

lek. Justyna Kaczyńska

Nietypowe tiki w zespole Gillesa de la Tourette'a

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Piotr Janik

Katedra i Klinika Neurologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2022

Słowa kluczowe:

- w języku polskim: zespół Gillesa de la Tourette'a, nietypowe tiki, tiki toniczne, tiki blokujące
- w języku angielskim: Gilles de la Tourette syndrome, atypical tics, tonic tics, blocking tics

Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską

1. Kaczyńska J, Janik P. Tonic Tics in Gilles de la Tourette Syndrome. *Neuropediatrics*. 2021 Oct;52(5):370-376. doi: 10.1055/s-0040-1722689.
2. Kaczyńska J, Janik P. Blocking Tics in Gilles de la Tourette Syndrome. *Front Neurol*. 2021 May 31;12:686785. doi: 10.3389/fneur.2021.686785.

Spis treści

Strona tytułowa	1
Słowa kluczowe	2
Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską.....	3
Spis treści.....	4
Analiza bibliometryczna cyklu publikacji.....	5
Analiza bibliometryczna całokształtu dorobku publikacyjnego.....	6
Wykaz stosowanych skrótów	8
Streszczenie w języku polskim	9
Streszczenie w języku angielskim	12
Wstęp.....	15
Cele pracy	20
Materiał i metody.....	21
Kopie opublikowanych prac.....	23
Podsumowanie	36
Podsumowanie wyników	39
Wnioski.....	40
Opinia Komisji Bioetycznej.....	41
Oświadczenia współautora publikacji.....	44
Bibliografia.....	46

Analiza bibliometryczna cyklu publikacji



WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

BIBLIOTEKA UCZELNIANA

Nr referencyjny
BIBG/Punktacja/ 484 /2022/KK

Warszawa, 29.09.2022

Sz. Pani
Justyna Kaczyńska

ANALIZA BIBLIOMETRYCZNA PUBLIKACJI
PANI JUSTYNY KACZYŃSKIEJ,
WCHODZĄCYCH W SKŁAD CYKLU PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH ROZPRAWĘ DOKTORSKĄ

Lp.	Opis bibliograficzny	Impact Factor	MEiN
Artykuły			
1.	Kaczyńska J, Janik P. Tonic Tics in Gilles de la Tourette Syndrome. <i>Neuropediatrics</i> . 2021;52(5):370-376. [Rodzaj publikacji: praca oryginalna]	1,696	70
2.	Kaczyńska J, Janik P. Blocking Tics in Gilles de la Tourette Syndrome. <i>Frontiers in Neurology</i> . 2021;12:686785. [Rodzaj publikacji: praca oryginalna]	4,086	100
Łącznie:		5,782	170
Książki			
1.	-		
Rozdziały w książkach			
1.	-		

KIEROWNIK
Oddziału Informacji Naukowej

mgr Anna Ajdukiewicz-Tarkowska

ul. Żwirki i Wigury 63
02 091 Warszawa
www.biblioteka.wum.edu.pl

tel.: +48 22 116 60 11
biblioteka@wum.edu.pl

Kolejność cytowania publikacji w rozprawie:

Publikacja 1: “Tonic Tics in Gilles de la Tourette Syndrome”

Publikacja 2: “Blocking Tics in Gilles de la Tourette Syndrome”

Analiza bibliometryczna całokształtu dorobku publikacyjnego



WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

BIBLIOTEKA UCZELNIANA

Nr referencyjny
BIBG/Punktacja/ 485 /2022/KK

Warszawa, 29.09.2022

Sz. Pani
Justyna Kaczyńska

ANALIZA BIBLIOMETRYCZNA CAŁOKSZTAŁTU DOROBKU PUBLIKACYJNEGO PANI JUSTYNY KACZYŃSKIEJ, W POSTĘPOWANIU O NADANIE STOPNIA NAUKOWEGO DOKTORA

Lp.	Opis bibliograficzny	Impact Factor	MEiN
I. Artykuły opublikowane w czasopismach naukowych lub w recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych ujętych w aktualnym wykazie MEiN ¹			
1.	Kaczyńska J , Jamrozik Z, Szubiga M, Rudzińska-Bar M, Janik P. Clinical phenotype heterogeneity in a family with ϵ -sarcoglycan gene mutation. <i>Neurol Neurochir Pol.</i> 2020;54(1):33-38. [Rodzaj publikacji: praca oryginalna]	1,621	100
2.	Kaczyńska J , Janik P. Tonic Tics in Gilles de la Tourette Syndrome. <i>Neuropediatrics.</i> 2021;52(5):370-376. [Rodzaj publikacji: praca oryginalna]	1,696	70
3.	Kaczyńska J , Janik P. Blocking Tics in Gilles de la Tourette Syndrome. <i>Frontiers in Neurology.</i> 2021;12:686785. [Rodzaj publikacji: praca oryginalna]	4,086	100
4.	Kaczyńska J , Sitek EJ, Witkowski G, Rudzińska-Bar M, Janik P, Sławek J, Edwin EMG, Zielonka D. Is deep brain stimulation effective in Huntington's Disease? - a systematic literature review. <i>Neurol Neurochir Pol.</i> 2022;56(4):299-307. [Rodzaj publikacji: praca poglądowa]	2,223	100
Łącznie:		9,626	370
II. Artykuły opublikowane przed 1.01.2019 r. w czasopismach ujętych w wykazie czasopism MNiSW z dnia 25.01.2017 r., o ile czasopismo uzyskało co najmniej 10 pkt.			
Łącznie:		-	-

¹ Wykaz sporządzony zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. b Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478, z późn. zm.). Wykaz stanowi załącznik do komunikatu MEiN z 21 grudnia 2021 r. o zmianie i sprostowaniu komunikatu w sprawie wykazu czasopism naukowych i recenzowanych materiałów z konferencji międzynarodowych.

III. Pozostałe artykuły		
Łącznie:	-	-
Łącznie (cz. I- III):	9,626	370
IV. Monografie naukowe/rozdziały w monografiach wydane przez wydawnictwa ujęte w wykazie MEiN ² lub jednostki organizacyjne podmiotów, których wydawnictwa są ujęte w tym wykazie		
brak		
V. Pozostałe monografie lub rozdziały w monografiach		
brak		
VI. Patenty		
brak		

KIEROWNIK
Oddziału Informacji Naukowej
A. Ajdukiewicz
mgr Anna Ajdukiewicz-Tarkowska

² Wykaz sporządzony zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. a Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478, z późn. zm.). Wykaz ogłoszony komunikatem MEiN z dnia 22 lipca 2021 r. w sprawie wykazu wydawnictw publikujących recenzowane monografie naukowe.

Wykaz stosowanych skrótów

ADHD - zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *attention deficit hyperactivity disorder*)

BTs – tiki blokujące (ang. *blocking tics*)

DSM-IV-TR - Diagnostyczny i statystyczny podręcznik zaburzeń psychicznych, wydanie czwarte (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision*)

DSM-5 - Diagnostyczny i statystyczny podręcznik zaburzeń psychicznych, wydanie piąte (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition*)

GTS – zespół Gillesa de la Tourette’a (ang. *Gilles de la Tourette syndrome*)

OCD – zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (ang. *obsessive-compulsive disorder*)

TTs – tiki toniczne (ang. *tonic tics*)

YGTSS - Globalna Skala Nasilenia Tików z Yale (ang. *Yale Global Tic Severity Scale*)

Streszczenie w języku polskim

Zespół Gillesa de la Tourette'a (GTS) jest rozpoczynającym się w dzieciństwie zaburzeniem neurorozwojowym, którego głównym objawem są tiki. Tiki są definiowane jako nagłe, szybkie, nawracające, nierytmiczne ruchy (tiki ruchowe) lub wokalizacje (tiki głosowe). Kryteria powyższej definicji spełniają klasyczne tiki kloniczne, jednak oprócz nich w obrazie klinicznym choroby występują także nietypowe rodzaje tików. Należą do nich tiki kognitywne, tiki dystoniczne, a także będące przedmiotem niniejszej rozprawy tiki toniczne (TTs) i tiki blokujące (BTs). TTs polegają na przedłużonych (>500ms), izometrycznych skurczach mięśni, które powodują tylko niewielki ruch lub nie generują zauważalnego ruchu. BTs to nagłe, przejściowe, całkowite zahamowania czynności ruchowej lub mowy przy zachowanej świadomości. Mimo że TTs i BTs są znanymi elementami obrazu klinicznego GTS, to niewiele jest doniesień na ich temat w literaturze medycznej. Publikacje będące przedmiotem niniejszej rozprawy są pierwszymi, w których analizowano charakterystykę kliniczną TTs i BTs oraz badano korelacje między tymi nietypowymi tikami a innymi czynnikami klinicznymi.

Tiki mają pewne cechy charakterystyczne, które pozwalają na ich różnicowanie z innymi zaburzeniami ruchowymi. Większość pacjentów odczuwa niespecyficzne zjawiska sensoryczne nazywane sygnałem ostrzegawczym (ang. *premonitory urge*), które pojawiają się bezpośrednio przed tikiem. Wykonanie tiku powoduje natychmiastowe, krótkotrwałe ustąpienie nieprzyjemnych sygnałów ostrzegawczych, dając uczucie ulgi. Do innych charakterystycznych cech tików należą m.in. możliwość krótkotrwałego powstrzymania się przed ich wykonaniem oraz zmienność tików w czasie (ang. *waxing and waning course*). U ponad 85% pacjentów z GTS stwierdza się współistnienie zaburzeń psychiatrycznych, wśród których najczęstsze są zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (OCD) oraz zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD).

Tematem Publikacji 1 były TTs. Do badania włączono 241 pacjentów (153 niepełnoletnich i 88 dorosłych; średni wiek $16,3 \pm SD 9,2$ lat; 188 osób płci męskiej – 78,0 %). W Publikacji 2, dotyczącej BTs, liczba pacjentów włączonych do badania wynosiła 195 (140 niepełnoletnich i 55 dorosłych; średni wiek $15,0 \pm SD 9,2$ lat, 148 osób płci męskiej – 75,9 %). Obie publikacje są artykułami oryginalnymi, których wspólnymi celami były określenie częstości występowania, początku i charakterystyki klinicznej TTs i BTs, zbadanie ich

korelacji z innymi czynnikami oraz ustalenie, czy należą do spektrum tików, czy innych zaburzeń występujących w GTS.

Z każdym pacjentem przeprowadzono częściowo ustrukturyzowany wywiad z użyciem kwestionariusza obejmującego dane demograficzne i kliniczne oraz przeprowadzono badanie przedmiotowe. Zebrane dane zostały poddane analizie statystycznej.

Uzyskane wyniki potwierdziły początkowe przypuszczenie, że TTs i BTs mają wiele cech wspólnych. Oba omawiane rodzaje tików pojawiają się u pacjentów z GTS w wieku średnio nieco ponad 10 lat, co przypada na okres największego nasilenia tików w naturalnym przebiegu choroby. W toku przeprowadzonej analizy statystycznej wykazano istotną korelację TTs i BTs z większą liczbą i większym nasileniem tików, a więc z cięższym przebiegiem GTS. Wykazano także, że TTs i BTs mają cechy wspólne z klasycznymi tikami: zmienność występowania (możliwość ustąpienia) w czasie trwania choroby, a w przypadku TTs także występowanie sygnałów ostrzegawczych oraz odczuwanie ulgi po wykonaniu tik. Zarówno TTs jak i BTs mogą występować pojedynczo, ale możliwe jest też występowanie kilku rodzajów tych tików u jednego chorego.

Występowanie co najmniej jednego TT stwierdzono w pewnym momencie trwania choroby u 72% pacjentów (85,2% dorosłych i 63,9% dzieci), co najmniej jeden BT występował w pewnym momencie trwania choroby u 37,4% pacjentów (52,7% dorosłych i 31,4% dzieci). BTs okazały się bardziej mimowolne, gdyż w przeciwieństwie do TTs, nie są związane z częstszym występowaniem sygnałów ostrzegawczych.

W Publikacji 2 przedstawiono podział BTs na pierwotne i wtórne. Pierwotne BTs zdefiniowano jako nagłe zahamowania czynności ruchowej, które nie są spowodowane przez inne tiki ruchowe czy wokalizacje, podczas gdy wtórne BTs są skutkiem innych tików, zwykle przedłużających się TTs lub tików dystonicznych. W pracy podkreślono także konieczność różnicowania głosowych BTs z jękiem. W Publikacji 1 stwierdzono, że istnieją liczne podobieństwa pomiędzy TTs a tikami dystonicznymi w zakresie fenomenologii i korelacji klinicznych, a także częste jest współwystępowanie tych dwóch rodzajów tików.

Najczęściej stwierdzanym TT było napinanie mięśni brzucha (58,7%), nieco rzadsze było napinanie mięśni szyi (52,7%) oraz napinanie mięśni kończyn górnych (50,3%), rzadziej stwierdzano napinanie mięśni kończyn dolnych, napinanie mięśni całego ciała, napinanie pośladków. Najczęstszym BT było blokowanie chodu (80,8%), rzadziej rozpoznawano zahamowanie mowy, przerwanie biegu oraz zatrzymanie czynności pisania.

Chociaż analiza wybranego postępowania terapeutycznego i skuteczności leczenia nietypowych rodzajów tików nie była przedmiotem niniejszej rozprawy doktorskiej, to potwierdzona przynależność TTs i BTs do spektrum tików pozwala przypuszczać, że leczenie tych tików powinno być takie samo jak tików klasycznych.

Podsumowując, w przedstawionych publikacjach scharakteryzowano TTs i BTs, a uzyskane wyniki wskazują, że te dwa rodzaje tików mają wiele cech wspólnych. Wykazano, że zarówno TTs jak i BTs są wczesnymi i częstymi objawami GTS, a TTs występują dwukrotnie częściej niż BTs. Częstość występowania obu rodzajów tików jest tym większa, im dłuższy jest czas trwania choroby. Przedstawiono, że w przeciwieństwie do TTs, które są skutkiem mimowolnych skurczów mięśni, BTs prowadzą do przerwania różnych aktywności ruchowych. Istotnym wnioskiem płynącym z obu prac jest stwierdzenie pojawiania się analizowanych rodzajów tików w okresie największego nasilenia choroby i ich związek z cięższym przebiegiem GTS. W pracach potwierdzono, że TTs i BTs należą do spektrum tików, a współistniejące u pacjentów choroby psychiatryczne nie wpływają istotnie na ich występowanie.

