

# Lo spettro psicopatologico della sindrome di Gilles de la Tourette

## *The psychopathological spectrum of Gilles de la Tourette syndrome*

A.E. CAVANNA\* \*\*  
 M. MULA\*\* \*\*\*  
 H.D. CRITCHLEY\*  
 M.M. ROBERTSON\*  
 F. MONACO\*\*

\* Institute of Neurology, Queen Square, London, UK; \*\* Clinica Neurologica, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara; \*\*\* Clinica Psichiatrica, Università di Pisa

### Key words

*Gilles de la Tourette syndrome* • Tics • Obsessive compulsive disorder • Psychopathology

Correspondence: Dr. Andrea E. Cavanna, Clinica Neurologica, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", A.O. "Maggiore della Carità", corso Mazzini 18, 28100 Novara, Italy  
 Tel. +39 0321 3733371  
 Fax +39 0321 3733298  
 A.Cavanna@ion.ucl.ac.uk

### Summary

#### Aims

*Gilles de la Tourette syndrome, originally described by Georges Gilles de la Tourette in 1885, is a developmental neuropsychiatric disorder characterised by multiple motor and vocal tics, usually presenting with a waxing and waning course over time. Complex tic-related symptoms, such as forced touching, self-injurious behaviours, echolalia/echopraxia, palilalia/palipraxia, and coprophenomena, have been included in the classical clinical picture. Moreover, associated psychopathology is quite common, especially obsessive-compulsive disorder, attention-deficit and hyperactivity disorder, anxiety and mood disorders. Converging evidence from epidemiological, phenomenological, neuroanatomical and genetic studies suggests that certain psychopathological features are not integral to the syndrome, whereas others seem to be genetically linked. However, controversy has traditionally characterised our understanding of the links between the behavioural problems and Gilles de la Tourette syndrome. The present report provides an up-to-date review of the psychopathological profile of Gilles de la Tourette syndrome, with a special emphasis on treatment implications.*

#### Methods

*The authors analysed the evidence from the literature (sources: PubMed, PsycInfo) regarding Gilles de la Tourette syndrome, focusing on its clinical phenomenology and the following psychiatric comorbidities: obsessive-compulsive disorder/behaviours, attention-deficit and hyperactivity disorder, depression, and personality disorders.*

#### Results

*Current evidence suggests that the psychopathological spectrum of Gilles de la Tourette syndrome may be described as follows: specific obsessive-compulsive symptoms are an integral part of the syndrome, as they are genetically related to simple and complex tics; attentional problems and hyperactivity, albeit common, seem to be genetically linked only in some cases; depression is common as well, yet multifactorial in aetiology; personality disorders have been poorly investigated, and may be related to co-morbidity issues rather than to Gilles de la Tourette syndrome per se. Finally, the possibility of a more severe psychopathological profile resulting from referral bias should always be taken in due account (Tables II, III).*

#### Conclusions

*Further studies are needed to identify more precisely the phenotype not only of Gilles de la Tourette Syndrome, but also of the associated psychopathological disorders. It has increasingly been acknowledged that environmental factors, such as perinatal difficulties and streptococcal infections, can be invoked as putative patho-aetiological mechanisms for a subgroup of cases of Gilles de la Tourette syndrome. In this respect, future research examining the psychopathologies with more structured and rigorous methods, linking them to genetic, neuroimaging, neuroimmunological, and neuropsychological studies, will be fruitful in clarifying whether or not the "genetic Gilles de la Tourette syndrome" shares the same phenotype with the "environmentally driven Gilles de la Tourette syndrome".*

### Ringraziamenti

Gli Autori ringraziano l'anonimo reviewer per gli utili suggerimenti alla versione preliminare del manoscritto.

*In its "highest" forms, Tourette's syndrome involves every aspect of the affective, the instinctual and the imaginative life; in its "lower", and perhaps commoner, forms, there may be little more than abnormal movements and impulsivity, though even here there is an element of strangeness.*

O. Sacks, *Witty Ticky Ray, "The man who mistook his wife for a hat" (1985).*

## Introduzione. La malattia di Georges Gilles de la Tourette

Georges Albert Edouard Brutus Gilles de la Tourette (1857-1904) (Fig. 1) descrisse la malattia che oggi porta il suo nome in un celebre articolo del 1885 intitolato "Studio su un'affezione caratterizzata da incoordinazione motoria accompagnata da ecolalia e coprolalia" <sup>1</sup>. Tra i casi presentati da Georges Gilles de la Tourette figura quello della Marchesa di Dampierre, nobile dama francese passata alla storia per aver destato più volte scandalo nei salotti dell'alta società dell'epoca a causa delle sue involontarie scosse motorie ed esplosioni verbali (cfr. anche Itard <sup>2</sup>). Fin da questa prima descrizione, è evidente l'aspetto poliedrico e sfaccettato, a ponte tra disordine del movimento e patologia psichiatrica, che caratterizza la "malattia dei tic multipli e complessi". Tra i personaggi celebri che potrebbero avere avuto la sindrome di Gilles de la Tourette (SGT) vi sono il letterato inglese Samuel Johnson (v. oltre) e Wolfgang Amadeus Mozart, anche se per quest'ultimo la materia è ancora oggetto di controversie <sup>3,4</sup>.

In base ai criteri attualmente in uso, la diagnosi di SGT è esclusivamente di tipo clinico e risponde alla definizione di disturbo del movimento ad esordio in età giovanile (prima dei 18 anni), caratterizzato dalla presenza di più tic motori e almeno un tic vocale per un periodo di tempo superiore a un anno <sup>5</sup>. È importante rilevare che, rispetto alla precedente versione del DSM-IV <sup>6</sup>, nell'edizione *text revision* la diagnosi di SGT non richiede più che i sintomi siano fonte di disagio o di compromissione della funzionalità sociale/lavorativa per il paziente (Tab. I).

Recenti studi epidemiologici indicano che la SGT è assai più diffusa di quanto si ritenesse un tempo. La

prevalenza nella popolazione generale è tradizionalmente ritenuta pari allo 0,5 per 1000 <sup>7</sup>. Tuttavia, è stato dimostrato che lo 0,6-1% dei bambini in età scolare <sup>8-11</sup> soddisfa i criteri diagnostici per SGT: in molti casi si tratta di forme non severe, tali da non destare preoccupazione nel paziente o in chi gli sta accanto. In generale, la SGT è circa tre volte più frequente nei pazienti di sesso maschile <sup>12</sup>.

È stato ampiamente chiarito che la SGT rappresenta un'entità nosologica eterogenea, a componente ereditaria multifattoriale <sup>13</sup>. L'eziologia non è nota con precisione. In alcuni casi, sembrano giocare un ruolo importante anche specifici fattori ambientali, come la risposta di tipo autoimmune all'infezione da Streptococco beta-emolitico di gruppo A, con produzione di anticorpi diretti contro i gangli della base. In base a questo modello eziopatogenetico, la SGT apparterebbe al gruppo di patologie neuropsichiatriche identificato nella letteratura anglosassone con l'acronimo PANDAS, *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infection* <sup>14,15</sup>, il cui prototipo è rappresentato dalla corea reumatica, o corea di Sydenham.

Indagini strumentali condotte con metodiche di *neuroimaging* strutturale e funzionale, come la risonanza magnetica funzionale (fMRI) e la tomografia ad emissione di positroni (PET) hanno evidenziato alterazioni a livello dei gangli della base, e specificamente dei circuiti dopaminergici che collegano il corpo striato alla corteccia frontale (corteccia cingolata anteriore, corteccia, orbitofrontale). Tuttavia i dati morfofunzionali finora ottenuti presentano discordanze significative <sup>12</sup>.

