

Das Tourette-Syndrom

Eine Übersicht



Zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung.

Schlüsselwörter

Tourette · Pathophysiologie · Dopamin · Therapie · Übersicht

Zusammenfassung

Das Tourette-Syndrom (TS) ist eine sich meist im Kindesalter erstmals manifestierende neuro-psychiatrische Erkrankung, die durch das chronische Auftreten von motorischen und vokalen Tics gekennzeichnet ist. Die Prävalenz dieser Erkrankung wird auf 4–5/10.000 Personen geschätzt. TS-Patienten weisen häufig Komorbidität mit anderen psychiatrischen Störungen, wie Zwangsstörungen, der hyperkinetischen Störung (ADHD), Angststörungen und affektiven Störungen auf. Manche Formen der Zwangsstörungen scheinen mit dem TS eine gemeinsame genetische Ätiologie aufzuweisen und somit fakultativer Teil des phänotypischen Spektrums des TS zu sein. Basierend auf Befunden von MRI-, Positronenemissionstomographie (PET)-, und Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT)-Untersuchungen werden Veränderungen in den kortiko-striato-pallido-thalamo-kortikalen Regulationssystemen diskutiert, wobei dem dopaminergen System eine wichtige Rolle zugeschrieben wird. Bei manchen Formen des TS und der Zwangsstörungen, die durch hämolysierende Streptokokken der Gruppe A ausgelöst oder agraviert werden, scheinen autoimmunologische Mechanismen von Bedeutung zu sein. Dieser Subtyp des TS bzw. der Zwangsstörungen spricht auf immun-modulatorische Behandlungsstrategien an. Es gibt bis dato keine etablierte Pharmakotherapie beim TS, wobei Neuroleptika am häufigsten zur Anwendung kommen.

Tourette's syndrome – a review

Keywords

Tourette · Pathophysiology · Dopamine · Therapy · Review

Summary

Tourette's syndrome (TS) is a neuropsychiatric disorder characterised by the occurrence of chronic motor and vocal tics that usually begin in childhood. A prevalence of 4–5/10.000 individuals is estimated. Tourette's syndrome patients frequently show comorbidity with other psychiatric disorders such as obsessive compulsive disorder (OCD), attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), anxiety, and affective disorders. Some forms of OCD seem to share a common genetic etiology with TS and to be a facultative part of the TS phenotypic spectrum. Based on MRI, positron emission tomography (PET), and single photon emission computed tomography (SPECT), data alterations in the cortico-striato-pallido-thalamo-cortical functional systems have been discussed. Within these systems, dopaminergic neurotransmission is thought to play an important role in the pathophysiology of TS. Autoimmunological mechanisms seem to be important in some subtypes of TS and OCD that are triggered or exacerbated by infections with hemolytic streptococci. In these cases, immune modulatory therapy proved to be efficient. To date, there is no established treatment regimen for TS. The medications used most frequently are antipsychotics.

Historischer Überblick

Georges Gilles de la Tourette beschrieb 1885 [41] anhand von 9 Falldarstellungen eine neuropsychiatrische Störung, die durch motorische und vokale Tics sowie Koprolalie und Echolalie charakterisiert ist als ► „Maladie des Tics“. Frühere Autoren hatten bereits ähnliche Fälle beschrieben, ohne die Symptomatik als nosologische Einheit zu klassifizieren. Rousseau beschrieb erstmals Tics, die von Schreien begleitet waren als „veritable Chorea des Kehlkopfes oder des Zwerchfelles“. Der französische Neurologe Itard [41] beschrieb 1825 den Fall der Adeligen Marquise de Dampierre, die im Alter von 7 Jahren motorische und vokale Tics entwickelte.