U pacjentów z GTS niezwykle ważna jest świadomość obecności wszystkich rodzajów objawów i ich aktywne poszukiwanie, ponieważ pozwala to na właściwą ocenę ciężkości choroby i podejmowanie właściwych decyzji terapeutycznych.

Streszczenie w języku angielskim

Title: Atypical tics in Gilles de la Tourette syndrome

Gilles de la Tourette syndrome (GTS) is a neurodevelopmental disorder that begins in childhood and predominantly presents with tics. Tics are defined as sudden, rapid, recurrent, nonrhythmic motor movements (motor tics) or vocalizations (vocal tics). Classic clonic tics fulfil the criteria of the above definition, however, the clinical picture of the disease also includes atypical types of tics. These include cognitive tics, dystonic tics, as well as tonic tics (TTs) and blocking tics (BTs) which are the subject of this dissertation. TTs are sustained (> 500ms) isometric muscle contractions that produce little or no noticeable movement. BTs are defined as sudden and transient cessations of motor activity with maintained consciousness. Despite the fact that TTs and BTs are known elements of the clinical picture of GTS, there is little information about them in medical literature. The publications that are the subject of this dissertation are the first to analyze the clinical characteristics of TTs and BTs and investigate the correlations between these atypical tics and other clinical factors.

Tics have certain characteristics that allow them to be differentiated from other movement disorders. Most patients experience a non-specific sensory phenomenon called premonitory urges that occur immediately before the tic. The performance of the tic causes an immediate, short-term dissolution of unpleasant warning signals, producing a feeling of relief. Other characteristic features of tics include the short-term possibility of refraining from performing them and the variability of tics over time (waxing and waning course). More than 85% of patients with GTS have a coexistence of psychiatric disorders, the most common of which are obsessive-compulsive disorder (OCD) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

Publication 1 focused on TTs. The study included 241 patients (153 children and 88 adults; mean age $16.3 \pm SD 9.2$ years; 188 males - 78.0%). In publication 2, which pertained to BTs, the number of patients enrolled was 195 (140 children and 55 adults; mean age $15.0 \pm SD 9.2$ years, 148 males - 75.9%). Both publications are original articles whose common aims were to determine the incidence, onset, and clinical characteristics of TTs and BTs, to investigate their correlation with other factors, and to determine whether they belong to the tics spectrum or other disorders in GTS.

All patients were systematically interviewed with the aid of a semi-structured interview comprised of demographic and clinical data and a physical examination was performed. The collected data was statistically analyzed.

The obtained results confirmed the initial assumption that TTs and BTs have many common features. Both types of tics appear in patients with GTS who are on average a little over 10 years old, which is the period of the greatest severity of tics in the natural course of the disease. The statistical analysis showed a significant correlation of TTs and BTs with a greater number and severity of tics, i.e. with a more severe course of GTS. It has also been shown that TTs and BTs have similar features to classic tics: variable occurrence (possibility of resolution) during the course of the disease, and in the case of TTs the presence of premonitory urges and the feeling of relief after the performance of the tic. Both TTs and BTs may appear singly, but it is also possible to have several types of these tics in one patient.

The presence of at least one TT at some point in the disease was documented in 72% of patients (85.2% of adults and 63.9% of children), and at least one BT occurred in 37.4% of patients (52.7% of adults and 31.4% of children). BTs appear to be more involuntary because, unlike TTs, they are not associated with the presence of premonitory urges.

Publication 2 emphasizes the division of BTs into primary and secondary. Primary BTs are defined as a sudden cessation of movement that is not caused by other motor tics or vocalizations, while secondary BTs are the result of other tics, usually prolonged TTs or dystonic tics. The study also emphasized the need to differentiate between vocal BTs and stuttering. Publication 1 concluded that there are numerous similarities between TTs and dystonic tics in terms of phenomenology and clinical correlations, and there is often a coexistence between these two types of tics.

The most common types of TTs were tensing of the abdomen (58.7%), slightly less common was tensing of the neck muscles (52.7%) and tensing of the upper limbs (50.3%), and least frequent were contractions of the muscles of the lower limbs, tensing of the muscles of the whole body, or buttocks tensing. Cessation of walking was the most commonly found BT (80.8%), while cessation of speech and cessation of running or writing were diagnosed less frequently.

Although the analysis of selected therapeutic procedures and the effectiveness of the treatment of atypical types of tics was not the subject of this doctoral dissertation, the

confirmed affiliation of TTs and BTs to the spectrum of tics suggests that the treatment of these tics should be the same as for classic tics.

In conclusion, the presented publications characterized TTs and BTs, and the obtained results indicate that these two types of tics have many common features. Both TTs and BTs have been shown to be early and frequent symptoms of GTS, and TTs are twice as common as BTs. The frequency of both types of tics increases throughout the duration of the disease. Unlike TTs, which are the result of involuntary muscle contractions, BTs have been shown to disrupt various motor activities. An important conclusion from both publications is the occurrence of the analyzed tics in the period of the highest intensity of the disease and their relationship with a more severe course of GTS. The studies have confirmed that TTs and BTs belong to the spectrum of tics and comorbid psychiatric disorders in patients do not significantly affect their occurrence.

In patients with GTS, it is extremely important to be aware of the presence of all types of symptoms and actively search for them as this allows for a proper assessment of the severity of the disease and, thus, to make the right therapeutic decisions.

Wstęp

Zespół Gillesa de la Tourette'a (GTS) jest rozpoczynającym się w dzieciństwie zaburzeniem neurorozwojowym. Zgodnie z klasyfikacją DSM-5 (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition*, Diagnostyczny i statystyczny podręcznik zaburzeń psychicznych, wydanie piąte) (1) kryteria diagnostyczne zespołu obejmują: występowanie licznych tików ruchowych i minimum jednego tików głosowego przez pewien czas trwania choroby, ale niekoniecznie jednocześnie; początek objawów przed osiemnastym rokiem życia; tiki mogą mieć zmienne nasilenie, ale muszą utrzymywać się przez ponad rok; zaburzenie nie jest związane z fizjologicznym wpływem substancji ani innymi stanami chorobowymi.

Różne są doniesienia na temat częstości występowania GTS. Według metaanalizy przeprowadzonej przez Knight i wsp. częstość tego schorzenia w populacji dziecięcej wynosi 0,77% (1,06% wśród chłopców, 0,25% wśród dziewczynek), a w populacji dorosłych 0,05% (2). Według metaanalizy przeprowadzonej przez Scharf i wsp. częstość GTS wśród dzieci wynosi 0,52% (3).

Tiki są głównym objawem GTS. Są one definiowane jako nagłe, szybkie, nawracające, nierytmiczne ruchy (tiki ruchowe) lub wokalizacje (tiki głosowe). Klasyczne tiki podzielić można także na proste, czyli powstające wskutek skurczu pojedynczego mięśnia lub jednej grupy mięśni oraz złożone, czyli angażujące kilka grup mięśniowych (4). Proste tiki głosowe obejmują wydawanie dźwięków nieartykułowanych, np. chrząkanie, podczas gdy złożone tiki głosowe są dźwiękami artykułowanymi, mogącymi mieć pewne znaczenie. Do złożonych tików głosowych należą m.in. koprofalia (niecelowe przeklinanie), echolalia (powtarzanie zasłyszanych słów lub sylab) oraz palilalia (powtarzanie własnych słów lub sylab) (4). Przykładem prostych tików ruchowych są klasyczne tiki kloniczne, które są nagłe, gwałtowne i trwają zazwyczaj <100ms, np. mruganie (4). Złożone tiki ruchowe przypominają mogą czynności wykonywane celowo. Wyróżnia się także tiki wyzwalane bodźcem, które prowokowane są przez bodźce wzrokowe, słuchowe, dotykowe czy wewnętrzne, np. tik pojawia się jako odpowiedź na określony gest innej osoby (5).

Poza wyżej wymienionymi istnieją także tiki nietypowe, nie w pełni spełniające kryteria obowiązującej definicji. Należą do nich tiki kognitywne, czyli nagłe, krótkotrwałe, powtarzające się zjawiska mentalne, np. powtarzanie słów w myślach. W przeciwieństwie do klasycznych tików nie są one zjawiskami ruchowymi, lecz występują wyłącznie w umysłach chorych i stanowią niewidoczny dla otoczenia odpowiednik złożonych tików głosowych,

takich jak koprołalia, echolalia, palilalia, powtarzanie słów lub zdań. W odróżnieniu od kompulsji mentalnych, nie są one związane z odczuwaniem lęku (6,7). Kolejnym rodzajem nietypowych tików są tiki dystoniczne, które polegają na dłuższym (>300ms) niż w przypadku klasycznych tików skurczu mięśni i prowadzą do przyjęcia krótkotrwałej, przypominającej dystonię, wymuszonej pozycji (8). Wreszcie, do nietypowych tików w GTS należą tiki toniczne (TTs) i tiki blokujące (BTs), będące przedmiotem niniejszej rozprawy. Oba te rodzaje tików trwają dłużej niż klasyczne tiki kloniczne i są w porównaniu do nich mniej gwałtowne. TTs to przedłużone (>500ms), izometryczne skurcze mięśni, które powodują tylko niewielki ruch lub nie generują zauważalnego ruchu, np. napinanie mięśni brzucha (4). TTs, podobnie jak klasyczne tiki kloniczne i większość zaburzeń ruchowych, należą do spektrum pozytywnych zjawisk ruchowych, czyli hiperkinez polegających na występowaniu dodatkowych skurczów mięśni. BTs to nagłe, przejściowe, całkowite zahamowania wykonywanej czynności ruchowej albo mowy przy zachowanej świadomości, np. zahamowanie chodu (4). BTs należą do spektrum negatywnych zjawisk ruchowych, polegających na występowaniu przejściowego ośrodkowego hamowania aktywności mięśni. Do spektrum tego zaburzenia należą także mioklonie ujemne, negatywna płasawica, zamrożenie chodu w chorobie Parkinsona, znieruchomienie podczas napadów padaczkowych oraz katapleksja.

W codziennej praktyce klinicznej ważna jest odpowiednia diagnostyka różnicowa omawianych rodzajów tików. TTs, polegające na występowaniu względnie długotrwałych, izometrycznych skurczów mięśni, należy różnicować z tikami dystonicznymi. W tym drugim przypadku także dochodzi do przedłużonych skurczów mięśni, jednak w przeciwieństwie do TTs, prowadzą one do przyjęcia krótkotrwałych, wymuszonych, przypominających dystonię pozycji. Ponadto, tiki dystoniczne często powodują ból, podczas gdy TTs zazwyczaj są dla pacjenta bezbolesne. Diagnostyka różnicowa BTs obejmuje zahamowania ruchowe w przebiegu OCD, kiedy przerwanie dotychczas wykonywanej czynności jest skutkiem nagłej potrzeby natychmiastowego wykonania czasochłonnej kompulsji (np. liczenia w myślach). Zahamowanie czynności ruchowej w przebiegu OCD trwa zwykle dłużej niż tik, a niewykonanie rytualnych czynności powoduje narastanie lęku, podczas gdy w przypadku tików brak jest związku z lękiem. BTs należy także różnicować z padaczkowymi napadami nieświadomości, które polegają na nagłej utracie świadomości, ze znieruchomieniem, bez upadku pacjenta. Po napadzie chory natychmiast kontynuuje przerwana czynność (9). Głosowe BTs różnicujemy z padaczkowymi napadami fonacyjnymi, które mogą polegać na

niemożności mówienia podczas napadu mimo świadomych prób podejmowanych przez pacjenta (9). Głosowe BTs należy także różnicować z klasycznym jękiem. Jękanie rozpoczyna się zawsze w dzieciństwie i jest najczęściej izolowanym objawem, bez współistniejących tików. BTs mogą pojawić się w każdym wieku i prawdopodobnie zawsze towarzyszą innym tikom. Ta diagnostyka różnicowa jest istotna, ponieważ determinuje wybór odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Logopedyczna terapia mowy zalecana w przypadku jękania, nie będzie skuteczna u pacjentów z BTs, u których jedynie terapia tików może przynieść poprawę mowy.

W naturalnym przebiegu GTS tiki typowo rozpoczynają się w wieku 4-6 lat, osiągają swoje maksymalne nasilenie w wieku 10-12 lat, a następnie ich ciężkość z wiekiem stopniowo maleje (10). Całkowite ustąpienie tików według różnych źródeł występuje u 30-50% pacjentów (11). W badaniu, w którym obiektywnie oceniano utrzymywanie się tików, stwierdzono je u 90% dorosłych, mimo że często sami pacjenci nie zgłaszali objawów z powodu ich niewielkiego nasilenia i braku uciążliwości (12).

Tiki mają pewne cechy charakterystyczne, które pozwalają na ich różnicowanie z innymi zaburzeniami ruchowymi. Większość pacjentów odczuwa niespecyficzne zjawiska sensoryczne nazywane sygnałem ostrzegawczym (ang. *premonitory urge*), które pojawiają się bezpośrednio przed wykonaniem tiku. Opisywane są one jako swędzenie, ucisk, napięcie czy ból. Wykonanie tiku powoduje natychmiastowe, krótkotrwałe ustąpienie nieprzyjemnych sygnałów ostrzegawczych, dając uczucie ulgi (13). Kolejną cechą charakterystyczną tików jest możliwość krótkotrwałego powstrzymania się przed ich wykonaniem, co wiąże się jednak z wysiłkiem i narastaniem wewnętrznego napięcia i dyskomfortu (14). Tiki charakteryzuje także sugestywność, czyli zjawisko przejściowego powracania dawnych tików, kiedy pacjent zaczyna o nich opowiadać (14). Pewne czynniki (np. stres) powodują nasilenie tików, inne (np. zajęcia wymagające koncentracji) ich osłabienie (4). Charakterystyczna dla GTS jest zmienność tików w czasie (ang. *waxing and waning course*). Tiki występują w seriach, a ich ciężkość fluktuuje na przestrzeni godzin, dni, tygodni i miesięcy. Jedne tiki mogą całkowicie ustępować, by zostać zastąpione innymi (15).