Nel corso del tempo, diverse patologie psichiatriche sono state descritte in associazione ai tic motori e vocali. Queste descrizioni hanno generato spinose controversie circa la relazione esistente tra le diverse con-

**Tab. I.** Criteri DSM-IV-tr per la diagnosi della sindrome di Gilles de la Tourette (American Psychiatric Association, 2000), modificata. *DSM-IV-tr diagnostic criteria for Gilles de la Tourette syndrome (American Psychiatric Association, 2000), modified.*

1. Presenza, non necessariamente concomitante, di più tic motori e uno o più tic vocali.
2. I tic si manifestano più volte al giorno (solitamente in accessi), con frequenza quasi quotidiana oppure intermittente per più di un anno, durante il quale non si è verificato un periodo libero da tic superiore ai 3 mesi consecutivi.
3. L'età di esordio è prima dei 18 anni.
4. Il disturbo non è dovuto agli effetti diretti dell'assunzione di una sostanza (es. stimolanti) o a una condizione medica generale (es. malattia di Huntington o encefalite postvirale).

**Fig. 1.** Georges Gilles de la Tourette (1857-1904).



dizioni psicopatologiche associate alla SGT, tra chi nega l'esistenza di disturbi psichiatrici intrinsecamente collegati alla SGT<sup>16-18</sup>, e chi sostiene che la SGT sia associata a specifici disturbi del comportamento ("spettro psicopatologico" della SGT), e che taluni disturbi di tipo ansioso e del tono dell'umore siano in alcuni casi geneticamente correlati alla SGT<sup>19,20</sup>. Inoltre, recentemente si sono andate accumulando evidenze sperimentali in favore dell'ipotesi secondo cui i sintomi ossessivo-compulsivi costituiscono parte integrante della SGT<sup>21,22</sup>. A questo proposito, è significativo ricordare che un ampio studio multicentrico condotto in 22 Paesi ha coinvolto 3.500 soggetti con SGT di ogni età: la grande maggioranza dei pazienti (88%) presentava disturbi del comportamento, soprattutto di tipo ossessivo-compulsivo (59%) in associazione ai tic<sup>23</sup>. Dopo una sintetica presentazione della multiforme sintomatologia della SGT, il presente lavoro si focalizza sui disturbi comportamentali di più frequente riscontro nei pazienti con SGT di età infantile<sup>24</sup> ed adulta<sup>25</sup>, quali il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC), il disturbo da disattenzione e iperattività (*attention-deficit and hyperactivity disorder*, ADHD), i disturbi depressivi e i disturbi di personalità. Le ipotesi circa l'eziologia dei diversi disturbi psichiatrici associati alla SGT verranno discusse caso per caso, insieme alle specifiche strategie farmacoterapiche.

## Tic e sintomi correlati

I tic motori e vocali rappresentano l'elemento fondamentale ai fini della diagnosi clinica di SGT<sup>5,26</sup>. Circa i tic vocali, alcuni Autori hanno suggerito che sarebbe più corretto parlare di tic fonici, dal momento che non tutti prevedono il coinvolgimento delle corde vocali<sup>27</sup>. In generale, si distinguono:

- tic motori semplici, con prevalente coinvolgimento della muscolatura mimica del volto: ammiccamento, rotazione degli occhi, protrusione della lingua, smorfie del viso ecc.;
- tic motori complessi: atto di saltare, accovacciarsi, aggiustarsi i vestiti ecc.;
- tic vocali: grugniti, colpi di tosse, atto di schiarirsi la voce, fischiare, ecc.

Nel corso degli anni, i tic presentano un andamento incostante, con periodi di maggiore e minore intensità e frequenza. Nell'arco della giornata, i tic si manifestano a ondate, e sono tipicamente aggravati dalle situazioni di stress e di tensione, oppure dall'inattività; viceversa, la concentrazione e l'attività fisica ne determinano un miglioramento<sup>28</sup>. Caratteristicamente, i tic sono preceduti da sensazioni soggettive di disagio e tensione, cui i tic stessi offrono sollievo temporaneo. Tali sensazioni sono anche dette sensazioni premonitrici (*premonitory sensations*) o tic sensitivi, e vengono riportate dalla grande maggioranza

dei pazienti (oltre 80%)<sup>29</sup>. Inoltre, i pazienti sono in grado di sopprimere volontariamente i tic per un periodo di tempo variabile (secondi-minuti-ore), a spese di un accumulo di "tensione interna", che determina un successivo *rebound*<sup>28</sup>.

Tra i sintomi tic-correlati, sono stati descritti la balbuzie, l'ecolalia (impulso a ripetere le parole pronunciate da altri), l'ecoprassia (impulso a ripetere le azioni compiute da altri), la palilalia (impulso a ripetere più volte le parole appena pronunciate), la paliprassia (impulso a ripetere più volte le azioni appena compiute), la coprolalia (impulso a proferire espressioni volgari e/o oscene), la coproprassia (impulso a compiere gesti volgari e/o osceni). È bene ricordare che i coprofenomeni sono stati descritti in una percentuale di pazienti non superiore al 10%<sup>27</sup>, e che in generale i sintomi tic-correlati non sono necessari per la diagnosi di SGT<sup>5,26</sup>, anche se aumentano significativamente l'indice di confidenza diagnostica<sup>30</sup>.

In aggiunta ai coprofenomeni, sono stati descritti altri comportamenti socialmente inappropriati (*non-obscene socially inappropriate behaviours*, NOSIB), caratterizzati da eccessiva disinibizione e discontrollo degli impulsi<sup>31</sup>. Talora sono presenti comportamenti autolesivi minori (onicofagia, tricotillomania, ecc.); tuttavia sono stati descritti casi più gravi di automutilazione), e da taluni soggetti viene riferita attrazione verso oggetti pericolosi o potenzialmente dannosi (strumenti taglienti, fonti di calore)<sup>32</sup>. Infine, frequentemente vi è impulso a percuotere, spingere, stringere o toccare oggetti o persone o parti del proprio corpo ("*forced touching*")<sup>27</sup>.

Recentemente, Packer<sup>33</sup> e Robertson<sup>34</sup> hanno proposto una distinzione tra diversi sottotipi nell'ambito della SGT, ai fini di una più accurata caratterizzazione fenotipica (Tab. II). La necessità di distinguere tra forma "pura" di SGT ("*pure Tourette syndrome*"), forma completa di SGT ("*full-blown Tourette syndrome*") e forma SGT "plus" ("*Tourette syndrome plus*"), è indicativa del progressivo mutamento di prospettiva circa la SGT, da entità nosologica rigidamente definita a spettro neuropsichiatrico articolato.

## Sindrome di Gilles de la Tourette e Psicopatologia

### DISTURBO OSSESSIVO-COMPULSIVO

Tra i disturbi psichiatrici che si possono associare ai sintomi caratteristici della SGT, il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC), classificato tra i disturbi d'ansia<sup>5</sup>, è quello che è stato più dettagliatamente analizzato e descritto. Vi verrà pertanto dedicato ampio spazio e particolare attenzione, proponendolo come modello paradigmatico per lo studio della psicopatologia correlata alla SGT.

**Tab. II.** Principali forme di presentazione della sindrome di Gilles de la Tourette (SGT). *Main clinical presentations of Gilles de la Tourette syndrome.*

Forma	Caratteristiche
SGT pura	Solamente tic motori e vocali
SGT completa	Tic motori e vocali e sintomi tic-correlati: ecolalia/prassia, palilalia/prassia; coprolalia/prassia ecc.
SGT plus	Tic motori e vocali, sintomi tic-correlati e disturbi psichiatrici associati: DOC, ADHD, depressione ecc.

DOC = Disturbo ossessivo-compulsivo; ADHD = *Attention-deficit and hyperactivity disorder* (disturbo da disattenzione e iperattività).

