MA, Greenberg BD, Gross-Tsur V, Haddad S, Heiman GA, Hemmings SM, Hounie AG, Illmann C, Jankovic J, Jenike MA, Kennedy JL, King RA, Kremeyer B, Kurlan R, Lanzagorta N, Leboyer M, Leckman JF, Lennertz L, Liu C, Lochner C, Lowe TL, Macciardi F, McCracken JT, McGrath LM, Mesa Restrepo SC, Moessner R, Morgan J, Muller H,

Murphy DL, Naarden AL, Ochoa WC, Ophoff RA, Osiecki L, Pakstis AJ, Pato MT, Pato CN, Piacentini J, Pittenger C, Pollak Y, Rauch SL, Renner TJ, Reus VI, Richter MA, Riddle MA, Robertson MM, Romero R, Rosário MC, Rosenberg D, Rouleau GA, Ruhrmann S, Ruiz-Linares A, Sampaio AS, Samuels J, Sandor P, Sheppard B, Singer HS, Smit JH, Stein DJ, Strengman E, Tischfield JA, Valencia Duarte AV, Vallada H, Van Nieuwerburgh F, Veenstra-Vanderweele J, Walitza S, Wang Y, Wendland JR, Westenberg HG, Shugart YY, Miguel EC, McMahon W, Wagner M, Nicolini H, Posthuma D, Hanna GL, Heutink P, Denys D, Arnold PD, Oostra BA, Nestadt G, Freimer NB, Pauls DL, Wray NR, Stewart SE, Mathews CA, Knowles JA, Cox NJ, Scharf JM. Partitioning the heritability of Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder reveals differences in genetic architecture. *PLoS Genet.* **2013** Oct;9(10):e1003864.

72. Robertson MM. Gilles de la Tourette syndrome: the complexities of phenotype and treatment. *Br J Hosp Med (Lond).* 2011 Feb;72(2):100-7.
73. Rosario MC, Prado HS, Borcato S, Diniz JB, Shavitt RG, Hounie AG, Mathis ME, Mastrosoza RS, Velloso P, Perin EA, Fossaluza V, Pereira CA, Geller D, Leckman J, Miguel E. Validation of the University of São Paulo Sensory Phenomena Scale: initial psychometric properties. *CNS Spectr.* 2009 Jun;14(6):315-23.
74. Obeso JA, Rothwell JC, Marsden CD. Simple tics in Gilles de la Tourette's syndrome are not prefaced by a normal premovement EEG potential. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1981 Aug;44(8):735-8.

75. Karp BI, Porter S, Toro C, Hallett M. Simple motor tics may be preceded by a premotor potential. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996 Jul;61(1):103-6.
76. Duggal HS, Nizamie SH. Bereitschaftspotential in tic disorders: a preliminary observation. *Neurol India*. 2002 Dec;50(4):487-9.
77. Himle MB, Woods DW, Conelea CA, Bauer CC, Rice KA. Investigating the effects of tic suppression on premonitory urge ratings in children and adolescents with Tourette's syndrome. *Behav Res Ther*. 2007 Dec;45(12):2964-76
78. Capriotti MR, Brandt BC, Turkel JE, Lee HJ, Woods DW. Negative Reinforcement and Premonitory Urges in Youth With Tourette Syndrome: An Experimental Evaluation. *Behav Modif*. 2014 Apr 21
79. Specht MW, Woods DW, Nicotra CM, Kelly LM, Ricketts EJ, Conelea CA, Grados MA, Ostrander RS, Walkup JT. Effects of tic suppression: ability to suppress, rebound, negative reinforcement, and habituation to the premonitory urge. *Behav Res Ther*. 2013 Jan;51(1):24-30
80. Robertson MM, Eapen V. Tourette's: Syndrome, disorder or spectrum? Classificatory challenges and an appraisal of the DSM criteria. *Asian J Psychiatr*. 2014 Oct;11:106-13.
81. Wilhelm S, Deckersbach T, Coffey BJ, Bohne A, Peterson AL, Baer L. Habit reversal versus supportive psychotherapy for Tourette's disorder: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2003 Jun;160(6):1175-7.

82. Verdellen CW¹, Keijsers GP, Cath DC, Hoogduin CA. Exposure with response prevention versus habit reversal in Tourettes's syndrome: a controlled study. *Behav Res Ther.* 2004 May;42(5):501-11.
83. Van de Griendt JM, Verdellen CW, van Dijk MK, Verbraak MJ. Behavioural treatment of tics: habit reversal and exposure with response prevention. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013 Jul;37(6):1172-7.
84. Piacentini J, Woods DW, Scahill L, Wilhelm S, Peterson AL, Chang S, Ginsburg GS, Deckersbach T, Dziura J, Levi-Pearl S, Walkup JT. Behavior therapy for children with Tourette disorder: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010 May 19;303(19):1929-37

Tabella 1: Confronto tra i dati demografici e neuropsicologici alla valutazione iniziale e al follow up

	Valutazione Iniziale	Follow-up	Valore p/z
Età	5.3 (1.5)	15.1 (3.7)	
PUTS	13.4 (5.5)	24.1 (6.1)	,000
YGTSS	33.1 (8.2)	26.5 (8.3)	,000
CY-BOCS	19.1 (7.4)	30 (5.9)	,006
CADS	33.7 (17.1)	16.9 (9.9)	,000
CBCL		33.4 (23.7)	
MASC		42.1 (14.1)	
CDI		8.1 (5.8)	