Na obraz kliniczny u chorych z GTS istotny wpływ mają współistniejące zaburzenia psychiatryczne, które stwierdza się u ponad 85% pacjentów. Do najczęstszych należą OCD oraz zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), z których każde dotyczy około połowy chorych. Rzadziej występują zaburzenia nastroju, zaburzenia lękowe

i destrukcyjne zaburzenia zachowania, z których każde występuje u około 30% pacjentów (16).

Dotychczasowy stan wiedzy i nowatorski aspekt pracy

Mimo że TTs i BTs są znanymi elementami obrazu klinicznego GTS, to niewiele jest doniesień na ich temat w literaturze medycznej.

Publikacja 1 „Tonic tics in Gilles de la Tourette syndrome”, będąca przedmiotem niniejszej rozprawy, jest pierwszą publikacją dotyczącą TTs u pacjentów z GTS.

Na temat BTs, będących tematem Publikacji 2 „Blocking tics in Gilles de la Tourette syndrome”, dostępne są nieliczne literaturowe doniesienia. Fasano i wsp. (17) opisali przypadek pacjenta, u którego występowały złożone tiki ruchowe wtórne do choroby naczyniowej, które powodowały nagłe zatrzymania chodu. Rizzo i wsp. (18) opublikowali opis przypadku pacjentki, u której występowały epizody nagłego zatrzymania chodu. Autorzy zakwalifikowali te zaburzenia chodu jako tiki, ponieważ chora doświadczała typowych sygnałów ostrzegawczych, odczuwała ulgę po zahamowaniu chodu, spełniała kryteria rozpoznania GTS, a terapia rysperydonem była skuteczna. Ganos i wsp. (19) opisali zjawiska blokujące w GTS. Autorzy podkreślili, że istnieją trzy rodzaje takich zjawisk: związane z tikami, związane z OCD oraz o podłożu funkcjonalnym. Zdaniem autorów BTs występują rzadko i zazwyczaj są związane z cięższym przebiegiem GTS. Jakubovski i Müller-Vahl (20) opublikowali opis dwóch pacjentów z GTS, którzy cierpieli na ciężkie zaburzenia płynności mowy spowodowane przez głosowe tiki blokujące oraz palilalię. Van Borsel i wsp. (21,22) w dwóch publikacjach analizowali rodzaje niepełności mowy u pacjentów z GTS, stwierdzając m.in. zaburzenia mowy w postaci nagłych zahamowań dotychczasowej wypowiedzi, niepełnych wyrazów i niepełnych zdań.

Publikacje stanowiące przedmiot niniejszej rozprawy są pierwszymi pracami na temat TTs i BTs, w których przeprowadzono systematyczną ocenę kolejnych pacjentów z GTS, analizując duże i dokładnie scharakteryzowane pod względem klinicznym grupy chorych. Przeprowadzona analiza obejmowała pacjentów o różnym czasie trwania choroby, zarówno dzieci jak i dorosłych. Ponadto, dzięki zastosowanej metodologii zbierania wywiadu uzyskano wiarygodne wyniki dotyczące występowania i fenomenologii analizowanych rodzajów tików. Z każdym pacjentem przeprowadzono częściowo ustrukturyzowany wywiad z użyciem kwestionariusza obejmującego dane demograficzne i kliniczne. Wszystkim pacjentom zadawano takie same pytania oraz wszystkim dokładnie i w taki sam sposób wyjaśniono istotę TTs i BTs.

Publikacje będące przedmiotem niniejszej rozprawy są pierwszymi, w których analizowano częstość występowania, wiek początku i charakterystykę kliniczną TTs i BTs oraz badano korelacje między tymi nietypowymi tikami a innymi czynnikami. Ze względu na to, że TTs i BTs nie w pełni odpowiadają kryteriom definicji tików, do analizy statystycznej włączono nie tylko zmienne dotyczące tików, ale też zmienne związane ze współistniejącymi zaburzeniami psychiatrycznymi. Udowodnienie związku badanych zjawisk ze zmiennymi dotyczącymi tików pozwoliło na potwierdzenie przynależności TTs i BTs do spektrum tików.

W dostępnej literaturze medycznej brak jest danych odpowiadających na pytanie, czy leczenie nietypowych tików u pacjentów z GTS powinno być takie samo, jak w przypadku tików klasycznych. Potwierdzona przez nas przynależność TTs i BTs do spektrum tików może stanowić pośredni dowód na to, że postępowanie terapeutyczne w ich przypadku powinno być takie samo jak dla klasycznych tików.

Uzasadnienie połączenia publikacji w jeden cykl

TTs i BTs stanowią tiki nietypowe w obrazie klinicznym GTS, co uzasadnia połączenie fenomenologii obu tych tików w jeden cykl publikacyjny. Pomimo że zarówno TTs, jak i BTs są znanymi objawami GTS, dotychczas niewiele wiadomo było o częstości ich występowania, wieku pojawiania się, rodzajach czy korelacjach klinicznych. Wspólnym celem obu artykułów oryginalnych było scharakteryzowanie tych dwóch rodzajów tików, odmiennych od klasycznych tików klinicznych, oraz znalezienie zależności między nimi a innymi czynnikami demograficznymi i klinicznymi. Podobna była także metodyka obu prac (czas, miejsce, sposób zbierania danych, użyte metody statystyczne oraz zmienne, z którymi korelowano występowanie analizowanych rodzajów tików). Wreszcie, podobne były wnioski i ich potencjalne znaczenie. Obie publikacje stanowią uzupełnienie wiedzy o nadal nie w pełni poznanej fenomenologii GTS.

Cele pracy

1. Ustalenie częstości występowania TTs i BTs.
2. Ustalenie początku pojawiania się TTs i BTs.
3. Określenie szczegółowej charakterystyki klinicznej TTs (grupy zajętych mięśni) i BTs (rodzaje zahamowanej aktywności ruchowej).
4. Analiza korelacji TTs i BTs z wiekiem, płcią, czasem trwania choroby, występowaniem sygnałów ostrzegawczych, liczbą i nasileniem wszystkich rodzajów tików oraz obecnością zaburzeń psychiatrycznych.
5. Ustalenie, czy analizowane tiki nietypowe należą do spektrum tików czy innych zaburzeń występujących w GTS.

Material i metody

W Publikacji 1 do badania włączono 241 pacjentów (153 dzieci i 88 dorosłych; średni wiek $16,3 \pm SD 9,2$ lat; 188 osób płci męskiej – 78,0 %). W Publikacji 2 liczba pacjentów włączonych do badania wynosiła 195 (140 dzieci i 55 dorosłych; średni wiek $15,0 \pm SD 9,2$ lat, 148 osób płci męskiej – 75,9 %). Obie grupy badane składały się częściowo z tych samych, częściowo z innych pacjentów. Wynikało to po pierwsze z faktu, że czas zbierania danych nieznacznie różnił się w przypadku obu badań: dane kliniczne wykorzystane w przygotowaniu Publikacji 1 zbierane były w latach 2013 – 2019, natomiast wykorzystane w Publikacji 2 w latach 2013 – 2020. Po drugie, w obu badaniach z analizy wyłączono część dzieci, które ze względu na młody wiek nie potrafiły rzetelnie relacjonować doświadczanych objawów, a zatem niemożliwa była wiarygodna ocena występowania u nich analizowanych rodzajów tików.

Z każdym pacjentem zebrano wywiad, uwzględniający w szczególności pytania o występowanie aktualnie lub w przeszłości różnych rodzajów tików oraz współistniejących zaburzeń psychiatrycznych. Każdy pacjent został zbadany przedmiotowo. Ciężkość tików występujących w ciągu 7 dni poprzedzających badanie oceniano w skali YGTSS (Globalna Skala Nasilenia Tików z Yale, ang. *Yale Global Tic Severity Scale*). Oceniano także największe nasilenie tików, jakiego kiedykolwiek doświadczył pacjent i klasyfikowano je jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie. Rozpoznanie GTS oraz współistniejących zaburzeń psychiatrycznych stawiano na podstawie klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego obowiązującej w czasie oceny klinicznej: DSM-IV-TR (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision*, Diagnostyczny i statystyczny podręcznik zaburzeń psychicznych, wydanie czwarte) lub DSM-5. Zebrane dane zostały poddane analizie statystycznej.

W Publikacji 1 przeprowadzono analizę statystyczną dla całej grupy badanej oraz osobno dla podgrupy pacjentów niepełnoletnich i dla podgrupy pacjentów dorosłych. W Publikacji 2 analizie statystycznej poddano dane dotyczące całej grupy badanej, bez podziału na podgrupy. W obu publikacjach badano związek analizowanych rodzajów tików z ciężkością tików (występujących u pacjenta aktualnie oraz największym nasileniem tików jakiego kiedykolwiek doświadczył pacjent). Ponadto, badano związek TTs i BTs z całkowitą liczbą tików prostych i złożonych występujących u pacjenta oraz występowaniem typowego dla tików sygnału ostrzegawczego. W przypadku TTs dodatkowo zbadano korelację z czasem

trwania GTS, występowaniem ulgi po wykonaniu tików, obecnością tików dystonicznych oraz liczbą współistniejących zaburzeń psychiatrycznych. W przypadku BTs dodatkowo zbadano związek z obecnością OCD.

Pomimo że w obu publikacjach stanowiących przedmiot niniejszej rozprawy badano korelacje kliniczne nietypowych tików, to analizowane parametry kliniczne i demograficzne nie były w obu przypadkach takie same. Wynika to z faktu, że odmienna fenomenologia TTs i BTs implikowała inną diagnostykę różnicową (m.in. badano korelację między TTs a obecnością podobnych fenomenologicznie tików dystonicznych oraz związek między BTs a obecnością OCD, które może być inną niż tiki przyczyną zahamowania czynności ruchowej u pacjentów z GTS). Ponadto, obie prace przeszły przed publikacją proces recenzyjny i w odpowiedzi na uwagi recenzentów niektóre dane zostały usunięte, inne włączone do analizy (m.in. w Publikacji 1 przeprowadzono osobną analizę statystyczną dla podgrup dorosłych i dzieci).



Tonic Tics in Gilles de la Tourette Syndrome

Justyna Kaczyńska¹ Piotr Janik¹

¹Department of Neurology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Address for correspondence Piotr Janik, MD, PhD, Department of Neurology, Medical University of Warsaw, Banacha 1a, 02-097 Warsaw, Poland (e-mail: piotr.janik@wum.edu.pl).

Neuropediatrics 2021;52:370–376.

Abstract

Aim Tonic tics (TTs) are a part of a clinical picture of Gilles de la Tourette syndrome (GTS) and manifest themselves as sustained and isometric contraction of a muscle group devoid of the movement effect or accompanied by only slight visible motion. The aim of this study was to evaluate the prevalence and phenomenology of TTs, and to assess the clinical associations of TTs with tic severity and comorbidities in patients with GTS.

Methods We performed a one-time registration study in a cohort of 241 consecutive outpatients with GTS aged 5 to 50 years (188 males, 153 patients under the age of 18 years). All patients were personally interviewed and examined.

Results TTs occurred in 85.2% of adults and 63.9% of children and adolescents. Most frequently reported types of TTs were tensing of the abdomen (58.7%), neck (52.7%), and upper limbs (50.3%). Multivariate statistical analysis showed a significant correlation between TTs and the total number of simple tics, total number of complex tics, and age at evaluation. In the group of children and adolescents, an additional significant variable was the duration of GTS. In the group of adults, significant parameters were total number of simple tics, total number of complex tics, peak tic severity ever experienced, premonitory urges, and the presence of dystonic tics.

Conclusion TTs belong to the tic spectrum, common and early symptoms of GTS, are associated with overall a greater number of tics which are more severe, and with more comorbidities.

Keywords

- Gilles de la Tourette syndrome
- Tourette disorder
- tonic tics
- dystonic tics
- simple tics
- complex tics

Introduction

Gilles de la Tourette syndrome (GTS) is a complex neuropsychiatric condition. The most significant symptoms of the disease are multiple motor and vocal tics. The disease begins in childhood and affects children, adolescents, and adults worldwide.¹ The diagnostic criteria according to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 include the presence of at least two motor and one vocal tics at some time during the illness, although not necessarily concurrently, onset before age of 18, the tics may wax and wane in

frequency but have persisted for more than 1 year since first tic onset; tics that are neither substance-induced nor due to a general medical condition.²

Tics are defined as sudden, rapid, recurrent, nonrhythmic motor movements (motor tics), or vocalizations (vocal tics).³ Even though this description corresponds well with motor clonic tics, there are some tics which do not fulfill the above criteria and therefore should be distinguished. Longer and slower movement is typical for dystonic tics (DTs);⁴ blocking tics are a presentation of a rapid cessation of muscle activity and voluntary action, for example, walking or speech;^{5,6}

received
March 26, 2020
accepted after revision
October 9, 2020
published online
January 14, 2021

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0040-1722689>
ISSN 0174-304X.

© 2021. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

cognitive tics are mental acts that have the equivalent among complex vocal tics such as coprolalia, echolalia, or palilalia and are neither visible nor audible;⁷ and finally tonic tics (TTs), which manifest themselves as sustained, isometric contraction of a muscle group devoid of the movement effect or accompanied by only slight visible motion. We observed that TTs occur in different parts of the body and are often associated with features characteristic for typical tics such as premonitory urges (PU), which are momentarily alleviated by performance of a tic giving the feeling of relief.⁸ We therefore hypothesized that TTs have the same characteristics as classic tics and they are a part of the tic spectrum.

Blinking and other clonic tics usually start as a presenting symptom of GTS at the age of 5 to 7 years.⁸ As the disease progresses, various types of tics may appear at different times. The prevalence of different tics may also vary depending on patients' age.⁹ We suspected that TTs may appear only in some patients and wanted to assess whether they are presenting, early or rather late symptom of GTS.

The most commonly used clinician-rated measure of tic severity is the Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS), which include the presence of TTs as well.^{10,11} We hypothesized that TTs add significantly to greater tic severity and overall impairment caused by tics.