Il DOC è caratterizzato da pensieri ossessivi persistenti (pensieri ricorrenti a carattere intrusivo ed egodistonico) e/o comportamenti di natura compulsiva (atti volontari ripetitivi di tipo finalistico, a carattere stereotipato); entrambi sono fonte di disagio significativo per il paziente, oppure ne compromettono la funzionalità nella sfera sociale/lavorativa; inoltre in almeno una fase del disturbo tali sintomi sono oggetto di critica da parte del paziente stesso<sup>5</sup>.

Il DOC, come la SGT, esordisce tipicamente in età giovanile; i primi casi originariamente descritti in letteratura riguardano bambini di età compresa tra 5 e 11 anni<sup>35</sup>. Studi epidemiologici di prevalenza suggeriscono che il DOC è una patologia piuttosto comune. Secondo i dati più attendibili, i tassi di prevalenza *lifetime* si aggirano sul 2-3%<sup>36</sup>; è interessante notare che in una percentuale di casi compresa tra il 33 e il 50% l'età di esordio è prima dei 15 anni<sup>37</sup>, e che in questi ultimi prevale il sesso maschile.

Indagini di tipo fenomenologico, genetico, epidemiologico, neurochimico e neuroanatomico suggeriscono una stretta associazione tra SGT e DOC, sia nei pazienti affetti da SGT che nei loro familiari<sup>38</sup>. Alcuni anni or sono, Cummings & Frankel<sup>39</sup> sottolinearono le seguenti analogie tra SGT e DOC:

- 1) età di esordio;
- 2) decorso *lifelong*;
- 3) esacerbazione e remissione dei sintomi;
- 4) presenza di comportamenti ed esperienze a carattere involontario ed intrusivo;
- 5) peggioramento in presenza di disturbi d'ansia e del tono dell'umore.

Le differenze tra le due patologie consistono invece nel fatto che:

- 1) il DOC ha una prevalenza più elevata della SGT;
- 2) la SGT è 3-4 volte più frequente nel sesso maschile, mentre la frequenza del DOC nella popolazione adulta è all'incirca pari nei due sessi;
- 3) in media una corretta diagnosi viene posta all'età di 7 anni nella SGT e all'età di 20 anni nel DOC.

Innanzitutto, è importante precisare che i comportamenti di tipo ossessivo-compulsivo osservati nei pazienti con SGT (con o senza diagnosi di DOC in comorbilità) presentano differenze cliniche statistica-

mente significative rispetto ai sintomi che si riscontrano nelle forme primarie di DOC. Detto questo, tuttavia, sarebbe eccessivamente semplicistico arrestarsi alla dicotomia SGT vs. DOC, dal momento che gli studi più recenti depongono a favore di una ulteriore suddivisione in sottogruppi nell'ambito di ciascuna delle due patologie.

L'associazione tra SGT e DOC è evidente già nelle prime descrizioni di pazienti con SGT. Uno dei primi Autori a riconoscere che le ossessioni e le compulsioni costituiscono parte integrante della SGT fu lo stesso Georges Gilles de la Tourette<sup>1 40</sup>. In ambito letterario, uno dei più celebri pazienti affetti da SGT fu Samuel Johnson, autore del più celebre dizionario della lingua inglese del XVIII secolo: nelle sue biografie si trova traccia di gravi sintomi ossessivo-compulsivi, in associazione ai multipli tic motori e vocali<sup>41 42</sup>. È altresì significativo ricordare che Pierre Janet, nel suo trattato "Les Obsessions et la Psychasthenie"<sup>35</sup> descrisse i seguenti tre stadi clinici della psicastenia: il primo era lo "stato psicastenico", il secondo si identificava con l'"agitazione forzata", che comprendeva i tic motori, mentre il terzo coincideva con le ossessioni e le compulsioni.

Le evidenze fenomenologiche in favore dell'associazione tra SGT e DOC appaiono oggi inconfutabili e possono essere considerate sotto diversi punti di vista. Dodici studi condotti tra il 1969 e il 1985 su pazienti con SGT riportavano sintomi ossessivo-compulsivi o diagnosi di DOC in una percentuale compresa tra l'11 e l'80%<sup>43</sup>. Una successiva rassegna di ulteriori dodici studi condotti tra il 1978 e il 1995 attribuiva la presenza di sintomi di tipo ossessivo-compulsivo e DOC complessivamente nel 13-69% dei pazienti con SGT<sup>45</sup>. Infine, nel recente studio multicentrico condotto da Freeman et al.<sup>23</sup>, su 3.500 casi di SGT, sintomi ossessivo-compulsivi e DOC sono stati riscontrati, rispettivamente nel 32 e nel 27% dei pazienti. Benché variabili, questi tassi di prevalenza sono abbondantemente in eccesso rispetto al 2-3% del DOC nella popolazione generale. Ciò è stato confermato da diversi studi caso-controllo<sup>45 46</sup>.

Le forti evidenze in favore dell'associazione tra SGT e DOC sono corroborate anche dal riscontro di un'e-

levata comorbidità in senso inverso (presenza di tic in pazienti affetti da DOC) <sup>47 48</sup>. Per un'aggiornata trattazione delle caratteristiche della SGT e della sintomatologia ticcosa nei pazienti con diagnosi di DOC si rimanda il lettore al recente studio di Diniz et al. <sup>49</sup>. Almeno tre studi clinici rigorosi hanno dimostrato che i comportamenti di tipo ossessivo-compulsivo che possono associarsi alla sindrome di Gilles de la Tourette mutano con l'età e la durata della malattia. I lavori di Montgomery et al. <sup>50</sup> e Nee et al. <sup>51</sup> suggeriscono che la frequenza dei sintomi ossessivo-compulsivi aumenta con la durata della SGT. Frankel et al. <sup>52</sup> hanno mostrato che i giovani pazienti con SGT mostrano sintomi ossessivo-compulsivi correlati al grado di impulsività, mentre i pazienti in età più avanzata presentano più spesso rituali di controllo e di posizionamento di oggetti <sup>27</sup>. Inoltre, Robertson et al. <sup>53</sup> hanno osservato che nella SGT la coprolalia e gli ecofenomeni, oltre ai comportamenti automutilanti <sup>32</sup>, correlano in misura statisticamente significativa con i sintomi ossessivo-compulsivi.

Diversi studi hanno evidenziato sensibili differenze fenomenologiche tra i sintomi ossessivo-compulsivi riscontrati nella SGT e nel DOC <sup>54 55</sup>. In sintesi, le ossessioni riscontrate nei pazienti con SGT tipicamente riguardano tematiche di tipo sessuale e religioso, e sono connotate da violenza e aggressività; i comportamenti compulsivi comprendono gli atti di contare e di ripetere, l'impulso a toccare oggetti o parti del corpo ("forced touching"), l'automutilazione e il perfezionismo (disposizione degli oggetti in modo "giusto" o perfettamente simmetrico). Al contrario, le ossessioni di più frequente riscontro nelle forme primarie di DOC hanno a che fare con le fobie di contaminazione, la pulizia, la paura di disgrazie o malattie; di conseguenza, le compulsioni caratteristiche del DOC "puro" consistono in rituali di lavaggio e pulizia, oltre ai rituali di controllo correlati alle ossessioni di dubbio. Inoltre, nel DOC i comportamenti compulsivi sono costantemente preceduti da elaborazione cognitiva e sensazione di ansia, piuttosto che da fenomeni sensoriali specifici. In uno studio condotto su due gruppi di pazienti affetti da DOC, con e senza SGT, il gruppo dei pazienti con SGT hanno riferito che le loro compulsioni si manifestavano *de novo* o spontaneamente, mentre i pazienti con DOC "puro" hanno riferito che le loro compulsioni erano frequentemente precedute da stimoli elaborati, come sensi di colpa o preoccupazioni <sup>54</sup>. È importante rilevare che, sempre a livello clinico, i sintomi ossessivo-compulsivi nei pazienti con SGT sembrano presentare un carattere egosintonico, a differenza dei sintomi egodistonici caratteristici del DOC primario.