Im Laufe der Zeit waren die pathogenetischen Betrachtungsweisen des Tourette-Syndroms (TS) einem stetigen Wandel unterworfen. Bereits um die Zeit von Gilles de la Tourette wurde hereditäre Belastung als Ursache für das TS diskutiert. Bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts waren psychoanalytische Theorien, die Tic-Störungen und das TS als Neurose mit organischem Faktor charakterisierten, vorherrschend. Sigmund Freud betonte jedoch die organische Natur dieser Erkrankung [35]. In den 60er-Jahren wurde durch erfolgreiche Behandlungsversuche von TS-Patienten mit dem Neuroleptikum Haloperidol [17] wieder das Interesse an organischen Ursachen der Erkrankung erweckt.

Klinische Charakteristik des TS

Das TS tritt meist im Kindesalter auf

► Motorische Tics

► Vokale Tiks

Tics können oft für eine gewisse Zeit willkürlich unterdrückt werden

► Fluktuierender Zeitverlauf

► Schnelle Zuckungen

Komplexe Tics können wie beabsichtigt wirken

Das TS ist eine meist im Kindesalter auftretende neuropsychiatrische Störung, bei der es zum Auftreten von motorischen und vokalen Tics kommt. Tics sind paroxysmal auftretende schnelle, periodische, unwillkürliche Muskelkontraktionen, die alle Teile des Körpers betreffen können. Betreffen sie ausschließlich die Skelettmuskulatur, spricht man von ► motorischen Tics, kommt es durch Beteiligung der für Phonation und Artikulation verantwortlichen Muskelgruppen zum Ausstoßen von Lauten oder Wörtern, spricht man von ► vokalen Tics. Motorische Tics beginnen häufig im Gesichtsbereich und können sich nach kaudal bis zu den unteren Extremitäten ausbreiten. Eine kraniokaudale Ausdehnung ist aber nicht immer zu beobachten. Häufig wechseln Tics ihre Lokalisation, d. h. andere Muskelgruppen werden mit einbezogen und frühere Bewegungen kommen zum Erliegen. Tics können oft für eine gewisse Zeit willkürlich unterdrückt werden und treten vermindert auf, wenn sich der Betroffene einer Aktivität, die Konzentration erfordert, widmet. So werden Tics auch durch Willkürbewegungen verminderter.

Tics manifestieren sich meist erstmals im Kindesalter, durchschnittlich in einem Alter von 7–10 Jahren [22]. Gewöhnlich manifestieren sich die vokalen Tics nach den motorischen, durchschnittlich im Alter von 11 Jahren [83]. Normalerweise zeigen die Tics einen ► fluktuierenden Zeitverlauf: Perioden mit starker Ausprägung der Tics wechseln sich mit Perioden geringerer Intensität und Häufigkeit der Tics ab [41]. In der Pubertät kann es zu einer Progression kommen, während im Erwachsenenalter häufig eine zumindest teilweise Besserung eintritt [87].

Klassifikation der Tics

Einfache motorische und vokale Tics

Sind nur wenige Muskelgruppen betroffen, werden die Tics als einfach klassifiziert. Sie imponieren als ► schnelle Zuckungen, die dem Beobachter als bedeutungslos erscheinen, wie z. B. Blinzeln, Nasenrümpfen, Mundzuckungen, Kopfwerfen, Schulterzuckungen. Einfache vokale Tics sind z. B. undifferenzierte Lautäußerungen, Nachahmen von Vogel- oder Tiergeräuschen, Husteln, Räuspern etc.

Komplexe motorische und vokale Tics

Motorische und vokale Tics können auch in komplexer Ausprägung auftreten. Diese verlaufen langsamer und können wie beabsichtigt wirken. Komplexe motorische Tics sind z. B. Berühren von Personen oder Gegenständen, Zurechtzupfen von Kleidung, Spielen mit den Haaren, Springen, Stampfen, Grimassieren, Nachahmung der Bewe-

- Echokinese
- Palilalie
- Echolalie
- Koprolalie

gungen anderer Personen (► *Echokinese*). Komplexe vokale Tics imponieren als Wiederholen bestimmter Phrasen oder Wörter eigenen Ursprungs (► *Palilalie*) bzw. fremden Ursprungs (► *Echolalie*) oder als Aussprechen von Wörtern obszönen oder sozial unangemessenen Inhalts (► *Koprolalie*).