Some psychiatric disorders are more common in patients with GTS, this applies especially to Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and obsessive-compulsive disorder (OCD).¹² It seems that the more comorbid disorders patients have, the more severe tics they develop. Freeman et al compared the group of patients with GTS without comorbidity with patients with at least one additional comorbid diagnosis. They observed that almost twice as many individuals in the comorbid group had severe tics.¹³

In contrast to typical clonic tics, there are also two types of slow and sustained tics: tonic and DTs.⁵ DTs are defined as sustained muscle contractions frequently causing twisting movements, or abnormal, short-lasting, and unfixed postures.⁴ On EMG typical motor clonic tics last less than 100 ms, while the duration of tonic and DTs is over 300 ms¹⁴ and according to Jankovic, TTs last even longer than DTs, that is >500 ms.⁵ As these "nonrapid" tics share some phenomenology, we hypothesized that the occurrence of both tics may be correlated.

The aim of this study was (1) to assess the prevalence, age of onset, and body distribution of TTs; (2) to investigate whether TTs are related to PU and if they are associated with overall tic severity; (3) to ascertain the associations between TTs and psychiatric comorbidities; (4) to assess the correlations between TTs and DTs; and (5) to distinguish between the clinical associations of TTs for patients under the age of 18 years and adults.

Materials and Methods

Clinical Evaluation

All the patients were recruited from one single outpatient clinic, and were personally reviewed and evaluated by the same clinician well-experienced in tic disorders (P.J.). Patients were referred to the clinic by general neurologists

and psychiatrists due to problematic diagnosis or tics refractory to treatment or sought medical advice on their own because of troublesome tics. The study was designed as a one-time registration study, as patients were registered in the database only once, and no additional clinical data obtained in follow-up visits were included in the analysis.

YGTSS was used to assess the severity of tics within the last week before the clinical evaluation.¹⁰ To assess the lifetime intensity of tics we defined descriptively the term peak tic severity, which is worst-ever tic severity experienced by the patient and we questioned it actively. Thus, tics at their most severe were determined retrospectively on the basis of an interview with the patient. This definition prevented inappropriate classification, for example, not to classify the disease as mild in adults with mild tics at the time of evaluation but with a history of severe tics during childhood. Peak tic severity was qualified as mild, moderate, or severe. Mild tics were defined as not related to physical or mental discomfort, problems in relations with peers, lower than expected academic achievements, or the need for treatment. Moderate tics generated only small and temporary restrictions in patients' daily lives (e.g., a few days' absence from school, as well as difficulties with homework). Severe tics caused an inability to continue normal daily activities (e.g., repeating grades, losing one's job or physical discomfort), a significant deterioration in the quality of life and the necessity of pharmacological therapy. The total number of simple tics and total number of complex tics were counted for each patient based on a tic symptom checklist included in YGTSS. We collected information about the presence of PU and a feeling of relief following a tic.

The patients were evaluated for the clinical diagnosis of GTS according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders criteria valid at the time of evaluation (DSM-IV-TR, DSM-5). All patients were systematically interviewed with the aid of semi-structured interview comprised of demographic and clinical data, which was gathered for all the patients. This schedule is based on the Tourette syndrome International database Consortium Data Entry Form, developed by Freeman et al,¹³ in which study the investigator (P.J.) participated and subsequently used this form in clinical practice. This interview was slightly modified over time and expanded with the questions on different types of tics including TTs (each symptom was scored as either present or absent). The prevalence of the most common comorbid disorders encountered in GTS was evaluated on the basis of the same, mentioned above, and semi-structured clinical interview. Disorders that were listed in this semi-structured interview were ADHD, OCD, obsessive compulsive behavior (OCB), depression, anxiety disorder (including different forms of anxiety disorders, for instance phobias, panic disorder, generalized anxiety disorder, and separation anxiety disorder), oppositional defiant disorder, conduct disorder, and autism spectrum disorder. If obsessions and compulsions did not cause marked distress and did not significantly interfere with the person's normal functioning, we diagnosed OCB. The list of obsessions and compulsions included in Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) were

used to establish clinical spectrum of OCD/OCB. Each patient was carefully questioned about all the symptoms listed in the DSM to fulfill the diagnostic criteria of the above-mentioned comorbid disorders. The diagnoses of mental disorders that had been made in psychiatric clinics, before our evaluation, were accepted and included into analyses. For the assessment of comorbidities, no validated ratingscales for all adults and most patients under the age 18 were used. One-third of children and adolescents, with more complex psychopathology, were assessed with the M.I.N.I. International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents. Patients with severe psychiatric comorbidities were referred to psychiatrist to confirm the diagnosis. In this case, the psychiatric diagnosis was considered to be definite, and as such taken into consideration in study analyses.

Collection of clinical data from patients with GTS was approved by the ethics committee of the Medical University of Warsaw (KB/2/2007).

Study Participants

The cohort of GTS cases comprised 241 consecutive patients aged 5 to 50 years (mean age: 16.3 ± 9.2 ; 188 males, 78.0%). The subjects were evaluated from 2013 to 2019. One hundred and fifty-three children and adolescents (63.5%, mean age: 10.4 ± 3.0) and 88 adults (mean age: 26.6 ± 7.1) were enrolled. The mean age of tic onset was 6.3 ± 2.7 years. Duration of GTS in children and adolescents ranged 1 to 13 years (mean: 5.0 ± 2.9 years) and in adults 6 to 39 years (mean: 17.9 ± 7.3 years). One hundred and ninety-eight patients (82.2%) had, at least, one psychiatric comorbidity, which includes 75 adults (85.2%) and 123 patients under the age of 18 years (80.4%). The number of diagnosed mental disorders ranged from 1 to 7, the median was 2 (IQR: 1–3) in all GTS patients, but 3 (IQR: 2–4) in the group of adults, and 2 (IQR: 1–3) in the group of children and adolescents.

Definition, Differentiation, and Types of Tonic Tics

To avoid misidentification of symptoms, we explained to patients what the different types of tics are. TTs manifest themselves as isometric muscle contractions that are associated with no or only slight movement,⁵ while DTs consist of slow, twisting movements resembling dystonia.⁸ The duration of muscle contraction during TTs and DTs is longer compared with clonic tics, but unlike DTs, TTs do not lead to any abnormal postures.¹⁴ For example, in the case of abdominal tics, we qualified them as tonic if they were felt by the patient as tensing of the abdomen or pulling in the stomach, whereas DT of trunk and abdomen was a twisting movement that lead to an abnormal, usually short-lasting and noticeable posture. Another feature in which these two types of tics differ is that DTs are often painful,¹⁵ while TTs mostly are not. However, to distinguish TTs from DTs in some patients may be challenging, then careful clinical assessment is required. We assessed whether patients had experienced TTs in the past or were experiencing them at evaluation. We considered tics to be currently present if they had appeared in the last 7 days, consistent with the YGTSS. The presence of TTs was determined on the basis of the interview, occurrence during the

examination, or video recording provided by the patient. We did not use superficial EMG to assess currently occurring tics, which is a limitation of our study. We also collected information about the anatomical location of these tics. Patients reported the following types of TTs: tensing of the abdomen, neck, upper limb, lower limb, buttocks, or the whole body.

Statistical Methods

Continuous numerical variables were described by the use of arithmetic means and standard deviation (mean \pm SD), discrete numerical variables were depicted by the use of medians and quartiles (Q_1 , Q_3), and categorical (nominal or ordinal) variables were presented as absolute numbers with frequencies (percentages). The Shapiro-Wilk W test was used to assess the normality of distributions. Levene's test was performed to assess the homogeneity of variances. Comparisons for two independent groups, considering the numerical traits, encompassed one-way analysis of variance without replication or the Mann-Whitney U test. Contingency tables, depicting and intersecting two categorical variables, were provided with the Chi-square test of independence with Yate's continuity correction when applicable. Two-tailed procedures were fitted. A level of $p < 0.05$ was deemed statistically significant. All variables that had been significant factors within the univariate analyses were entered into logistic regression models to determine predictors for TTs in the GTS patients. The regression models were controlled for the studied patients' age and gender. The statistical analyses were performed using Stata/SE release 14.2 (StataCorp LLC, College Station, Texas, United States).

In statistical analysis, we included 232 out of 241 examined patients. Nine patients were excluded as these were young children unable to comprehend questions during the interview, so it was not possible to assess whether they experienced TTs.

Results

TTs occurred at some point in the lifetime of 167 out of 232 evaluated patients (72%), including 75 out of 88 adults (85.2%) and 92 out of 144 children and adolescents (63.9%). TTs had occurred statistically significantly more often in adults than in children and adolescents ($p < 0.001$). TTs were present in 127 patients (76%) at the time of evaluation. In 40 patients (24%), they were present only in the past. The age of onset was known in 109 patients (65.3%) and the mean age of onset was 10.4 ± 4.9 years. TTs occurred on average 4.0 ± 4.1 years after tic onset. Most frequently, the onset of TTs was in childhood (67% at the age of 3–11 years), less frequent in adolescence (28.4% at the age of 12–17 years), exceptionally in adulthood (4.6% at the age ≥ 18 years). In patients with TTs, their number ranged from 1 to 6. The median was 2 (IQR: 1–3) overall, but 3 (IQR: 2–4) in the group of adults, and 2 (IQR: 1–3) in the group of patients under the age of 18 years.

In more than half of the patients, tensing of the abdomen, neck, and upper limbs was found. Less frequently, patients reported tensing the lower limbs, whole body, and buttocks (= Fig. 1).

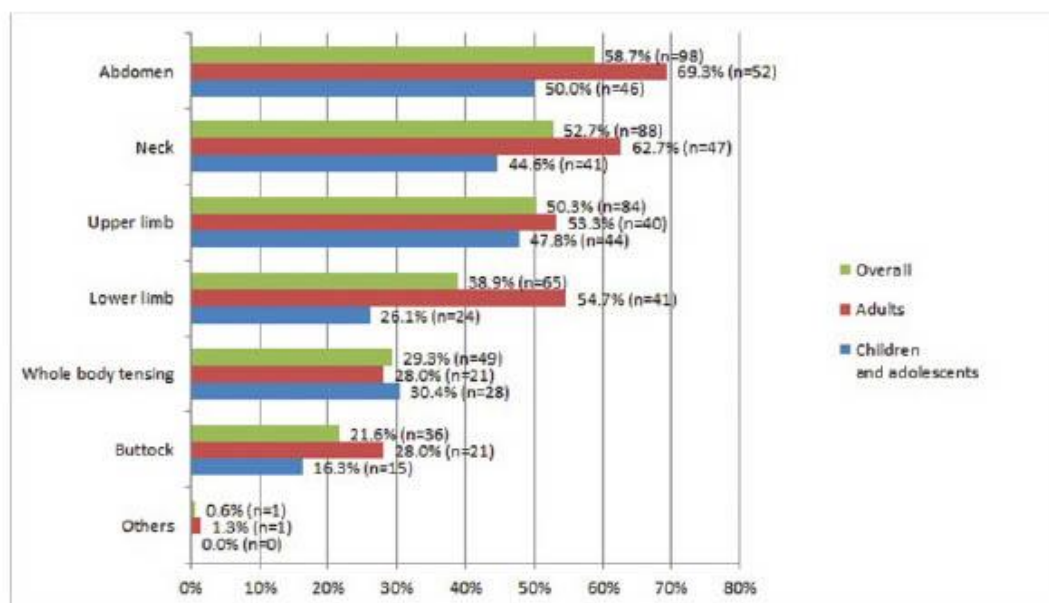


Fig. 1 Prevalence of tonic tics by their location (n = 167).

Univariate analysis showed a statistically significant correlation between TTs and peak tic severity, YGTSS, total number of simple tics, total number of complex tics, number of mental disorders, age at the time of evaluation, duration of GTS, DTs, presence of PU, and feeling of relief after tic. Univariate analysis performed in the group of children and adolescents showed a statistically significant association between TTs and total number of simple tics, total number of complex tics, age at the time of evaluation, and duration of GTS, while in the analysis performed in the group of adults, the correlation between TTs and peak tic severity, total number of simple tics, total number of complex tics, DTs, and PU was statistically significant (= Table 1). Multivariate logistic regression analysis showed only significant association between TTs and age at the time of evaluation, total number of simple tics, and total number of complex tics. In the multivariate analysis performed in a group of children and adolescents statistically significant parameters were total number of simple tics, total number of complex tics, age at the time of evaluation, and duration of GTS, while in the analysis for the group of adults, the total number of simple tics, total number of complex tics, peak tic severity, DTs, and PU turned out to be statistically significant (= Table 2).

Discussion

This publication shows that TTs are a common symptom of GTS. In our study group, TTs occurred at some point in the lifetime in 7 out of 10 consecutively examined patients. TTs were reported more often by adult patients, which results probably from longer disease duration and greater age at patients' evaluation (= Table 1). Our findings show that the risk of TTs increases with the duration of the disease but only

in childhood and adolescence, which suggests that in most patients TTs will appear during these periods. This thesis seems to be confirmed by the fact that the group of nonadult patients with TTs was significantly older than the group of nonadult patients without such tics (= Tables 1 and 2). Age at onset of TTs was known in two-third of patients. In nearly 67% of them, TTs had their onset in childhood, less frequently in adolescence, and onset in adulthood was found exceptionally. We assume that even in the few patients who reported the onset of TTs in adulthood, these tics have actually occurred before. Due to recall bias, many adult patients do not remember the symptoms that occurred in childhood and they usually come alone for outpatient visits, without parents. Mean age of TTs onset was just over 10 years, which was on average 4 years after first tic onset. Thus, TTs seem to be an early symptom of GTS, and although they cannot be considered as a presenting symptom, they seem to join classic tics after only a few years of the disease.