Gli studi condotti sui *pedigree* familiari e le indagini genetiche hanno dimostrato che almeno alcuni sintomi ossessivo-compulsivi sono geneticamente correlati alla SGT e con ogni probabilità rappresentano un

possibile fenotipo del gene/dei geni responsabili della SGT. Una prova importante in favore dell'associazione tra SGT e DOC deriva dalle osservazioni che spesso i parenti dei pazienti affetti da SGT presentano sintomi ossessivo-compulsivi oppure DOC <sup>21 22 56</sup>. Inoltre, studi recenti condotti su *pedigree* familiari di pazienti affetti da DOC ad esordio precoce hanno evidenziato la presenza di tassi elevati di comorbidità con SGT e sintomatologia ticcosa sia nei probandi che nei loro familiari <sup>57 58</sup>.

Infine, è stato osservato da tempo che la SGT e il DOC condividono alcune caratteristiche di tipo neurochimico e neuroanatomico <sup>55</sup>. Anomalie a livello della corteccia frontale e dei gangli della base sono state descritte in entrambe le patologie. Il corpo striato e le strutture del sistema limbico ricevono proiezioni neuronali diffuse, e le alterazioni funzionali di queste aree cerebrali possono essere responsabili sia dei tic motori e vocali (prevalentemente circuiti dopaminergici) che delle ossessioni e compulsioni (prevalentemente circuiti serotoninergici).

È stato accertato che per i pazienti con SGT, la presenza di sintomi ossessivo-compulsivi anche di grado lieve si associa a importante disabilità funzionale. In letteratura esiste un solo studio che ha indagato la qualità della vita dei pazienti con SGT <sup>59</sup>. Elstner et al. <sup>59</sup> hanno utilizzato strumenti standardizzati per la valutazione della qualità di vita, quali la *Medical Outcomes Short Form* (SF-36), la *Quality of Life Assessment Schedule* (QoLAS) e altri strumenti psicometrici, compreso il *Leyton Obsessional Inventory* (LOI). I 90 pazienti con SGT in esame hanno riportato una percezione della propria qualità di vita significativamente peggiore rispetto a un campione estratto dalla popolazione generale. Lo stato occupazionale, la severità dei tic e la presenza di sintomi ossessivo-compulsivi figurano tra i principali fattori in grado di influenzare la qualità di vita dei soggetti con SGT.

Il trattamento farmacologico dei tic e dei sintomi ossessivo-compulsivi riveste pertanto pari importanza. I tic motori e vocali presentano una risposta variabile ai neurolettici ad azione dopamino-antagonista (aloperidolo, pimozide, benzamidi sostituite, risperidone tra gli antipsicotici atipici), mentre il DOC viene comunemente trattato con gli antidepressivi serotoninergici ad alte dosi (Tab. IV). Questi ultimi includono la clomipramina, unico farmaco di comprovata efficacia tra i tricyclici, e i più recenti inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina (SSRI), come citalopram, fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina e sertralina. È stata più volte sottolineata la necessità di un utilizzo concomitante di farmaci di entrambe le classi per i pazienti con comorbidità tra SGT e sintomi ossessivo-compulsivi/DOC <sup>27 60</sup>.

In conclusione, specifici comportamenti di tipo ossessivo-compulsivo sono presenti nella maggior parte dei pazienti affetti da SGT (con o senza diagnosi di

DOC in comorbidità); questi comportamenti sono caratteristicamente differenti da quelli osservati nelle forme primitive di DOC. Inoltre, i sintomi ossessivo-compulsivi associati alla SGT sembrano avere un carattere meno egodistonico rispetto a quelli incontrati nel DOC puro. Le strategie terapeutiche utilizzate per il trattamento farmacologico delle due patologie riflettono queste differenze (essenzialmente, agenti dopaminoagonisti per i tic e agenti serotoninergici ad alte dosi per i sintomi ossessivo-compulsivi). Infine, sembra esistere una relazione di tipo genetico tra alcuni sintomi ossessivo-compulsivi/DOC e SGT. Con ogni probabilità, solamente la precisa caratterizzazione genotipica dei sottogruppi di pazienti con diagnosi di DOC e SGT potrà gettare luce sui fenotipi clinici di confine tra le due patologie.

#### **DISTURBO DA DEFICIT DI ATTENZIONE E IPERATTIVITÀ**

Il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (*attention deficit and hyperactivity disorder*, ADHD) rientra fra le patologie di interesse psichiatrico di più frequente riscontro in età infantile. Le statistiche circa la prevalenza dell'ADHD nella popolazione generale variano a seconda dei criteri diagnostici utilizzati: 1-2% secondo la definizione fornita dalla *World Health Organization* e 5-10% secondo la definizione dell'*American Psychiatric Association*, caratterizzata da criteri meno rigidi<sup>61</sup>.

In letteratura, i primi riferimenti al quadro clinico dell'ADHD risalgono all'inizio del secolo scorso (1902), quando un articolo apparso sul *Lancet* descrisse "alcune condizioni fisiche nei bambini", i cui sintomi venivano attribuiti a "difetti del controllo morale"<sup>61</sup>. A oltre cento anni di distanza, l'eziopatologia dell'ADHD non è nota con certezza. Dal momento che l'ADHD si manifesta precocemente nell'infanzia, spesso sono i genitori a notare per primi i sintomi di iperattività, facile distraibilità e scarsa tolleranza alla frustrazione<sup>62</sup>. Tali sintomi diventano indicativi di ADHD quando si sovrappongono a comportamenti inappropriati per l'età e compromettono in qualche misura la funzionalità in ambiente familiare e scolastico. A oggi la diagnosi di ADHD si basa essenzialmente sui dati anamnestici e sull'osservazione clinica, in assenza di test attendibili di tipo biologico o morfologico.

Il rapporto maschi/femmine è compreso tra 3/1 e 9/1, con un progressivo bilanciamento con l'avanzare dell'età. Tuttavia non si può escludere che tale differenza sia dovuta, almeno in parte, a errori di campionamento, dal momento che nei maschi sono più frequenti i sintomi di iperattività e di impulsività, nonché i comportamenti di tipo oppositivo e i disturbi della condotta, mentre nelle femmine prevalgono i deficit attentivi<sup>61</sup>.

Le prime osservazioni circa l'associazione tra SGT e ADHD risalgono a diversi decenni fa. Deficit attentivi e iperattività rappresentano con ogni probabilità i disturbi comportamentali di più frequente riscontro nei pazienti affetti da SGT, come testimoniato da una fiorente letteratura sull'argomento<sup>23 62 63</sup>. Nella popolazione generale, la comorbidità tra SGT e ADHD è stata riscontrata in percentuali di pazienti pari al 21-90%<sup>64</sup>. Negli studi condotti sulla popolazione scolastica, tale percentuale si assesta attorno al 44-66%<sup>34</sup>. Questi dati indicano una prevalenza dell'ADHD chiaramente in eccesso rispetto alla popolazione generale, stimata all'1-10%<sup>61</sup>. Nel già citato studio multicentrico condotto da Freeman et al.<sup>23</sup> su 3.500 pazienti con SGT, il 60% dei pazienti presentava diagnosi di ADHD in comorbidità.

In molti casi i sintomi di disattenzione, iperattività e impulsività precedono la comparsa dei tic veri e propri<sup>63</sup>. In base ai criteri diagnostici DSM-IV-tr per ADHD<sup>5</sup>, sintomi in almeno due domini devono essere presenti prima dei 7 anni di età, mentre nella SGT i tic si possono manifestare anche più tardivamente.