Die Angaben über die Häufigkeit von *Koprolalie* bei TS-Patienten variieren zwischen 4 und 60% [22, 36, 83, 92]. Bei TS-Patienten mit schwererer Ausprägung der Tic-Symptomatik ist *Koprolalie* häufiger als bei Patienten mit geringerer Tic-Symptomatik. Bei den komplexen vokalen Tics wechselt das Repertoire von stereotyp ausgesprochenen Worten. Der kompulsive Charakter dieser Lautäußerungen wird durch ihren häufig sozial anrüchigen Inhalt wie z. B. Schimpfwörter bei der *Koprolalie* unterstrichen.

„Sensorische“ Tics

► „sensomotorisches“ Vorgefühl

► „Phantom-Tics“

Viele Patienten geben an, vor der tatsächlichen Ausführung von Tics ein ► „sensomotorisches“ Vorgefühl zu verspüren. Dieses wird als Drang, Spannungsgefühl oder Kribbeln beschrieben, das dem Tic vorausgeht und durch die Ausführung des Tics gelöst würde. Jankovic [46] schlug in seiner sehr umfassenden Tic-Klassifikation vor, komplexe Tics, bei denen dieses Vorgefühl auftritt und die schwer von Zwangshandlungen abzugrenzen sind, als kompulsive Tics zu klassifizieren. Gelegentlich werden von TS-Patienten auch sog. ► „Phantom-Tics“ erlebt. Dabei kommt es im Vorfeld der Tics zu extrakorporalen Sensationen, die durch das Ausführen der Tics erloschen [46].

Diagnose des TS

Die Diagnostik des TS nach ICD-10 und DSM-IV ist in Tabelle 1 zusammengefasst.

Differenzialdiagnose des TS

Differenzialdiagnosen sind Dystonien, Chorea minor und major

Differenzialdiagnostisch sind von den Tic-Störungen die Dystonien abzugrenzen, von denen auch einige im Gesichtsbereich beginnen (Blepharospasmus, oromandibuläre Dystonie, Meige-Syndrom). Diese treten aber kontinuierlich auf, laufen meist langsa-

Tabelle 1
Diagnose des Tourette-Syndroms nach ICD-10 und DSM-IV

ICD-10 ^a	DSM-IV
F95.2 Tourette-Syndrom	307.23 Tourette-Störung
Multiple motorische und ein oder mehrere vokale Tics haben eine Zeit lang bestanden, aber nicht notwendigerweise ununterbrochen	Multiple motorische sowie mindestens ein vokaler Tic treten im Verlauf der Krankheit auf, jedoch nicht unbedingt gleichzeitig
Die Tics treten fast jeden Tag viele Male am Tag auf, länger als ein Jahr hindurch, ohne Remission, die länger als 2 Monate dauert	Die Tics treten mehrmals täglich (gewöhnlich anfallsweise) entweder fast jeden Tag oder intermittierend im Zeitraum von über einem Jahr auf. In dieser Zeit keine Remission, die länger als 3 aufeinander folgende Monate andauerte
Beginn vor dem 18. Lebensjahr	Die Störung führt zu starker innerer Anspannung oder verursacht bedeutsame Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen
	Beginn vor dem 18. Lebensjahr
	Die Störung ist nicht auf die direkte Wirkung einer Substanz (z. B. Stimulantien) oder einer anderen Erkrankung (Chorea Huntington oder postvirale Enzephalitis) zurückzuführen

^a Forschungskriterien

► Chorea minor Sydenham

TS-Symptomatik wurde auch nach Neuroleptikatherapie, Insult und Enzephalitis beschrieben

30-65% der TS-Patienten leiden an Zwangsstörungen

Etwa 50-75% der Patienten erfüllen die Kriterien für das hyperkinetische Syndrom

► Lernschwierigkeiten

mer ab, sind nicht unterdrückbar und sistieren im Gegensatz zu Tics im Schlaf zur Gänze. Der Spasmus hemifacialis ist stets einseitig und betrifft ausschließlich Muskeln, die vom N. facialis versorgt werden, und ist durch hochsynchrone tonische und klonische Zuckungen in einzelnen oder allen mimischen Muskeln gekennzeichnet.