Our study shows that TTs may be present as a single phenomenon or may occur as a few tics in the same patient. In the study group, the number of these tics ranged from 1 to even 6, the median was 2 (IQR: 1–3). Adult patients reported more types of TTs compared with children and adolescents, which probably results from longer disease duration or greater awareness of tic symptoms. Tensing the axial muscles (abdomen and neck) was found most commonly, followed by tensing the limb muscles. TTs occurred more often within the upper part of the body. Tensing the abdomen was the most frequently reported tonic tic among our patients (= Fig. 1). Therefore, the incidence of TTs in different parts of the body differs from that observed for classic tics. Typically, motor tics located most often in the

Table 1 Univariate comparisons between patients with tonic tics and patients without tonic tics

Variable	All GTS patients (n = 232)			Children and adolescents with GTS (n = 145)			Adults with GTS (n = 87)		
	Patients with TTIs (n = 167)	Patients without TTIs (n = 65)	p-Value	Patients with TTIs (n = 92)	Patients without TTIs (n = 53)	p-Value	Patients with TTIs (n = 75)	Patients without TTIs (n = 12)	p-Value
Gender (females), n (%)	37 (22.2)	13 (20.0)	0.720	21 (22.8)	10 (18.9)	0.576	16 (21.3)	3 (25.0)	0.720
Age (y), mean (SD), min-max	18.1 (9.3), 5-50	12.6 (7.8), 5-41	<0.001	11.2 (3.1), 5-17	9.4 (2.2), 5-17	<0.001	26.6 (7.1), 18-50	26.9 (7.3), 18-41	0.892
Duration of GTS (y), mean (SD), min-max	11.0 (8.1), 1-39	5.7 (5.4), 1-26	<0.001	5.8 (3.0), 1-13	3.9 (2.0), 1-12	<0.001	18.2 (7.4), 6-39	16.5 (6.7), 6-26	0.483
YGTSS, mean (SD), min-max	48.6 (21.3), 5-96	38.5 (21.9), 0-92	0.001	43.5 (21.0), 5-83	36.8 (21.8), 0-86	0.069	54.9 (20.2), 14-96	45.8 (20.8), 17-92	0.155
Peak tic severity (ever), n (%)									
Mild	21 (12.6)	21 (32.3)		19 (20.7)	20 (37.7)		2 (2.7)	1 (8.3)	
Moderate	89 (53.3)	34 (52.3)		56 (60.9)	25 (47.2)		33 (44.0)	9 (75.0)	
Severe	57 (34.1)	10 (15.4)	<0.001	17 (18.5)	8 (15.1)	0.073	40 (53.3)	2 (16.7)	0.015
Premonitory urges, n (%)	105 (65.6)	29 (46.7)	0.013	44 (51.2)	23 (46.0)	0.561	61 (82.4)	6 (50.0)	0.012
Relief after tic, n (%)	124 (77.5)	38 (59.4)	0.007	58 (67.4)	28 (56.0)	0.182	66 (89.2)	9 (75.0)	0.179
Total number of simple tics, median (Q ₁ -Q ₃), min-max	13 (10-17), 2-30	10 (7-12), 3-19	<0.001	13 (11-16), 5-24	10 (8-12), 5-19	<0.001	14 (10-18), 2-30	7 (6-12), 3-19	0.002
Total number of complex tics, median (Q ₁ -Q ₃), min-max	8 (4-12), 0-30	5 (2-7), 0-15	<0.001	8 (5-12), 0-26	6 (3-8), 0-15	0.009	7 (4-12), 0-30	2 (1-4), 0-13	<0.001
Dystonic tics, n (%)	131 (78.4)	41 (63.1)	0.016	71 (77.2)	35 (66.0)	0.145	60 (80.0)	6 (50.0)	0.024
Number of mental disorders, median (Q ₁ -Q ₃), min-max	2 (1-3), 0-7	1 (1-2), 0-7	0.006	2 (1-3), 0-7	1 (1-3), 0-7	0.089	2 (1-4), 0-7	2 (1-2), 0-6	0.119

Abbreviations: GTS, Gilles de la Tourette syndrome; max, maximum value; min., minimum value; min., minimum value; Q₁, lower quartile; Q₃, upper quartile; SD, standard deviation; TTIs, tonic tics; YGTSS, Yale Global Tic Severity Scale. Missing data were case-wise deleted.

Table 2 Multivariate logistic regression estimates

Variable	All GTS patients (n= 232)			Children and adolescents with GTS (n= 145)			Adults with GTS (n= 87)		
	OR	95% CI	p-Value	OR	95% CI	p-Value	OR	95% CI	p-Value
Gender (females)	1.64	0.69–3.91	0.264	1.27	0.55–2.95	0.576	0.81	0.20–3.36	0.776
Age (y)	1.06	1.02–1.12	0.009	1.28	1.11–1.47	<0.001	0.99	0.91–1.08	0.890
Duration of GTS (y)	0.95	0.81–1.11	0.484	1.31	1.13–1.51	<0.001			
YGTSS	0.98	0.95–1.02	0.336						
Peak tic severity	1.86	0.78–4.43	0.164				3.80	1.27–11.84	0.017
Premonitory urges	1.03	0.34–3.16	0.954				4.69	1.30–16.88	0.018
Relief after tic	2.08	0.93–4.66	0.076						
Total number of simple tics	1.17	1.05–1.31	0.005	1.23	1.10–1.38	<0.001	1.24	1.06–1.46	0.007
Total number of complex tics	1.11	1.02–1.22	0.023	1.12	1.03–1.23	0.012	1.40	1.09–1.79	0.008
Dystonic tics	0.82	0.34–1.94	0.647				4.00	1.13–14.17	0.032
Number of mental disorders	0.80	0.60–1.05	0.105						

Abbreviations: CI, confidence interval; GTS, Gilles de la Tourette syndrome; OR, odds ratio; YGTSS, Yale Global Tic Severity Scale.

eyes, face, and head are a presenting symptom of GTS, followed by the neck and shoulders, later and less often they affect the arms and hands. Motor tics of the trunk and legs are the least common.^{8,16}

Occurrence of PU and a feeling of relief following a tic are another characteristic features of tics.¹ Univariate analysis showed statistically significantly more frequent occurrence of PU in the group of patients with TTs compared with the group without these tics (=Table 1). According to the literature approximately 90% of adults and 37% of children with GTS report the occurrence of PU.^{17,18} Thus, it is not surprising that TTs were associated with PU more often in adults than in children and adolescents (=Tables 1 and 2). In a study by Leckman et al, 93% from 135 evaluated patients reported experiencing PU. The mean age at which the patients first became aware of PU was 10.0 ± 6.2 years, which was on average 3.1 ± 5.7 years after the onset of tics.¹⁹ This corresponds to the characteristics of patients with TTs in our cohort- the mean age at onset of TTs was 10.4 ± 4.9 years, which was 4.0 ± 4.1 years after first tic onset. This additionally proves that patients with TTs can potentially experience and report the occurrence of PU. If clinicians are aware that TTs are often associated with the occurrence of PU, it could increase in the number of patients who would be candidates for behavioral therapy because tic-related PU enable to implicate this first-line treatment. In addition, some patients with GTS perceive tics as voluntary movements made automatically to reduce the PU.²⁰ Due to the fact that patients with TTs significantly more often experience PU, they are more likely to consider these tics as voluntary movements compared with GTS patients who do not have TTs. Another typical feature of tics is a feeling of relief after tic, which is related to short-term disappearance of PU. Univariate analysis showed that relief after tic occurs significantly more often in the group of patients with TTs compared with the group without these tics (=Table 1). In about third-fourth of

patients TTs were present at the time of evaluation, and in about one-fourth they occurred only in the past. This proves that TTs have features characteristic for other tics, such as variability over time, and they can occur and vanish similar to typical tics. The above paragraph proves that TTs have many characteristics of classic tics that enables us to include TTs in the tic spectrum.

In the natural course of GTS, tics commonly have their onset at the age of 4 to 6 years, reach their peak severity at the age of 10–12 years, and then their intensity gradually decreases during adolescence and adulthood.²¹ The mean age of onset of TTs in our patients coincides with the period of greatest severity of tics. This may suggest that this type of tics can add significantly to the impairment caused by tics. The results of our analysis suggest that TTs occur in patients with a more severe form of GTS. We proved that TTs correlate with a higher total number of tics, greater tic severity, and additionally with a greater number of psychiatric disorders.

We found that at least one psychiatric disorder occurred in 82.2% of our patients. Univariate analysis showed significantly more psychiatric disorders in the group of patients with TTs compared with patients without TTs; however, this correlation was not confirmed neither by multivariate analysis nor by analyses conducted separately in the groups of patients under the age of 18 years and adults (=Tables 1 and 2). It is not clear whether the presence of TTs reflects a more severe GTS phenotype that is associated with more comorbidities, or whether the presence of concomitant psychiatric disorders increases the risk of TTs.

As TTs and DTs belong to “nonrapid” tics, we suspected that characteristics and clinical correlates might be similar for both these tics. Actually, the prevalence and mean age at onset of TTs and DTs were nearly the same (72 and 73.9%, and 10.4 and 9.9 years, respectively). Additionally, clinical analysis of DTs performed by our team in nearly the same patient cohort showed similar results compared with those

we obtained during the analysis of TTs.²² Among variables included in analyses of both DTs and TTs, almost the same parameters turned out to be statistically significant: severity of tics at the time of evaluation (YGTSS) and in the past (peak tic severity), number of mental disorders, total number of simple, and total number of complex tics. Only age was not a statistically significant parameter in the analysis of DTs, while it was for TTs. In the present study, we showed that DTs occurred more frequently in patients with TTs, and the positive correlation between TTs and DTs in adult patients was confirmed by multivariate analysis (= Tables 1 and 2). Similarities of clinical phenomenology between these two types of tics and their coexistence in many patients may confirm their affiliation to the "nonrapid" tic spectrum.

Affiliation of TTs to the tic spectrum demonstrated in this publication suggests that their treatment may be the same as that of classic tics. Although there is a relationship between TTs and the overall severity of tics, the treatment should only be initiated in patients for whom tics are bothersome, as in the case of typical clonic tics. Despite many similarities between TTs and DTs we have described, it seems that the injections with botulinum toxin, although effective in many patients with DTs,¹⁵ will not find application in patients with TTs. This is due to the fact that TTs affect large muscle groups, for example, the entire limb or the entire abdomen, so it is not possible to administer botulinum toxin to all muscles responsible for causing symptoms.

Conclusion

The diagnosis of GTS is based on the clinical picture. Therefore, clinicians should carefully search for any tic symptoms and actively ask patients about their occurrence. We showed that TTs belong to the tic spectrum, are common and early symptoms of GTS, and should be differentiated from DTs. We also found that patients with TTs have a greater total number of tics which are more severe, and they have more comorbidities.

Conflict of Interest
None declared.

References

- Singer HS. Tics and Tourette syndrome. *Continuum (Minneapolis)* 2019;25(04):936–958
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. 5th ed. Washington: American Psychiatric Association; 2013
- Martino D, Madhusudan N, Zis P, Cavanna AE. An introduction to the clinical phenomenology of Tourette syndrome. *Int Rev Neurobiol* 2013;112:1–33
- Jankovic J, Stone L. Dystonic tics in patients with Tourette's syndrome. *Mov Disord* 1991;6(03):248–252
- Jankovic J. Tourette syndrome. Phenomenology and classification of tics. *Neurol Clin* 1997;15(02):267–275
- Rizzo G, Martino D, Logroscino G. I need to freeze my gait. *Mov Disord Clin Pract (Hoboken)* 2015;2(04):440–441
- O'Connor K. *Cognitive-Behavioral Management of Tic Disorders*. Wiley Online Library; 2005
- Martino D, Leckman JF. *Tourette Syndrome*. Oxford University Press; 2013
- Freeman RD, Zinner SH, Müller-Vahl KR, et al. Coprophenomena in Tourette syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2009;51(03):218–227
- Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, et al. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28(04):566–573
- McGuire JF, Piacentini J, Storch EA, et al. A multicenter examination and strategic revisions of the Yale Global Tic Severity Scale. *Neurology* 2018;90(19):e1711–e1719
- Hirschtritt ME, Lee PC, Pauls DL, et al; Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics. Lifetime prevalence, age of risk, and genetic relationships of comorbid psychiatric disorders in Tourette syndrome. *JAMA Psychiatry* 2015;72(04):325–333
- 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(07):436–447
- Cath DC, Hedderly T, Ludolph AG, et al; ESSTS Guidelines Group. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part I: assessment. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011;20(04):155–171
- Jankovic J. Botulinum toxin in the treatment of dystonic tics. *Mov Disord* 1994;9(03):347–349
- Jagger J, Prusoff BA, Cohen DJ, Kidd KK, Carbonari CM, John K. The epidemiology of Tourette's syndrome: a pilot study. *Schizophr Bull* 1982;8(02):267–278
- Kwak C, Dat Vuong K, Jankovic J. Premonitory sensory phenomenon in Tourette's syndrome. *Mov Disord* 2003;18(12):1530–1533
- 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;45(10):700–703
- Leckman JF, Walker DE, Cohen DJ. Premonitory urges in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 1993;150(01):98–102
- Hallett M. Tourette syndrome: update. *Brain Dev* 2015;37(07):651–655
- Robertson MM, Eapen V, Singer HS, et al. Gilles de la Tourette syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:16097
- Szejko N, Jakubczyk A, Dunalska A, Janik P. Dystonic tics in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Neurol Neurochir Pol* 2019;53(05):335–340



Blocking Tics in Gilles de la Tourette Syndrome

Justyna Kaczyńska and Piotr Janik*

Department of Neurology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Introduction: Patients with Gilles de la Tourette syndrome (GTS) may experience blocking tics (BTs) defined as recurrent, brief cessations of motor acts. The aim of this study was to assess the prevalence, age of onset, and clinical correlates of BTs in GTS patients.

Materials and Methods: We performed a one-time registration study in a cohort of 195 consecutive GTS patients aged 5–66 years (mean age: 15.0 ± 9.2 ; 47 females, 24.1%). All patients were personally interviewed and examined.

Results: At least one BT occurred at some point in the lifetime of 73 patients (37.4%) with a mean age of onset of 10.4 ± 5.9 years. BTs occurred an average of 4.8 ± 5.3 years after tic onset. The most common BT was cessation of walking ($n = 59$, 80.8%), followed by speech ($n = 19$, 26.0%), running ($n = 18$, 24.7%), and writing ($n = 9$, 12.3%). Most of the patients ($n = 52$, 71.2%) reported cessation of only one activity. Clinical associations of BTs included more severe tics, overall greater number of tics, and, to a lesser extent, higher age at evaluation and comorbid obsessive-compulsive disorder.