In sintesi, anche la relazione tra SGT e ADHD sembra essere complessa e ha suscitato vedute contrastanti. Sono state proposte le seguenti ipotesi:

- 1) le due condizioni potrebbero essere geneticamente correlate<sup>65</sup> – anche se questa opzione è stata più volte messa in discussione<sup>17</sup>, è verosimile che vi siano almeno due tipologie di pazienti con SGT e ADHD, una in cui l'ADHD è presente indipendentemente dalla SGT e un'altra in cui l'ADHD è secondario alla presenza della SGT<sup>66</sup>;
- 2) la forma pura di ADHD e l'ADHD associato a SGT potrebbero rappresentare entità fenomenologiche diverse, tuttavia l'esatta natura della loro relazione non è ancora stata chiarita e necessita di ulteriori studi<sup>67</sup>. Le possibilità qui ricordate non si escludono necessariamente a vicenda, ed è verosimile che le ricerche in corso forniranno un quadro più definito circa l'origine della comorbidità tra SGT e ADHD.

A questo proposito, le implicazioni terapeutiche sono di primissimo piano, soprattutto per la fascia di pazienti in età giovanile. La maggior parte degli studi clinici circa il trattamento dell'ADHD nel contesto della SGT sono stati condotti negli Stati Uniti. L'efficacia dei farmaci stimolanti del sistema nervoso centrale, come il metilfenidato e la desamfetamina, per la terapia dell'ADHD è documentata da decenni<sup>68</sup>. Tuttavia il loro utilizzo nei pazienti con SGT ha suscitato a lungo perplessità<sup>64</sup>, dal momento che diversi *case reports* hanno segnalato la possibilità di esacerbazione dei tic, nonostante il miglioramento dei sintomi di disattenzione e iperattività. Gli studi che hanno indagato il profilo di tollerabilità degli stimolanti nei soggetti con SGT e ADHD hanno fornito risultati contrastanti<sup>69-70</sup>. Non è escluso che l'esacerbazione

dei tic in concomitanza con l'assunzione degli stimolanti possa rappresentare in molti casi una semplice coincidenza, anche in considerazione dell'andamento temporale tipicamente fluttuante dei tic.

Anche la clonidina, uno dei farmaci di prima scelta per il trattamento dei tic negli USA, è stato utilizzato con discreto successo, da solo o in associazione agli stimolanti, nei pazienti che presentano SGT e ADHD in comorbidità<sup>27</sup>. Un importante studio multicentrico recentemente condotto su 136 bambini con SGT e ADHD ha dimostrato la sicurezza e l'efficacia della somministrazione combinata di metilfenidato e clonidina<sup>71</sup>. I pazienti sono stati suddivisi in modo randomizzato e con protocollo in doppio cieco in 4 gruppi: clonidina (n = 34); metilfenidato (n = 37); clonidina+metilfenidato (n = 33); placebo (n = 32). A distanza di 16 settimane, la migliore risposta terapeutica rispetto al gruppo placebo è stata riportata dal gruppo trattato con terapia combinata clonidina+metilfenidato; la clonidina ha migliorato i sintomi di impulsività e iperattività, oltre ai tic; il metilfenidato ha confermato la sua efficacia nel correggere il deficit attentivo. Inoltre, la proporzione di soggetti che hanno presentato un aggravamento dei tic come effetto collaterale della terapia (circa un quarto dei casi) non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i diversi gruppi.

Infine l'atomoxetina, un inibitore selettivo del *reuptake* della noradrenalina, dotato di un buon profilo di tollerabilità<sup>72 73</sup>, si è dimostrato efficace nel trattamento dell'ADHD. Negli USA l'atomoxetina è stata recentemente approvata per il trattamento sia nella popolazione di età infantile che negli adulti<sup>74 75</sup> ed è attualmente in fase di valutazione in diversi Paesi europei. Studi attualmente in corso potranno chiarire se questo farmaco potrà rappresentare una utile risorsa terapeutica per il trattamento dell'ADHD nei pazienti con SGT.

#### **DISTURBI DEL TONO DELL'UMORE E DISTURBI DI PERSONALITÀ**

La depressione è una patologia psichiatrica frequente, il cui rischio *lifetime* è stato stimato attorno al 7,5-10%, anche se nel sesso femminile le percentuali sono più elevate<sup>76</sup>. La prevalenza nell'età infantile è compresa tra 1,8 e 8,9%<sup>76</sup>. La depressione è una condizione eterogenea e comprende a sua volta uno spettro di disturbi del tono dell'umore, come il disturbo depressivo maggiore di tipo "endogeno", la distimia, la depressione mascherata, il disturbo depressivo unipolare e bipolare, i disturbi schizoaffettivi ecc.<sup>77 78</sup>. All'eterogeneità clinica della depressione corrisponde una eziologia di tipo multifattoriale, nell'ambito della quale sono stati individuati diversi fattori favorevoli, quali predisposizione genetica, stress ambientali e contesto sociale avverso<sup>78 79</sup>.

La relazione tra SGT e depressione è stata oggetto di numerosi studi, soprattutto in Nord America e Gran Bretagna, in considerazione delle importanti implicazioni prognostiche e terapeutiche; tuttavia molti aspetti di questa relazione rimangono oscuri.

La depressione rappresenta una diagnosi di comorbidità assai frequente nei soggetti con SGT, come è stato ampiamente dimostrato da studi condotti su pazienti adulti<sup>80</sup> e bambini<sup>81</sup>. Nel recente studio multicentrico condotto da Freeman et al.<sup>23</sup> il 20% dei 3.500 pazienti con SGT aveva diagnosi di disturbi depressivi. Sembra che la frequenza di depressione sia più elevata nei pazienti con SGT in età più avanzata e con una storia di malattia di più lunga durata. Robertson et al.<sup>53</sup> hanno esaminato 90 soggetti adulti con diagnosi di SGT, utilizzando scale psicometriche standardizzate come la *Beck Depression Inventory* (BDI), la *Mood Adjective Checklist* (MAC) e la *Crown Crisp Experimental Index* (CCEI): su ciascuna delle tre scale, i punteggi ottenuti dai soggetti con SGT sono stati significativamente più elevati rispetto ai dati normativi riportati in letteratura. In diversi studi di tipo caso-controllo, i pazienti con SGT sono risultati essere significativamente più depressi rispetto ai gruppi di controllo<sup>34 45</sup>.

Nel recente studio condotto da Elstner et al.<sup>59</sup> sulla qualità di vita dei pazienti con SGT, i soggetti con punteggi elevati alla scala BDI (> 19) hanno presentato punteggi bassi su tutte le sottoscale della SF-36, con l'eccezione della funzionalità fisica, a indicazione di una scarsa qualità della vita. Inoltre, i pazienti depressi hanno riportato punteggi alla *Yale Global Tic Severity Scale* (YGTSS) significativamente più elevati rispetto ai non depressi.

Le cause della elevata prevalenza di depressione nella SGT sembrano essere multifattoriali, analogamente a quanto accade nella popolazione generale. La SGT può rappresentare una condizione estremamente fastidiosa e frustrante, in particolar modo se i sintomi sono di grado severo. È comprensibile che la presenza di una patologia cronica, invalidante e stigmatizzante a livello sociale si associ a depressione clinica. Nella SGT, i disturbi dell'umore possono anche essere dovuti agli effetti collaterali dei farmaci utilizzati per combattere i tic, soprattutto i neurolettici alopiperidolo, pimozide, flufenazina e tiapride<sup>27</sup>. Ancora, sintomi depressivi sono stati riscontrati nel 20-30% dei pazienti con DOC<sup>78</sup>: ne consegue che molti pazienti con SGT possono presentare sintomi depressivi a causa della comorbidità con DOC. Lo stesso discorso vale per l'ADHD, che presenta una elevata associazione sia con la SGT che con la depressione<sup>82</sup>.