Abzugrenzen ist auch die ► Chorea minor Sydenham, die bei Kindern als Komplikation nach Streptokokkeninfekten auftreten kann. Treten einfache und kurze Bewegungen auf, können diese Tics ähnlich sein. Die choreiformen Bewegungen der Chorea minor sind aber im Gegensatz zu den paroxysmal auftretenden Tics kontinuierlich. Außerdem werden sie durch Willkürbewegungen exazerbiert [108]. In manchen Fällen von TS wird allerdings eine ätiologische Verwandtschaft zur Chorea minor Sydenham diskutiert (s. unten „Immunologische Mechanismen“). Auch die Chorea Huntington oder die Choreoakanthozytose können im Anfangsstadium dem TS ähnlich sein. Ebenfalls zu unterscheiden sind tardive Dyskinesien, die als extrapyramidal Nebenwirkung einer Langzeitbehandlung mit Neuroleptika auftreten können. Ein Tourette-ähnliches Syndrom nach Kurz- [52] oder Langzeitbehandlung [10] mit Neuroleptika wurde beschrieben. Es soll auch erwähnt werden, dass die Symptomatik des TS durch zerebrale Erkrankungen wie Insult, Enzephalitis, Schädel-Hirn-Trauma, CO-Vergiftung [83] und die Lyme-Borreliose (B. burgdorferi) [100] imitiert werden kann.

Komorbidität

Freeman et al. [36] erstellten eine multizentrische Datenbank, in der die Klinik und Komorbidität von 3500 TS-Patienten untersucht wurden. Im Wesentlichen zeigen diese Daten gute Übereinstimmung mit früher erhobenen Befunden und sind in der folgenden Zusammenstellung mit einbezogen. Etwa 11-12% der TS-Patienten weisen nach dieser Untersuchung keine Assoziation mit weiteren psychiatrischen Störungen auf.

Tics und Zwangsstörungen

Zwischen 30 und 65% der Patienten mit TS leiden an Zwangsstörungen [5, 22, 36, 44, 58, 83]. Komplexe motorische Tics weisen häufig phänomenologische Ähnlichkeiten zu Zwangshandlungen auf und sind nicht immer eindeutig von diesen abzugrenzen: Repetitive komplexe Bewegungen, wie z. B. Zupfen am Bart, könnten sowohl als komplexer motorischer Tic als auch als Zwangshandlung klassifiziert werden. Jankovic [46] schlug hierfür den Terminus „komulsive“ Tics vor. Moll und Rothenberger [58] beschrieben ein Symptomkontinuum zwischen Tics und Zwängen. Die beiden Autoren ordnen zweckorientierte Bewegungen den Zwangssphänomenen zu und Bewegungen, die eher durch die betroffene Muskelgruppe definiert sind, den komplexen motorischen Tics. Zwangshandlungen treten häufig als Reaktion auf Zwangsgedanken auf, die Angst oder Unbehagen erzeugen, und zielen darauf ab, diese zu reduzieren.

Es wurde vorgeschlagen, dass Zwangsstörungen, die bei TS-Patienten auftreten, als integraler Teil des symptomatischen Spektrums der Grundkrankung und nicht als separate Erkrankung im Sinne einer Komorbidität verstanden werden sollten [83, 106] (s. unten „Genetik“).