Conclusions: BTs represent complex tics, early and common symptoms of GTS, and are associated with a more severe form of GTS.

Keywords: Gilles de la Tourette syndrome, Tourette disorder, blocking tics, blocking phenomena, negative motor phenomena, complex tics, obsessive-compulsive disorder

OPEN ACCESS

Edited by:

Steven Frucht,
Mount Sinai Hospital, United States

Reviewed by:

Abhishek Lenka,
MedStar Georgetown University
Hospital, United States
Gina Ferrazzano,
Sapienza University of Rome, Italy

*Correspondence:

Piotr Janik
piotr.janik@wum.edu.pl

Specialty section:

This article was submitted to
Movement Disorders,
a section of the journal
Frontiers in Neurology

Received: 27 March 2021

Accepted: 10 May 2021

Published: 31 May 2021

Citation:

Kaczyńska J and Janik P (2021)
Blocking Tics in Gilles de la Tourette
Syndrome. *Front. Neurol.* 12:686785.
doi: 10.3389/fneur.2021.686785

INTRODUCTION

Tics are defined as sudden, rapid, recurrent, non-rhythmic motor movements or vocalizations, generally preceded by urges. This definition is accurate for motor clonic tics, but some tics do not fulfill the above criteria. Blocking tics (BTs) are one of those that differ from typical tics and could be classified in the spectrum of negative motor phenomena which also include negative myoclonus, freezing of gait, epilepsy and cataplexy. Blocking phenomena occur in Gilles de la Tourette syndrome (GTS) but they have not been widely investigated and only a few reports on them are available in the medical literature.

Ganos et al. (1) distinguished three types of these blocking phenomena: related to tics, related to obsessive-compulsive behavior/disorder (OCB/OCD), and of a functional nature. The authors emphasized that there are two types of blocking phenomena regarding tics: a brief inhibition of voluntary movement resulting from prolonged dystonic tics, or a cessation of motor output appearing without any noticeable reason. In the authors' experience, blocking phenomena in the context of tics are rare and usually associated with a more severe form of GTS. Jankovic (2) emphasized that BTs may result not only from prolonged dystonic but also tonic tics. Fasano et al. (3) reported about a patient who presented with complex motor tics which affected his gait. In this

case a sequence of jerks involving the trunk, arms, and face was leading to sudden cessation of walking. Rizzo et al. (4) published a case report of a patient who suffered from a gait disorder in the form of episodes of sudden gait arrest. The authors eventually qualified gait disorders as tics. Many arguments supported this diagnosis: the patient experienced a typical premonitory urge when she tried to suppress gait arrest and the relief of this feeling after she stopped again, when gait arrest could manifest repeatedly in clusters. The patient also fulfilled the diagnostic criteria of GTS and therapy with risperidone was effective.

Blocking phenomena may also apply to speech and result in difficulties with speech initiation, interruption of speech, and problems with completing sentences, resembling stuttering or cluttering. Jakubovski and Müller-Vahl (5) published a description of two young male patients with treatment-resistant GTS who suffered from significant speech disfluencies caused by vocal blocking tics and palilalia. Van Borsel and Vanryckeghem (6) presented the case of an 18-year-old patient in which, at the age of 14, ~2 years after the diagnosis of GTS, disfluent speech was first observed. One of the manifestations of his speech disorder was an inability to formulate ideas, due to halting speech and then continuing speaking in short spurts. In another paper, Van Borsel et al. (7) analyzed the speech patterns of three patients with GTS. Among many disfluencies, incomplete phrases, within-word blocks, and broken words were found.

Kwak and Jankovic (8) mentioned several mechanisms underlying phonic BTs. One of them is an isometric contraction of the abdominal muscles producing a Valsalva maneuver which leads to sudden cessation of speech. Blocking tics may also be part of a sequential complex tic, and the influence of comorbid OCD is also important in the appearance of BTs. Ganos et al. (1) highlighted that the blocking phenomena associated with OCB/OCD phenomenologically resembles the cessation of motor output caused by tics, however, obsessions and covert compulsions are the reason for the cessation of the patient's activities.

According to the above literature data and our own clinical experience, we divided BTs into primary and secondary. Primary BTs are a sudden cessation of voluntary motor acts neither due to other motor tics nor vocalizations, usually not preceded by urges, while secondary BTs are a consequence of other motor tics, usually related to premonitory urges. We also noticed that some patients with GTS and comorbid OCD experienced tic-like blocks rather than OCD-related motor blocks. This suggests that in GTS patients both tics and OCD symptoms may lead to the manifestation of BTs. In contrast to Ganos et al. (1), we encountered BTs quite often in children and adults with GTS. To the best of our knowledge, there are no research data regarding BTs in clinical samples in medical literature.

The aim of this study was to assess the prevalence, age of onset, and clinical correlates of BTs. We hypothesized that: (1) the incidence of BTs is higher than previously expected and varies with the age of the patient; (2) patients with more severe tics and comorbid OCD develop BTs more often; (3) premonitory urges are experienced by patients with BTs less often as BTs occur abruptly and are more automatic than other tics.

MATERIALS AND METHODS

Clinical Evaluation

All patients were recruited from a single outpatient clinic and were personally reviewed and evaluated by a single clinician well-experienced in tic disorders (PJ). The patients were registered in the study only once, and no additional clinical data obtained in follow-up visits were included in the analysis.

The patients were diagnosed with GTS in accordance with the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5). All patients were systematically interviewed with the aid of a semi-structured interview comprised of demographic and clinical data which was gathered for all of the patients. This questionnaire is based on the TIC (Tourette syndrome International database Consortium) Data Entry Form, developed by Freeman et al. (9), in which study the investigator (PJ) participated and subsequently uses this form in his own clinical practice. This interview had been slightly modified over time and expanded to include questions regarding different types of tics, including BTs (each symptom was scored as either present or absent).

BTs were defined as sudden and transient cessation of motor activity with maintained consciousness (2). The diagnosis of BTs was based on the interview, occurrence during the examination, or provided video recordings. We actively asked the patients if they had experienced motor blocks in the past or at present (within the last 7 days). Based on our experience, we distinguished four activities that we asked for regarding BTs phenomenon: walking, running, speech and writing. We did not analyze primary and secondary tics separately because, due to recall bias, many patients were unable to precisely describe their symptoms and did not remember whether a BT was related to another tic or not. Therefore, we combined both of these blocking phenomena into one group of BTs. We excluded OCD-related blocking phenomena resulting from severe, time-consuming obsessions or mental compulsions (e.g., counting, checking, "just right phenomenon") which usually lasted much longer compared to BTs and were better explained by OCD symptoms. If we suspected a functional nature of blocking phenomena these patients were also excluded from the study.

The described phenomena are illustrated by the attached videos. **Supplementary Video 1** shows an 11-year-old girl with multiple motor BTs. In the **Supplementary Video 2** patient with severe phonic BTs is presented. The **Supplementary Video 3** shows a patient with OCD-related motor blocks, and although such patients were not included into our study, the differential diagnosis between BTs and OCD-related blocking phenomena is essential.

The Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) was used to assess the severity of tics within the last week before the clinical evaluation (10). The total number of simple tics and total number of complex tics were counted for each patient based on a tic symptom checklist included in the YGTSS. To assess the lifetime intensity of tics we questioned about worst ever tic severity and qualified it as mild, moderate, or severe. Mild tics were defined as not related to physical or mental discomfort, problems in relations with peers, less than expected academic achievements

and the need for treatment. Tics were assigned as moderate if they generated only slight and temporary restrictions in the patients' daily lives (e.g., a few days' absence from school, as well as difficulties with homework). Tics classified as severe were those that caused an inability to continue normal daily activities (e.g., repeating grades, losing one's job or physical discomfort), a significant deterioration in the quality of life and the necessity of pharmacological therapy. We also collected information about the presence of premonitory urges.

To make a diagnosis of OCD, each patient was carefully questioned about obsessions and compulsions according to the checklist included in the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS). Then we analyzed if any of the present symptoms fulfilled the diagnostic criteria for OCD listed in the DSM-5. If a diagnosis of OCD had been made in psychiatric clinics before our evaluation, it was accepted and included into the analysis.

Different methods of data collecting were applied to children and adult patients. In contrast to children and adolescents, in whom most clinical information was provided by their parents, adults reported them themselves. All questions asked during the interview were part of routine practice and therefore no refusal rate is reported in this study.

Study Participants

The cohort of GTS cases comprised of 195 consecutive patients aged 5–66 years (mean age: 15.0 ± 9.2 ; 47 females, 24.1%). The subjects were evaluated from 2013 to 2020. One hundred and forty children (71.8%, mean age: 10.3 ± 2.7) and 55 adults (mean age: 27.1 ± 8.8) were enrolled. The mean age of tic onset was 6.2 ± 2.7 years old. Duration of GTS in children ranged 1–13 years (mean 4.9 ± 2.6 years) and in adults 3–34 years (mean 17.0 ± 7.0 years).

Statistical Methods

The statistical analyses were performed using Stata/SE release 14.2 (StataCorp LLC, College Station, Texas, USA). Data was presented as: (1) arithmetic means and standard deviation (mean \pm SD) for continuous numerical variables; (2) medians and quartiles (Q_1 , Q_3) for discrete numerical variables; (3) absolute numbers with frequencies (percentages) for categorical variables. Comparisons for two independent groups, considering the numerical traits, encompassed one-way analysis of variance without replication or the Mann-Whitney U test. Contingency tables, depicting and intersecting two categorical variables, were provided with the Chi-square test of independence with Yate's continuity correction when applicable. Regarding the statistical analyses carried out, their outcomes were considered significant when a two-tailed test returned $p < 0.05$. Gender and age were entered into the multivariate model as control variables.

RESULTS

At least one BT occurred at some point in the lifetime of 73 of 195 patients (37.4%), including 29 of 55 adults (52.7%) and 44 of 140 children (31.4%). BTs occurred significantly more often in adults than in children ($p = 0.006$). BTs were present in 48 patients (65.8%) at evaluation, and in 25 patients (34.2%) they

TABLE 1 | Univariate comparisons between BTs+ and BTs- study groups ($n = 195$, missing data were deleted case-wise).

Variable	Patients with BTs ($n = 73$)	Patients without BTs ($n = 122$)	p -value
Gender (females), n (%)	19 (26.0)	28 (23.0)	0.627
Age at evaluation (years), mean (SD), min.–max.	16.8 (9.4), 6–44	14.0 (8.9), 5–66	0.042
Worst ever tic severity, n (%)			
Mild	6 (8.2)	32 (26.2)	
Moderate	32 (43.8)	74 (60.7)	<0.001
Severe	35 (48.0)	16 (13.1)	
YGTSS, median (Q_1 – Q_3), min.–max.	59 (47–72), 12–96	35 (20–54), 5–85	<0.001
Total number of simple tics ever experienced, median (Q_1 – Q_3), min.–max.	12 (10–17), 5–25	11 (7–14), 2–24	0.030
Total number of complex tics ever experienced, median (Q_1 – Q_3), min.–max.	9 (6–15), 1–30	5 (3–8), 0–26	0.002
Premonitory urges, n (%)	41 (59.4)	69 (63.9)	0.550
Obsessive-Compulsive Disorder, n (%)	24 (32.9)	20 (16.4)	0.009

BTs, blocking tics; n , number; SD, standard deviation; min., minimum value; max., maximum value; YGTSS, Yale Global Tic Severity Score; Q_1 , lower quartile; Q_3 , upper quartile. Bold values are those statistically significant $p < 0.05$.

were present only in the past. The age of onset was known in only 50 patients, and was 10.4 ± 5.9 years (range: 4–30 years). BTs occurred an average of 4.8 ± 5.3 years after tic onset. Most frequently, the onset of BTs was during childhood (76.0% at the age of 5–11 years), less frequently in adolescence (12.0% at the age of 12–17 years) and in adulthood (12.0% at the age ≥ 18 years). The most common BT was cessation of walking ($n = 59$, 80.8%), followed by speech ($n = 19$, 26.0%), running ($n = 18$, 24.7%), and writing ($n = 9$, 12.3%). Fifty-two patients (71.2%) reported cessation of one activity, 11 patients (15.1%) of two activities, three types of BTs occurred in nine patients (12.3%), and only one person (1.4%) had four types of BTs. The median of number of BT types was one (Interquartile Range IQR 1–2).

Univariate analysis showed a significant correlation between BTs and the worst ever tic severity, YGTSS, total number of simple tics, total number of complex tics, age at evaluation, and OCD (Table 1). Multivariate logistic regression analysis showed a significant association between BTs and the worst ever tic severity, and total number of complex tics (Table 2).

DISCUSSION

Among the patients with BTs, 2/3 had incidents present at evaluation and in 1/3 they occurred only in the past. Thus, BTs have a “waxing and waning” pattern, which is characteristic for classic tics. It can be inferred that BTs belong to complex tics based on the calculated correlation between BTs and the total number of complex tics, suggesting that several muscles must be

TABLE 2 | Multivariate logistic regression estimates (n = 195).

Variable	OR	95% CI	p-value
Gender (females)	0.58	0.16–2.15	0.417
Age at evaluation (years)	1.03	0.97–1.09	0.378
Worst ever tic severity	3.04	1.25–7.33	0.014
YGTSS	1.01	0.98–1.05	0.492
Total number of simple tics ever experienced	0.96	0.83–1.11	0.596
Total number of complex tics ever experienced	1.11	1.01–1.23	0.044
Obsessive-Compulsive Disorder	2.30	0.45–11.69	0.455

OR, odds ratio; CI, confidence interval; YGTSS, Yale Global Tic Severity Score. Bold values are those statistically significant $p < 0.05$.

involved to produce a BT. Additionally, BTs appeared on average a few years after tic onset which corresponds to observations that complex tics generally appear later than simple ones (11). We did not find a significant difference in the incidence of premonitory urges in the group of patients with BTs as compared to patients without BTs. Thus, the statistical analysis did not confirm our clinical speculation that BTs are slightly more automatic than other types of tics.