Stando a quanto riscontrato fino a qui, la depressione/i sintomi depressivi, benché spesso associati alla SGT, sembrerebbero riconoscere un'eziologia multifattoriale e pertanto non sarebbero geneticamente correlati alla SGT.

Attualmente la terapia farmacologica dei sintomi depressivi nel contesto della SGT si basa sui farmaci antidepressivi SSRI (ad alte dosi se vi sono sintomi ossessivo-compulsivi in comorbidità) e NSRI (Tab. IV). Tuttavia sono necessari ulteriori studi per analizzare con maggiore precisione la fenomenologia dei disturbi dell'umore nel contesto della SGT, rispetto ai pazienti con diagnosi primaria di depressione maggiore. È verosimile che siano presenti sottili differenze ancora non identificate, come nel caso dei sintomi ossessivo-compulsivi nella SGT vs. DOC.

Fino ad oggi è stato pubblicato un solo studio sulla presenza dei disturbi di personalità nella SGT. Robertson et al.<sup>46</sup> hanno utilizzato la *Structured Clinical Interview for DSM-III-R Axis II disorders* (SCID-II) per valutare 39 soggetti adulti con SGT di severità moderata e 34 soggetti di controllo appaiati per età e sesso. I disturbi di asse II sono stati investigati anche mediante un questionario di autosomministrazione, lo *Screening Test for Comorbid Personality Disorders* (STCPD). Secondo i risultati di questo studio, il 64% dei pazienti con SGT presenta almeno un disturbo di personalità; la differenza con la prevalenza dei disturbi di personalità nei soggetti privi di una diagnosi di Asse I (16%) è statisticamente significativa. In particolare, i disturbi di personalità riscontrati nel maggior numero dei pazienti con SGT sono stati il disturbo *borderline* (11 casi), il disturbo depressivo, ossessivo-compulsivo, paranoide e passivo-aggressivo (9 casi ciascuno). Gli Autori suggeriscono che una delle cause della elevata frequenza di disturbi di asse II nella SGT può essere correlata alle conseguenze a lungo termine dei disturbi comportamentali presenti in età infantile, in primo luogo l'ADHD, nonché ad una sovrastima da *referral bias*. Congetture a parte, è evidente che anche la comorbidità tra SGT e disturbi di personalità presenta implicazioni terapeutiche e prognostiche meritevoli di approfondimento mediante ulteriori studi.

Il quadro riassuntivo dello spettro psicopatologico della SGT, quale è stato tratteggiato nel presente lavoro, è illustrato nella Tabella III. La Tabella IV pre-

senta invece le principali terapie farmacologiche attualmente in uso.

## Conclusioni

Con il termine di "spettro psicopatologico" della SGT si indicano i disturbi psichiatrici che più frequentemente si associano alla SGT, essenzialmente in ragione: 1) delle parziali sovrapposizioni fenomenologiche e 2) delle presunte relazioni eziopatogenetiche, tuttora in fase di studio. In sintesi, quindi, lo spettro psicopatologico della SGT può essere tratteggiato come segue: taluni sintomi ossessivo-compulsivi costituiscono parte integrante della SGT e sono ad essa geneticamente correlati, così come l'ADHD in molti casi; i disturbi dell'umore si presentano frequentemente in associazione alla SGT, tuttavia la loro eziologia è di carattere multifattoriale; anche il riscontro di disturbi d'ansia è frequente e secondario alla presenza dei sintomi ipercinetici; altri disturbi psichiatrici, come i disturbi di personalità, sembrano essere correlati alla comorbidità psichiatrica, piuttosto che alla SGT *per se*; infine, parte della componente psicopatologica può rappresentare una conseguenza del *referral bias* (la maggior parte degli studi clinici sono stati condotti in centri specialistici di terzo livello) e della terapia farmacologica (soprattutto dopaminoagonisti neurolettici).

È evidente che la relazione tra SGT e disturbi psicopatologici associati è quantomai articolata. Quello proposto nella Tabella III costituisce pertanto solamente un provvisorio tentativo di sintesi dei dati finora acquisiti. È importante sottolineare come sia la SGT che i disturbi psichiatrici in comorbidità rappresentino entità nosologiche di tipo eterogeneo. È stato tuttavia dimostrato che tanto l'approccio terapeutico quanto la qualità di vita dei pazienti con SGT presentano una stretta correlazione con i diversi profili psicopatologici illustrati nel presente lavoro.

Le prove in favore dell'esistenza di uno spettro psicopatologico caratteristico della SGT si vanno accu-

**Tab. III.** Lo spettro psicopatologico della sindrome di Gilles de la Tourette (SGT). *The psychopathological spectrum of Gilles de la Tourette syndrome.*

Psicopatologia	Relazione con SGT
Sintomi ossessivo-compulsivi/DOC	Parte integrante della SGT; alcuni sintomi sono geneticamente correlati
ADHD	Associazione frequente; taluni casi sono geneticamente correlati
Disturbi dell'umore e disturbi d'ansia	Frequenti e a eziologia multifattoriale (secondari a tic, <i>referral bias</i> , farmacoterapia)
Disturbi di personalità	Frequenti e a eziologia multifattoriale (correlati alla comorbidità psichiatrica, <i>referral bias</i> )

DOC = Disturbo ossessivo-compulsivo; ADHD = *Attention-deficit and hyperactivity disorder* (disturbo da disattenzione e iperattività).

**Tab. IV.** Principali terapie farmacologiche per la sindrome di Gilles de la Tourette (SGT) e disturbi psichiatrici associati. *Main pharmacological treatments for Gilles de la Tourette syndrome and associated psychopathologies.*

Agente	Classe farmacologica	Meccanismo d'azione	Dosaggio minimo (mg/die)	Target terapeutico
Aloperidolo	Neurolettico	Antidopaminergico	1	Tic
Pimozide	Neurolettico	Antidopaminergico	2	Tic
Flufenazina	Neurolettico	Antidopaminergico	1	Tic
Tiapride	Neurolettico	Antidopaminergico	200	Tic
Risperidone	Antipsicotico atipico	Antidopaminergico	1	Tic
Clonidina	Antipertensivo	Antiadrenergico	0.1	Tic/ADHD
Metilfenidato*	Psicostimolante	Catecolaminergico	5	ADHD
Desamfetamina*	Psicostimolante	Catecolaminergico	5	ADHD
Atomoxetina*	Psicostimolante	Catecolaminergico	40	ADHD
Clomipramina	Antidepressivo triciclico	Serotoninergico e noradrenergico	25 150	Depressione DOC
Fluoxetina	Antidepressivo SSRI	Serotoninergico	20 40	Depressione/ansia DOC
Paroxetina	Antidepressivo SSRI	Serotoninergico	20 40	Depressione/ansia DOC
Fluvoxamina	Antidepressivo SSRI	Serotoninergico	50 150	Depressione/ansia DOC
Sertralina	Antidepressivo SSRI	Serotoninergico	25 50	Depressione/ansia DOC
Citalopram	Antidepressivo SSRI	Serotoninergico	20 40	Depressione/ansia DOC
Venlafaxina	Antidepressivo NSRI	Serotoninergico e noradrenergico	50	Depressione/ansia

\* = Non disponibile in Italia; SSRI = *Selective serotonin reuptake inhibitor*, inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina; NSRI = *Norepinephrine/serotonin reuptake inhibitor*, inibitore della ricaptazione della noradrenalina e della serotonina; ADHD = *Attention-deficit and hyperactivity disorder* (disturbo da disattenzione e iperattività); DOC = Disturbo ossessivo-compulsivo.

mulando con grande rapidità, grazie a un crescente interesse, da parte di clinici e ricercatori, per le patologie di confine tra Neurologia e Psichiatria, tra cervello e mente. In questo senso, la precisa composizione dello spettro psicopatologico della SGT offrirà un contributo di primo piano ai fini della compren-

sione dei meccanismi cerebrali responsabili del controllo integrato del movimento e dell'affettività. Patologie come la SGT dimostrano che i concetti di *motion* ed *emotion* non sono poi così distanti, e che la comune radice etimologica trova ampia giustificazione nelle ricerche più recenti.