PUTS: Premonitory urge for tic scale

YGTSS: Yale global tic severity scale

CY-BOCS: Child Yale Brown obsessive compulsive scale for children

CBCL: Child behavior check list

MASC: Multidimensional anxiety scale for children

CDI: Child depression inventory

CADS: ADHD Rating Scale /DSM-IV Scale

Standard deviation in shown between parenthesis

Tabella 2: Correlazione tra i punteggi delle PUTS, CY-BOCS e YGTSS

		YGTSS iniziale	CY- BOCS Iniziale	YGTSS follow- up	CY- BOCS follow- up	YGTSS Var %	CY- BOCS Var%
PUTS iniziale	Correlazione coefficient Rho Spearman	-,156	,037*				
	Sig. (2- code)	,131	,720				
PUTS follow- up	Correlazione coefficient Rho Spearman			,158	,088*		
	Sig. (2- code)			,127	,394		
PUTS var%	Correlazione coefficient Rho Spearman					-0,21	,003*
	Sig. (2- code)					,837	,978

PUTS: Premonitory urge for tic scale

YGTSS: Yale global tic severity scale

CY-BOCS: Child Yale Brown obsessive compulsive scale for children
Var: Variance

*: Statistically significant

Tabella 3: correlazione tra PUTS e CADS, MASC, CDI e CBCL

		CADS Iniziale	CADS follow- up	MASC follow- up	CDI follow- up	CBCL follow- up
PUTS iniziale	Correlazione coefficient Rho Spearman	-,156				
	Sig. (2- code)	,121				
PUTS follow- up	Correlazione coefficient Rho Spearman		,162	,158	,188	,170
	Sig. (2- code)		,130	,127	,194	,141

PUTS: Premonitory urge for tic scale

CBCL: Child behavior check list

MASC: Multidimensional anxiety scale for children

CDI: Child depression inventory

CADS: ADHD Rating Scale /DSM-IV Scale

FIGURE. 1

Table 1. Definitions and Descriptions of Different Types of Premonitory Urges

Term	Definition	Description
Sensory tic	Somatic sensation in the body, especially in bones, muscles, and joints, that leads the individual to perform voluntary movements to relieve the sensation.	Uncomfortable tactile, visceral, or musculoskeletal sensation that comes immediately before or accompanies the repetitive behavior. The individual is driven to repeat certain movements until he/she experiences a sense of relief.
Sensory phenomenon/ premonitory experience	Uncomfortable physical sensations in skin, muscles, joints, and other parts of the body that may be accompanied by perceptual stimuli (visual, auditory, tactile).	Itchy, tense, or tight sensation with a specific anatomic location, which leads to the feeling of wanting to release the repetitive behavior.
Just-right experience	A force, triggered by visual, auditory, or tactile perceptions, as well as a feeling of imperfection about actions and intention, that leads to the individual performing compulsive acts until the actions are felt by the individual to be complete.	A need to feel that objects look a certain 'just-right' way; that objects and people sound a certain 'just-right' way; or that objects and people have to be touched in a certain 'just-right' way.
Urge	A drive or impulse to perform the repetitive behavior in the absence of any obsession, worry, fear, or bodily sensation.	A need to perform repetitive actions that is not preceded by obsessions or sensory phenomena.

APPENDICE 1

Premonitory Urge for Tics Scale (PUTS)

Please, answer the following questions. Try to be very honest when you answer them. Mark the box that describes best how you feel.

	Not at all	A little	Pretty much	Very much
1. Right before I do a tic, I feel like my insides are itchy.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Right before I do a tic, I feel pressure inside my brain or body.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Right before I do a tic, I feel “wound up” or tense inside.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Right before I do a tic, I feel like something is not “just right”.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Right before I do a tic, I feel like something isn’t complete.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Right before I do a tic, I feel like there is energy in my body that needs to get out.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. I have these feelings almost all the time, before I do a tic.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. After I do the tic, the itchiness, energy, pressure, tense feelings or feelings that something isn’t “just right” or complete go away, at least for a while.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. I am able to stop my tics even if only for a short period of time.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

APPENDICE 2

Premonitory Urge for Tics Scale – Versione Italiana (PUTS –I)

	Mai	Quasi Mai	Spesso	Sempre
1. Proprio prima di fare un tic, sento come un prurito all'interno del mio corpo.				
2. Proprio prima di fare un tic, sento come una pressione dentro il cervello o il mio corpo				
3. Proprio prima di fare un tic, mi sento agitato e una tensione dentro				
4. Proprio prima di fare un tic, avverto una strana sensazione come se “ non fosse tutto a posto”				
5. Proprio prima di fare un tic, avverto una strana sensazione come se dentro il mio corpo ci sia qualcosa di incompleto				
6. Proprio prima di fare il tic, sento come se nel mio corpo ci fosse un'energia che vuole uscire fuori.				
7. Sento queste sensazioni praticamente sempre prima di fare un tic				
8. Dopo che faccio il tic, il prurito, l'energia, la pressione, il senso di tensione o la sensazione che qualcosa non sia a posto o che debba essere completata, va via per un pò				
9. Sono capace di sopprimere i miei tic, anche se per un breve periodo				