We analyzed primary and secondary BTs together, because it was not possible to differentiate them based on the interview. On the one hand, inhibition of performed activity may have two causes, even occurring together in the same patient. For example, cessation of writing may once be a primary BT and another time result from a sudden motor tic of the upper limb. On the other hand, different patients may report the same symptom which has a different cause in each of them. For example, gait arrest may be a primary BT in one patient, and in the other, cessation of walking may be secondary to the need to jump or squat. Our patients very rarely reported the occurrence of BTs spontaneously, in most cases we had to ask about their presence. This is probably because many BTs are secondary to other tics and for this reason patients do not distinguish them. It seems that if we were to only include primary BTs into the analysis, their prevalence would be much lower. Including patients with BTs secondary to other types of tics preceded by urges into the BT group may be a possible reason for not finding a significant difference in the incidence of premonitory urges in patients with BTs compared to patients without these tics.

Although we excluded patients with clear OCD-related motor blocks, we showed a positive correlation between BTs and the presence of OCD, but only in univariate statistical analysis (Tables 1, 2). Based on our findings, we believe that tic-related variables, compared to OCD, are more important correlates of BTs (Table 2). OCD is one of the most common comorbidities in GTS patients and the clinical picture of compulsions and tics overlaps. Therefore, it is possible that either we enrolled some patients with OCD-related motor blocks into our study group or OCD represents a putative risk factor for the development of BTs. Kwak and Jankovic described a patient in whom verbal blocking had a dual background: speech was delayed by completing a specific thought pattern in response to an obsession but also by

completing a stereotypic motor tic (8). We can speculate that tic-related and OCD-related motor blocks may belong to the same spectrum of negative motor phenomena.

Patients with BTs had more severe tics, as assessed with the YGTSS, worst ever tic severity, and a greater overall number of tics (Tables 1, 2). This seems to prove that BTs are associated with a more severe form of GTS. Another argument supporting this theory is the coincidence of BT onset with the period of most severe tics. The severity of tics typically peaks at the age of 10–12 years and then tics subside significantly during adolescence (12). In our study, BT onset was just over 10 years of age. The overlapping of BT onset with the most severe period of the disease may suggest that this type of symptom can significantly add to the impairment caused by tics.

One of our hypotheses assumed that BTs were much more prevalent in GTS patients than previously thought and that a patient's age could be a variable influencing the incidence of BTs. This seems to be confirmed by the fact that patients with BTs were older at evaluation than patients without such tics, and that BTs occurred more often in adults than in children. They appeared in more than 1/3 of all GTS patients and, in about ¼ of patients, the onset of BTs was during childhood. Therefore, we can consider them as an early and common symptom of GTS.

We believe it is clinically important to be aware that the clinical picture of GTS include blocking phenomena. Otherwise patients with tics reporting sudden inhibitions of motor activity could be misdiagnosed as having functional disorders. It results from the fact that BTs do not fit the current definition of tics which basically applies to clonic tics. Similarly, tonic and dystonic tics also do not meet the classic criteria of tics and are therefore often underdiagnosed. As mentioned before, BTs are sometimes the result of prolonged tonic or dystonic tics. Thus, the presence of BTs may bring the clinician's attention to the presence of other atypical tics. It is important to diagnose accurately all patient's symptoms to correctly assess the total impairment caused by tics. This enables the clinicians to implement the tic-specific therapy when it is necessary.

Due to the fact that about half of GTS patients have comorbid OCD (13), it is important to differentiate between BTs and OCD-related blocking phenomena in GTS patients. In contrast to BTs which belong to involuntary movements, OCD-related blocking phenomena are performed voluntarily. In the latter case inhibitions of motor activity are caused by a sudden need to immediately perform certain activities in a planned, specific way. This results in the interruption of the current activity in order to perform the set of mental or motor compulsions. In OCD patients refraining from performing these ritualistic behaviors leads to increased tension and anxiety while BTs are not anxiety-related. Another difference between the two discussed phenomena is that BTs are usually short lasting while OCD-related cessations of motor output last longer as performing compulsions is often time-consuming. The above differential diagnosis is essential because both pharmacological treatment and behavioral interventions are different for tics and OCD.

It is worth noting that phenomenologically, phonic BTs may resemble stuttering. Van Borsel et al. analyzed speech patterns in patients with GTS and found that they do not meet the

criteria of any known and well-defined speech disorders but are similar to stuttering, cluttering and palilalia (6, 7). In patients with GTS stuttering is considered fairly common, with incidence varying according to different studies, from 15.3 (14) to 31.3% (15). Perhaps in some cases these are misdiagnosed BTs. It is clinically important to differentiate genuine stuttering from tic-related cessations of speech because it influences the choice of the therapeutic methods employed. It seems that speech therapy, although recommended for stuttering, does not improve BTs in which only tic-specific therapy is effective (5).

We believe that our study proves that BTs, although not widely investigated so far, are an important part of GTS clinical picture and therefore require further research. It seems that clinicians should actively investigate whether inhibitions of motor activity occur in their GTS patients. Perhaps a useful tool would be to create questionnaires concerning atypical tics to collect information on their prevalence, duration, age of onset, and correlation with other tics. Using such a tool in everyday practice could allow to correctly diagnose more patients and would facilitate future research on tics that do not fit the classic definition.

The most important limitation of the performed study was recall bias. Some patients did not remember whether they had ever experienced any cessations of motor activity, the exact phenomenology of symptoms or the age of onset. This applies in particular to adult patients in which BTs occurred in childhood and to patients with secondary BTs as such patients were often unaware of their inhibitions of motor activity. Only in a few cases family members provided additional useful information. Another limitation of the study was that 1/3 of patients with BTs reported presence of BTs only in the past. In these cases, it was not possible to objectify the reported symptoms because patients were not

assessed by a specialist at the time of BTs appearance and only in few cases video recordings of reported symptoms were available. This might have influenced the rate of BTs in our GTS cohort and therefore our findings should be re-evaluated in future studies.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by the Ethics Committee of the Medical University of Warsaw (KB/2/2007). Written informed consent to participate in this study was provided by the participants' legal guardian/next of kin.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

JK: design, execution of statistical analysis, and writing of the first draft of manuscript. PJ: conception, organization, and execution of research project, design and review and critique of statistical analysis, and review and critique of manuscript. Both authors contributed to the article and approved the submitted version.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.686785/full#supplementary-material>

REFERENCES

- Ganos C, Müller-Vahl K, Bhatia KP. Blocking phenomena in Gilles de la Tourette syndrome. *Mov Disord Clin Pract.* (2015) 2:438–9. doi: 10.1002/mdc3.12199
- Jankovic J. Tourette syndrome. Phenomenology and classification of tics. *Neurol Clin.* (1997) 15:267–75. doi: 10.1016/S0733-8619(05)70311-X
- Fasano A, Ružička E, Bloem BR. Tic-induced gait dysfunction. *Mov Disord.* (2012) 27:911–3. doi: 10.1002/mds.25018
- Rizzo G, Martino D, Logroscino G. I need to freeze my gait. *Mov Disord Clin Pract.* (2015) 2:440–1. doi: 10.1002/mdc3.12188
- Jakubovski E, Müller-Vahl K. Speechlessness in Gilles de la Tourette syndrome: cannabis-based medicines improve severe vocal blocking tics in two patients. *Int J Mol Sci.* (2017) 18:1739. doi: 10.3390/ijms18081739
- Van Borsel J, Vanryckeghem M. Dysfluency and phonic tics in Tourette syndrome: a case report. *J Commun Disord.* (2000) 33:227–39. doi: 10.1016/S0021-9924(00)00020-4
- Van Borsel J, Goethals L, Vanryckeghem M. Disfluency in Tourette syndrome: observational study in three cases. *Folia Phoniatr Logop.* (2004) 56:358–66. doi: 10.1159/000081083
- Kwak C, Jankovic J. Tourette syndrome: the neurology of a tic from the point of view of the scientist. *ASHA Leader.* (2002) 7:4–7. doi: 10.1044/leader.FTR1.07142002.4
- 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. doi: 10.1017/S001216220000839
- Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, Ort SI, Swartz KL, Stevenson J, et al. The Yale global tic severity scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* (1989) 28:566–73. doi: 10.1097/00004583-198907000-00015
- Cath DC, Hedderly T, Ludolph AG, Stern JS, Murphy T, Hartmann A, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part I: assessment. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* (2011). 20:155–71. doi: 10.1007/s00787-011-0164-6
- Cohen SC, Leckman JF, Bloch MH. Clinical assessment of Tourette syndrome and tic disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* (2013) 37:997–1007. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.11.013
- Hirschtritt ME, Lee PC, Pauls DL, Dion Y, Grados MA, Illmann C, et al. Lifetime prevalence, age of risk, and genetic relationships of comorbid psychiatric disorders in Tourette syndrome. *JAMA Psychiatry.* (2015). 72:325–33. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2650
- Pauls D, Leckman J, Cohen D. Familial relationship between Gilles de la Tourette syndrome, attention deficit disorder, learning disability, speech disorders and stuttering. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* (1993). 32:1044–50. doi: 10.1097/00004583-199309000-00025

15. Comings D, Comings B. Comorbid behavioral disorders. In: Kurlan R, editor. *Handbook of Tourette's Syndrome and Related Tic and Behavioral Disorders*. New York, NY: Dekker (1993).

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2021 Kaczyńska and Janik. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Podsumowanie

W publikacjach będących przedmiotem niniejszej rozprawy scharakteryzowano TTs i BTs, a uzyskane wyniki potwierdziły początkowe przypuszczenie, że te dwa rodzaje nietypowych tików mają wiele cech wspólnych i uzasadniona jest ich wspólna analiza. Oba omawiane rodzaje tików pojawiają się u pacjentów z GTS w wieku średnio nieco ponad 10 lat, tzn. mają swój początek średnio 4-5 lat później niż klasyczne tiki. Należą więc do wczesnych, ale nie pierwszych objawów GTS. Wiek początku TTs i BTs przypada na okres największego nasilenia tików w naturalnym przebiegu choroby, który typowo występuje w wieku 10-12 lat. Wydaje się, że fakt pojawiania się w tym czasie TTs i BTs może przyczyniać się do większej ciężkości tego okresu choroby. Słuszność powyższego stwierdzenia potwierdza wykazana w toku przeprowadzonej analizy statystycznej korelacja TTs i BTs z większą liczbą i większym nasileniem tików, a więc z cięższym przebiegiem GTS. Kolejną wspólną cechą TTs i BTs, charakterystyczną także dla klasycznych tików, jest udowodniona w obu publikacjach zmienność występowania (możliwość ustąpienia) w czasie trwania choroby. Dodatkowo, w przypadku TTs stwierdzono związek z występowaniem sygnałów ostrzegawczych oraz odczuwaniem ulgi po wykonaniu tików, co jest ich kolejną cechą wspólną z klasycznymi tikami. Zarówno TTs, jak i BTs mogą występować pojedynczo, ale możliwe jest też występowanie kilku rodzajów tych tików u jednego chorego. Liczba rozpoznawanych u jednego pacjenta TTs wynosiła od 1 do 6, liczba stwierdzanych BTs wynosiła od 1 do 4.

Oprócz licznych omówionych powyżej cech wspólnych, w pracach wykazano także różnice pomiędzy TTs i BTs. Występowanie TTs w pewnym momencie trwania choroby stwierdzono u prawie $\frac{3}{4}$ pacjentów, zatem ten rodzaj tików okazał się około dwa razy częstszy niż BTs, które występowały w pewnym momencie trwania choroby u ponad $\frac{1}{3}$ badanych. Kolejną różnicą między omawianymi rodzajami tików okazało się to, że BTs są bardziej mimowolne (automatyczne), gdyż w przeciwieństwie do TTs, nie są związane z częstszym występowaniem sygnałów ostrzegawczych. TTs, podobnie jak klasyczne tiki kloniczne ruchowe, są zatem ruchami tylko częściowo mimowolnymi (ang. *unvoluntary movement disorders*), ponieważ pacjent traktuje je często jako ruch dowolny wykonywany w celu pozbycia się nieprzyjemnych wrażeń poprzedzających tik i jest w stanie chwilowo powstrzymać się przed ich wykonaniem, jednak kosztem narastania dyskomfortu. W porównaniu do TTs, BTs zdają się być ruchami bardziej mimowolnymi i mniej kontrolowanymi (ang. *involuntary movement disorders*).

TTs mogą być tikami prostymi, wywołanymi skurczem pojedynczego mięśnia lub jednej grupy mięśni (np. napinanie mięśni brzucha) lub tikami złożonymi, które angażują wiele grup mięśniowych (np. napinanie mięśni całej kończyny). BTs należą do tików złożonych, których wystąpienie zawsze wymaga zaangażowania kilku grup mięśniowych. Powyższa klasyfikacja znajduje potwierdzenie w wynikach przeprowadzonej analizy statystycznej, w której wykazano istotny związek TTs z całkowitą liczbą tików prostych i złożonych, podczas gdy w przypadku BTs istotna była korelacja z całkowitą liczbą tików złożonych, ale nie z całkowitą liczbą tików prostych.

W Publikacji 2 przedstawiono podział BTs na pierwotne i wtórne. Pierwotne BTs zdefiniowano jako nagłe zahamowania czynności ruchowej, które nie są spowodowane przez inne tiki ruchowe czy wokalizacje, podczas gdy wtórne BTs są skutkiem innych tików, np. przedłużających się TTs lub tików dystonicznych. Wydaje się, że w praktyce klinicznej ważna jest świadomość, iż BTs mogą wynikać z obecności innych tików. W Publikacji 2 podkreślono także konieczność różnicowania głosowych BTs z jękiem. Kolejnym istotnym dla klinicystów wnioskiem jest stwierdzenie, że istnieją liczne podobieństwa pomiędzy TTs a tikami dystonicznymi w zakresie fenomenologii i korelacji klinicznych, a także fakt częstego współwystępowania tych dwóch rodzajów tików.

Chociaż analiza wybieranego postępowania terapeutycznego i skuteczności leczenia nietypowych rodzajów tików nie była przedmiotem niniejszej rozprawy doktorskiej, to potwierdzona przynależność TTs i BTs do spektrum tików pozwala przypuszczać, że leczenie tych tików powinno być takie samo jak tików klasycznych.