## Bibliografia

- Gilles de la Tourette G. *Etude sur une affection nerveuse caractérisée par de l'incoordination motrice accompagnée d'écholalie et de coprolalie*. Arch Neurol (Paris) 1885;9:19-42,158-200.
- Itard JMG. *Memoire sur quelques fonctions involontaires des appareils de la locomotion de la prehension et de la voix*. Arch Gen Med 1825;8:385-407.
- Simkin B. *Mozart's scatological disorder*. Br Med J 1992;305:19-26.
- Karhausen LR. *Weeding Mozart's medical history*. J Royal Soc Med 1998;91:546-50.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> edn, text revision (DSM-IV-TR)*. Washington, DC: APA 2000.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> edn (DSM-IV)*. Washington, DC: APA 1994.
- Apter A, Pauls DL, Bleich A, Zohar AH, Kron S, Ratzoni G, et al. *An epidemiologic study of Gilles de la Tourette's syndrome in Israel*. Arch Gen Psychiatry 1993;50:734-8.
- Khalifa N, von Knorring AL. *Tourette's syndrome and other tic disorders in a total population of children: clinical assessment and background*. Acta Paediatr 2005;94:1608-14.
- Kadesjo B, Gillberg C. *Tourette's disorder: epidemiology and comorbidity in primary school children*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000;39:548-55.
- Khalifa N, von Knorring AL. *Prevalence of tic disorders*

- and Tourette syndrome in a Swedish school population. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:315-9.
- 11 Lanzi G, Zambrino CA, Termine C, Palestra M, Ferrari Ginevra O, Orcesi S, et al. *Prevalence of tic disorders among primary school students in the city of Pavia, Italy*. *Arch Dis Child* 2004;89:45-7.
  - 12 Singer HS. *Tourette's syndrome: from behaviour to biology*. *Lancet Neurol* 2005;4:149-59.
  - 13 Olson S. *Making sense of Tourette's syndrome*. *Science* 2004;305:1390-2.
  - 14 Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S. *Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases*. *Am J Psychiatry* 1998;155:264-71.
  - 15 Mell LK, Davis RL, Owens D. *Association between streptococcal infections and obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome and tic disorders*. *Pediatrics* 2005;116:56-60.
  - 16 Shapiro AK, Shapiro ES, Young JG, Feinberg TE. *Gilles de la Tourette syndrome*. 2nd edn. New York: Raven Press 1988.
  - 17 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*. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:1177-9.
  - 18 Pauls DL, Leckman JF, Cohen DJ. *Evidence against a genetic relationship between Tourette's syndrome and anxiety, depression, panic and phobic disorders*. *Br J Psychiatry* 1994;164:215-21.
  - 19 Comings DE. *Tourette syndrome and human behaviour*. Duarte, CA: Hope Press 1990.
  - 20 Comings DE. *Tourette's syndrome: a behavioral spectrum disorder*. *Adv Neurol* 1995;65:293-303.
  - 21 Pauls DL, Towbin KE, Leckman JF, Zahner GE, Cohen DJ. *Gilles de la Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder: evidence supporting a genetic relationship*. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:1180-2.
  - 22 Eapen V, Pauls DL, Robertson MM. *Evidence for autosomal dominant transmission in Tourette's syndrome: a United Kingdom cohort study*. *Br J Psychiatry* 1993;162:593-6.
  - 23 Freeman RD, Fast DK, Burd L, Kerbeshian J, Robertson MM, Sandor P. *An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3,500 individuals in 22 countries*. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:436-47.
  - 24 Cardona F, Romano A, Bollea L, Chiarotti F. *Psychopathological problems in children affected by tic disorders: study on a large Italian population*. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004;13:166-71.
  - 25 Eapen V, Fox-Hiley P, Banerjee S, Robertson M. *Clinical features and associated psychopathology in a Tourette's syndrome cohort*. *Acta Neurol Scand* 2004;109:255-60.
  - 26 The Tourette Syndrome Classification Study Group. *Definitions and classification of tic disorders*. *Arch Neurol* 1993;50:1013-6.
  - 27 Robertson MM. *Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment*. *Brain* 2000;123:425-62.
  - 28 Jankovic J. *Tourette syndrome: phenomenology and classification of tics*. *Neurol Clin* 1997;15:267-75.
  - 29 Leckman JF, Walker DE, Cohen DJ. *Premonitory urges in Tourette's syndrome*. *Am J Psychiatry* 1993;150:98-102.
  - 30 Robertson MM, Banerjee S, Kurlan R, Cohen DJ, Leckman JF, McMahon W, et al. *The Tourette syndrome diagnostic confidence index: development and clinical associations*. *Neurology* 1999;53:2108-12.
  - 31 Kurlan R, Daragjati C, Como PG, McDermott MP, Trinidad KS, Roddy S. *Non-obscene complex socially inappropriate behavior in Tourette's syndrome*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8:311-7.
  - 32 Robertson MM, Trimble MR, Lees AJ. *Self-injurious behaviour and the Gilles de la Tourette syndrome: a clinical study and review of the literature*. *Psychol Med* 1989;19:611-25.
  - 33 Packer LE. *Social and educational resources for patients with Tourette syndrome*. *Neurol Clin* 1997;15:457-73.
  - 34 Robertson MM. *Heterogeneous psychopathology of Tourette syndrome*. In: Bédard M, Agid Y, Chouinard S, editors. *Mental and behavioural dysfunction in movement disorders*. Totawa, NJ: Humana Press 2003, p. 443-66.
  - 35 Janet P. *Les Obsessions et la Psychasthénie*. Vol 1. New York: Arno 1976.
  - 36 Dinan TG. *Obsessive compulsive disorder: the paradigm shift*. *J Serotonin Res* 1995;1(Suppl 1):19-25.
  - 37 Shafran R. *Obsessive compulsive disorder in children and adolescents*. *Child Psychol Psychiatry Rev* 2001;6:50-8.
  - 38 Robertson MM. *The relationship between Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive compulsive disorder*. *J Serotonin Res* 1995;1(Suppl 1):49-62.
  - 39 Cummings JL, Frankel M. *Gilles de la Tourette syndrome and the neurological basis of obsessions and compulsions*. *Biol Psychiatry* 1985;20:1117-26.
  - 40 Gilles de la Tourette G. *La maladie des tics convulsifs*. *Sem Med* 1889;19:153-6.
  - 41 McHenry LC Jr. *Samuel Johnson's tics and gesticulations*. *J Hist Med Allied Sci* 1967;22:152-68.
  - 42 Murray TJ. *Dr Samuel Johnson's movement disorder*. *Br Med J* 1979;1:1610-4.
  - 43 Robertson MM. *The Gilles de la Tourette syndrome: the current status*. *Br J Psychiatry* 1989;154:147-69.
  - 44 King RA, Leckman JF, Scahill L, Cohen DJ. *Obsessive-compulsive disorder, anxiety, and depression*. In: Leckman JF, Cohen DJ, editors. *Tourette syndrome: tics, obsessions, compulsions*. New York: John Wiley & Sons 1999, p. 43-62.
  - 45 Robertson MM, Channon S, Baker J, Flynn D. *The psychopathology of Gilles de la Tourette's syndrome: a controlled study*. *Br J Psychiatry* 1993;162:114-7.
  - 46 Robertson MM, Banerjee S, Fox-Hiley PJ, Tannock C. *Personality disorder and psychopathology in Tourette's syndrome: a controlled study*. *Br J Psychiatry* 1997;171:283-6.
  - 47 Swerdlow RN, Zinner S, Farber HR, Seacrist C, Hartston H. *Symptoms in obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome: a spectrum?* *CNS Spectr* 1999;4:21-33.
  - 48 Smeraldi E. *Trattato Italiano di Psichiatria. Vol. II. Il disturbo ossessivo-compulsivo e il suo spettro. Terza edizione*. Milano: Masson 2003.
  - 49 Diniz JB, do-Rosario Campos MC, Hounie AG, Curi M, Shavitt RD, Lopes AC, et al. *Chronic tics and Tourette syndrome in patients with obsessive-compulsive disorder*. *J Psychiatry Res* 2006;40:487-93.
  - 50 Montgomery MA, Clayton PJ, Friedhoff AJ. *Psychiatric il-*