TTs i BTs różnią się od klasycznych tików klonicznych i prawdopodobnie z tego powodu niewiele było dotychczas doniesień na ich temat w literaturze medycznej i często pozostawały nierozpoznane. W opublikowanych pracach wykazano, że oba analizowane rodzaje tików stanowią częsty i wczesny objaw choroby, są zatem ważnym elementem obrazu klinicznego GTS. Ponadto, istotnym wnioskiem płynącym z obu prac jest związek analizowanych tików z cięższym przebiegiem choroby. W przypadku GTS postawienie rozpoznania, a także decyzje terapeutyczne podejmowane są na podstawie obrazu klinicznego, nie istnieją bowiem badania dodatkowe potwierdzające diagnozę ani oceniające stopień zaawansowania schorzenia. Z tego powodu niezwykle ważna jest świadomość występowania wszystkich rodzajów objawów i ich aktywne poszukiwanie, co pozwala na właściwą ocenę ciężkości choroby i podejmowanie właściwych decyzji terapeutycznych.

Pierwsza publikacja z cyklu, po uzyskaniu pozytywnej opinii recenzentów, została opublikowana w czasopiśmie „Neuropediatrics”. Druga praca z cyklu, po uzyskaniu pozytywnej opinii recenzentów, została opublikowana w czasopiśmie „Frontiers in Neurology”.

Podsumowanie wyników

1. Co najmniej jeden tik toniczny stwierdzono u 72% pacjentów, 85,2% dorosłych i 63,9% dzieci.
2. Co najmniej jeden tik blokujący stwierdzono u 37,4% chorych, 52,7% dorosłych i 31,4% dzieci.
3. Zarówno TTs, jak i BTs występowały istotnie statystycznie częściej u dorosłych niż u dzieci.
4. Wiek początku BTs wynosił $10,4 \pm 5,9$ lat, TTs pojawiały się w wieku $10,4 \pm 4,9$ lat.
5. Najczęściej stwierdzanym TT było napinanie mięśni brzucha (n=98, 58,7%), nieco rzadsze było napinanie mięśni szyi (n=88, 52,7%) oraz napinanie mięśni kończyn górnych (n=84, 50,3%), rzadziej stwierdzano napinanie mięśni kończyn dolnych (n=65, 38,9%), napinanie mięśni całego ciała (n=49, 29,3%), napinanie pośladków (n=36, 21,6%). Najczęstszym BT było blokowanie chodu (n = 59, 80,8%), rzadziej rozpoznawano blokowanie mowy (n = 19, 26,0%), blokowanie biegu (n = 18, 24,7%) oraz blokowanie pisania (n = 9, 12,3%).
6. Wieloczynnikowa analiza statystyczna wykazała istotny związek między TTs a wiekiem w momencie oceny klinicznej, całkowitą liczbą tików prostych i całkowitą liczbą tików złożonych. Wieloczynnikowa analiza statystyczna przeprowadzona w grupie pacjentów z BTs wykazała istotną korelację między BTs a największym nasileniem tików jakiego kiedykolwiek doświadczył pacjent oraz całkowitą liczbą tików złożonych.
7. TTs należą do spektrum tików ruchowych zarówno prostych jak i złożonych. BTs należą do spektrum tików ruchowych złożonych wynikających z zahamowania aktywności wielu grup mięśniowych.

Wnioski

1. TTs i BTs występują często u chorych z GTS; TTs stwierdza się dwukrotnie częściej; częstość występowania obu rodzajów tików jest tym większa, im dłuższy jest czas trwania choroby.
2. Oba rodzaje analizowanych tików pojawiają się najczęściej w okresie, który przypada na koniec wieku dziecięcego i początek wieku młodzieńczego.
3. Fenomenologia obu analizowanych rodzajów tików jest różnorodna. TTs są skutkiem mimowolnych skurczów grup mięśniowych w różnych częściach ciała. BTs prowadzą do przerwania różnych aktywności ruchowych.
4. Występowanie TTs i BTs związane jest z większym nasileniem tików, natomiast towarzyszące choroby psychiatryczne nie wpływają istotnie na ich występowanie.
5. TTs i BTs należą do spektrum tików.

Opinia Komisji Bioetycznej

Prace dotyczą wyłącznie danych klinicznych, które rutynowo zbierane są w czasie badania chorych.



w Warszawie

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@am.edu.pl
www.komisja.bioetyczna.am.edu.pl

KB/.....²...../2007

Komisja Bioetyczna przy Akademii Medycznej w Warszawie.
po zapoznaniu się z wnioskiem /wymienić wnioskodawcę/ - w dniu 30 stycznia 2007r.
Prof. dr hab. Hubert Kwieciński, Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii, ul. Banacha 1a,
Warszawa

dotyczącym: wyrażenia opinii w sprawie przeprowadzenia badania pt. "Oznaczenie aktywności kwasu glutaminowego, γ -aminomasłowego (GABA) i glicyny w surowicy krwi chorych z zespołem Tourette'a. Genetyka molekularna zespołu Tourette'a- bank materiału genetycznego i danych klinicznych."

wyraża następującą
opinię

- stwierdza, że są one dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi*.
- stwierdza, że są one niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-etycznymi.*.

KOMISJA ZATWIERDZIŁA ZAŁĄCZNIKI W/G WYKAZU KARTA NR 2.

Pouczenie- w ciągu 14 dni od otrzymania decyzji wnioskodawcy przysługuje Prawo odwołania do Komisji Odwoławczej za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Akademii Medycznej w Warszawie.

Komisja działa na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996r. o zawodzie lekarza /Dz.U.nr 28/97 poz.152 wraz z późn.zm./, zarządzenia MZiOS z dn.11.05.1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych /Dz.U.nr 47 poz.480/, Ustawy prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r. (Dz.U.Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.) Zarządzenie nr 78/2006 z dnia 26 września 2006 r.

w sprawie działania Komisji Bioetycznej przy Akademii Medycznej w Warszawie /Regulamin Komisji Bioetycznej Akademii Medycznej w Warszawie./

Komisja działa zgodnie z zasadami GCP.

W załączeniu- skład Komisji oraz lista obecności.

Przewodniczący
Komisji Bioetycznej

Prof. dr hab. med. Bożena Tarchalska-Kryńska

- niepotrzebne skreślić



przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

KB/52../A/2010

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

w dniu 28 kwietnia 2010. po zapoznaniu się z wnioskiem:

- **prof. dr hab. n. med. Huberta Kwiecińskiego, Kierownika Katedry i Kliniki Neurologii, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa**

dotyczącym: akceptacji poprawki z dnia 22.03.2010r. do programu badania „Oznaczenie aktywności kwasu glutaminowego, γ -aminomasłowego (GABA) i glicyny w surowicy krwi chorych z zespołem Tourette’a. Genetyka molekularna zespołu Tourette’a – bank materiału genetycznego i danych klinicznych”, Formularza informacji dla pacjenta i świadomej zgody – wersji 2 z 22.03.2010r. oraz Zgody na badanie DNA – wersji 2 z 22.03.2010r.

wyraża następującą opinię

- stwierdza, że są one dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi*.
- ~~stwierdza, że są one niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-etycznymi.*~~

Komisja działa na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996r. o zawodzie lekarza /Dz.U.nr 28/97 poz.152 wraz z późn.zm./, zarządzenia MZiOS z dn.11.05.1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych /Dz.U.nr 47 poz.480/, Ustawy prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r. (Dz.U.Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.) oraz Zarządzenie nr 56/2007 z dnia 15 października 2007r. w sprawie działania Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym /Regulamin Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym/.

Komisja działa zgodnie z zasadami GCP .

W załączeniu: skład komisji oraz lista obecności

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

/Prof. nadzw. dr hab. n. med. Bożena TARCHALSKA-KRYŃSKA/

*niepotrzebne skreślić

Oświadczenia współautora publikacji

Warszawa, 17.10.2022

.....
(miejsowość, data)

PIOTR JANIK

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. "Tonic Tics in Gilles de la Tourette Syndrome" oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

.....
zbieranie materiału klinicznego, wprowadzenie danych klinicznych do elektronicznej bazy danych, korektę manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 50%.

Wkład Justyny Kaczyńskiej w powstawanie publikacji określam jako 50%.

obejmował on: napisanie 1. wersji pracy, zbieranie i wprowadzenie piśmiennictwa, opracowanie danych klinicznych, demograficznych, analiza statystyczna danych klinicznych, opracowanie 3.0 stałej wersji pracy; odpowiedź w recenzentom.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Justyny Kaczyńskiej

Piotr Janik

.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 17.10.2022

(miejsowość, data)

PIOTR JANIK

(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. "Blocking Tics in Gilles de la Tourette Syndrome" oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

zobranie materiału klinicznego, wprowadzenie danych klinicznych do elektronicznej bazy danych, korekta manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 50 %.

Wkład Justyny Kaczyńskiej w powstawanie publikacji określam jako 50 %.

obejmował on: napisanie 1. wersji pracy, zbieranie i udoknie piśmiennictwa, opracowanie danych klinicznych i demograficznych, analizę statystyczną danych klinicznych do formułowanie ostrej wersji pracy, odpowiedni komentarz.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Justyny Kaczyńskiej

Piotr Janik

(podpis oświadczającego)

Bibliografia

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). 5th ed. Washington: American Psychiatric Association; 2013
2. Knight T, Steeves T, Day L, Lowerison M, Jette N, Pringsheim T. Prevalence of tic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Neurol*. 2012 Aug;47(2):77-90. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.05.002.
3. Scharf JM, Miller LL, Gauvin CA, Alabiso J, Mathews CA, Ben-Shlomo Y. Population prevalence of Tourette syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2015 Feb;30(2):221-8. doi: 10.1002/mds.26089.
4. Jankovic J. Tourette syndrome. Phenomenology and classification of tics. *Neurol Clin*. 1997 May;15(2):267-75. doi: 10.1016/s0733-8619(05)70311-x.
5. Janik P, Milanowski L, Szejko N. Phenomenology and Clinical Correlates of Stimulus-Bound Tics in Gilles de la Tourette Syndrome. *Front Neurol*. 2018 Jun 22;9:477. doi: 10.3389/fneur.2018.00477.
6. Janik P, Dunalska A, Szejko N, Jakubczyk A. Cognitive Tic-Like Phenomena in Gilles de la Tourette Syndrome. *J Clin Med*. 2021 Jun 22;10(13):2749. doi: 10.3390/jcm10132749.
7. Cath DC, Hedderly T, Ludolph AG, Stern JS, Murphy T, Hartmann A, Czernecki V, Robertson MM, Martino D, Munchau A, Rizzo R; ESSTS Guidelines Group. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part I: assessment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2011 Apr;20(4):155-71. doi: 10.1007/s00787-011-0164-6. Erratum in: *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2011 Jul;20(7):377.
8. Szejko N, Jakubczyk A, Dunalska A, Janik P. Dystonic tics in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Neurol Neurochir Pol*. 2019;53(5):335-340. doi: 10.5603/PJNNS.a2019.0046.
9. Jędrzejczak, J (2000). *Padaczka*. Lublin: Wydawnictwo Czelej
10. Robertson MM. A personal 35 year perspective on Gilles de la Tourette syndrome: prevalence, phenomenology, comorbidities, and coexistent psychopathologies. *Lancet Psychiatry*. 2015 Jan;2(1):68-87. doi: 10.1016/S2215-0366(14)00132-1. Epub 2015 Jan 8. Erratum in: *Lancet Psychiatry*. 2015 Apr;2(4):291.

11. Robertson MM, Eapen V, Singer HS, Martino D, Scharf JM, Paschou P, Roessner V, Woods DW, Hariz M, Mathews CA, Črnčec R, Leckman JF. Gilles de la Tourette syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Feb 2;3:16097. doi: 10.1038/nrdp.2016.97.
12. Pappert EJ, Goetz CG, Louis ED, Blasucci L, Leurgans S. Objective assessments of longitudinal outcome in Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology*. 2003 Oct 14;61(7):936-40. doi: 10.1212/01.wnl.0000086370.10186.7c.
13. 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. doi: 10.1016/j.beth.2013.09.002.
14. Leckman JF. Phenomenology of tics and natural history of tic disorders. *Brain Dev*. 2003 Dec;25 Suppl 1:S24-8. doi: 10.1016/s0387-7604(03)90004-0.
15. Dale RC. Tics and Tourette: a clinical, pathophysiological and etiological review. *Curr Opin Pediatr*. 2017 Dec;29(6):665-673. doi: 10.1097/MOP.0000000000000546.
16. Hirschtritt ME, Lee PC, Pauls DL, Dion Y, Grados MA, Illmann C, King RA, Sandor P, McMahon WM, Lyon GJ, Cath DC, Kurlan R, Robertson MM, Osiecki L, Scharf JM, Mathews CA; Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics. Lifetime prevalence, age of risk, and genetic relationships of comorbid psychiatric disorders in Tourette syndrome. *JAMA Psychiatry*. 2015 Apr;72(4):325-33. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2650.
17. Fasano A, Růžička E, Bloem BR. Tic-induced gait dysfunction. *Mov Disord*. 2012 Jun;27(7):911-3. doi: 10.1002/mds.25018.
18. Rizzo G, Martino D, Logroscino G. I Need to Freeze My Gait. *Mov Disord Clin Pract*. 2015 Jul 22;2(4):440-441. doi: 10.1002/mdc3.12188.
19. Ganos C, Müller-Vahl K, Bhatia KP. Blocking Phenomena in Gilles de la Tourette Syndrome. *Mov Disord Clin Pract*. 2015 Jun 30;2(4):438-439. doi: 10.1002/mdc3.12199.
20. Jakubovski E, Müller-Vahl K. Speechlessness in Gilles de la Tourette Syndrome: Cannabis-Based Medicines Improve Severe Vocal Blocking Tics in Two Patients. *Int J Mol Sci*. 2017 Aug 10;18(8):1739. doi: 10.3390/ijms18081739.
21. Van Borsel J, Vanryckeghem M. Dysfluency and phonic tics in Tourette syndrome: a case report. *J Commun Disord*. 2000 May-Jun;33(3):227-39; quiz 239-40. doi: 10.1016/s0021-9924(00)00020-4.

22. Van Borsel J, Goethals L, Vanryckeghem M. Disfluency in Tourette syndrome: observational study in three cases. *Folia Phoniatr Logop.* (2004) 56:358–66. doi: 10.1159/000081083.