- ness in Tourette syndrome patients and first-degree relatives. *Adv Neurol* 1982;35:335-9.
- <sup>51</sup> Nee LE, Polinsky RJ, Ebert MH. *Tourette syndrome: clinical and family studies*. *Adv Neurol* 1982;35:291-5.
- <sup>52</sup> Frankel M, Cummings JL, Robertson MM, Trimble MR, Hill MA, Benson DF. *Obsessions and compulsions in Gilles de la Tourette's syndrome*. *Neurology* 1986;36:378-82.
- <sup>53</sup> Robertson MM, Trimble MR, Lees AJ. *The psychopathology of the Gilles de la Tourette syndrome: a phenomenological analysis*. *Br J Psychiatry* 1988;152:383-90.
- <sup>54</sup> George MS, Trimble MR, Ring HA, Sallee FR, Robertson MM. *Obsessions in obsessive-compulsive disorder with and without Gilles de la Tourette's syndrome*. *Am J Psychiatry* 1993;150:93-7.
- <sup>55</sup> Como PG, LaMarsh J, O'Brien KA. *Obsessive-compulsive disorder in Tourette's syndrome*. *Adv Neurol* 2005;96:249-61.
- <sup>56</sup> 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;156:515-21.
- <sup>57</sup> do-Rosario Campos MC, Leckman JF, Curi M, Quadrano S, Katsovich L, Miguel EC, et al. *A family study of early-onset obsessive-compulsive disorder*. *Am J Med Genet B Neuropsychiat Genet* 2005;1:92-7.
- <sup>58</sup> Hemmings SMJ, Kinnear CJ, Lochner C, Niehaus DJH, Knowles JA, Moolman-Smook JC, et al. *Early- versus late-onset obsessive-compulsive disorder: investigating genetic and clinical correlates*. *Psychiatry Res* 2004;128:175-82.
- <sup>59</sup> Elstner K, Selai CE, Trimble MR, Robertson MM. *Quality of life (QOL) of patients with Gilles de la Tourette's syndrome*. *Acta Psychiatrica Scand* 2001;103:52-9.
- <sup>60</sup> Miguel EC, Gedanke Shavitt R, Ferrão YA, Brotto SA, Diniz JB. *How to treat OCD in patients with Tourette syndrome*. *J Psychosom Res* 2003;55:49-57.
- <sup>61</sup> Swanson JM, Sergeant JA, Taylor E, Sonuga-Barke EJS, Jensen PS, Cantwell DP. *Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder*. *Lancet* 1998;351:429-33.
- <sup>62</sup> Towbin KE, Riddle MA. *Attention deficit hyperactivity disorder*. In: Kurlan R, editor. *Handbook of Tourette's syndrome and related tic and behavioral disorders*. New York: Marcel Dekker 1993, p. 89-109.
- <sup>63</sup> Freeman RD. *Attention deficit hyperactivity disorder in the presence of Tourette syndrome*. *Neurol Clin* 1997;15:411-20.
- <sup>64</sup> Robertson MM, Eapen V. *Current controversies in the use of stimulant medication in GTS*. *Clin Neuropharmacol* 1992;15:408-25.
- <sup>65</sup> Comings DE, Comings BG. *Tourette's syndrome and attention deficit disorder with hyperactivity: are they genetically related?* *J Am Acad Child Psychiatry* 1984;23:138-46.
- <sup>66</sup> Pauls DL, Leckman JF, Cohen DJ. *Familial relationship between Gilles de la Tourette's syndrome, attention deficit disorder, learning disabilities, speech disorders, and stuttering*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32:1044-50.
- <sup>67</sup> Spencer T, Biederman J, Harding M, O'Donnell D, Wilens T, Faraone S, et al. *Disentangling the overlap between Tourette's disorder and ADHD*. *J Child Psychol Psychiatry* 1998;39:1037-44.
- <sup>68</sup> Santosh PJ, Taylor E. *Stimulant drugs*. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000;9(Suppl 1):27-43.
- <sup>69</sup> Gadow KD, Nolan E, Sprafkin J, Sverd J. *School observations of children with attention-deficit hyperactivity disorder and comorbid tic disorder: effects of methylphenidate treatment*. *J Dev Behav Pediatr* 1995;16:167-76.
- <sup>70</sup> Castellanos FX, Giedd JN, Elia J, Marsh WL, Ritchie GF, Hamburger SD, et al. *Controlled stimulant treatment of ADHD and comorbid Tourette's syndrome: effects of stimulant and dose*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:589-96.
- <sup>71</sup> Tourette Syndrome Study Group. *Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial*. *Neurology* 2002;58:527-36.
- <sup>72</sup> Banaschewski T, Roessner V, Dittmann RW, Santosh PJ, Rothenberger A. *Non-stimulant medications in the treatment of ADHD*. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004;13(Suppl 1):102-16.
- <sup>73</sup> Himpel S, Banaschewski T, Heise CA, Rothenberger A. *The safety of non-stimulant agents for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder*. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:311-21.
- <sup>74</sup> Wernicke JF, Kratochvil CJ. *Safety profile of atomoxetine in the treatment of children and adolescents with ADHD*. *J Clin Psychiatry* 2002;63(Suppl 12):50-5.
- <sup>75</sup> Pliszka SR. *Non-stimulant treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder*. *CNS Spectr* 2003;8:253-8.
- <sup>76</sup> Kessler RC, Zhao S, Blazer DG, Swartz M. *Prevalence, correlates and course of minor depression and major depression in the National Comorbidity Survey*. *J Affect Disord* 1997;45:31-40.
- <sup>77</sup> Angst J, Merikangas K. *The depressive spectrum: diagnostic classification and course*. *J Affect Disord* 1997;45:31-40.
- <sup>78</sup> Katona C, Robertson MM. *Psychiatry at a glance*. Oxford: Blackwell Science 1998.
- <sup>79</sup> Winokur G. *All roads lead to depression: clinically homogeneous, etiologically heterogeneous*. *J Affect Disord* 1997;45:97-108.
- <sup>80</sup> Ferrari M, Matthews WS, Barabas G. *Children with Tourette syndrome: results of psychological tests given prior to drug treatment*. *J Dev Behav Pediatr* 1984;5:116-9.
- <sup>81</sup> Wodrich DL, Benjamin E, Lachar D. *Tourette's syndrome and psychopathology in a child psychiatry setting*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1618-24.
- <sup>82</sup> Millberger S, Biederman J, Faraone SV, Murphy J, Tsuang MT. *Attention deficit disorder and comorbid disorders: issues of overlapping symptoms*. *Am J Psychiatry* 1995;152:1793-9.