Weitere assoziierte Störungen

Vor allem Kinder mit TS leiden häufig unter Hyperaktivität, Aufmerksamkeitsstörungen und Impulsivität. Etwa 50-75% der Patienten erfüllen die Kriterien für das hyperkinetische Syndrom (attention deficit hyperactivity disorder ADHD) [22, 36, 100]. Die Symptome des hyperkinetischen Syndroms manifestieren sich üblicherweise 2-3 Jahre vor dem Auftreten von Tics und sind häufiger bei Patienten mit schweren Tic-Störungen [26]. Umgekehrt leiden 50% der Kinder mit hyperkinetischem Syndrom unter Tics oder haben Tics in der Familienanamnese [96].

► Lernschwierigkeiten wurden bei etwa 24% der TS-Kinder festgestellt [16, 36]. Diese könnten aber zum Teil auf die Komorbidität mit anderen Störungen wie dem hyperkinetischen Syndrom und Zwangsstörungen zurückzuführen sein, die sich nega-

► Restless-legs-Syndrom

Die Prävalenz des TS wird auf 4–5/10.000 Personen geschätzt

Männer sind ca. 4-mal häufiger betroffen als Frauen

tiv auf die Testleistung auswirken. Es wurden aber bei einigen TS-Kindern spezifische Teilleistungsstörungen auf dem Bereich der visuellen Wahrnehmung und der visuell-motorischen Integration beschrieben, die nicht ausschließlich durch den Einfluss des hyperkinetischen Syndroms oder der Zwangsstörungen erklärt werden können [43].

Es gibt auch Hinweise aus kontrollierten Studien, dass Tourette-Patienten häufiger an Angststörungen und affektiven Störungen leiden als gesunde Kontrollpersonen [72]. Neuerdings wurde auch eine 59%ige Komorbidität mit dem ► Restless-legs-Syndrom (RLS) in einem pädiatrischen Sample [56] sowie in einer Familie, in der das RLS gemeinsam mit dem TS auftrat, beschrieben [63]. Die häufigsten mit dem TS assoziierten Störungen sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Epidemiologie

Die Amerikanische Psychiatrische Gesellschaft (APA) schätzt die Prävalenz des TS auf 4–5/10.000 Personen [3]. Die meisten Studien, die die Prävalenz des TS in der Allgemeinbevölkerung untersuchten, fanden Häufigkeiten von 5–10/10.000 [5, 83, 123], allerdings wurden auch deutlich niedrigere Prävalenzen beschrieben (0,77/10.000 für Männer und 0,22/10.000 für Frauen [15]). Bei Schulkindern wurden deutlich höhere Prävalenzen beschrieben (105/10.000 für Knaben und 13/10.000 für Mädchen [27]; 40/10.000 [115]; 15–110/10.000 [46]), die durch andere Untersuchungen nicht bestätigt werden [16] und durch Verwendung zu freier Diagnosekriterien zustande gekommen sein dürften. Die relativ breite Streuung der Angaben über die Prävalenz des TS lässt sich dadurch erklären, dass sich Patienten mit leichteren Tics dieser nicht immer bewusst sind und nur zum Teil ärztliche Behandlung in Anspruch nehmen [49]. Das TS kommt in allen Völkern und sozialen Schichten vor [83] und tritt beim männlichen Geschlecht etwa 4-mal häufiger auf als beim weiblichen auf [22, 36, 46, 83]. Wesentlich häufiger als das Vollbild des TS treten einfache Tics in der Allgemeinbevölkerung auf. Angaben über die Prävalenz von motorischen Tics in Schulkindern und Adoleszenten variieren zwischen 1,6 und 14,5% [123].

Tabelle 2
Komorbidität des Tourette-Syndroms

Krankheitsbilder	Häufigkeit	Literatur	Anmerkungen
Zwangsstörungen	30–65%	Apter et al. [5] Freeman et al. [36] Comings u. Comings [22] Robertson [83] Hanna et al. [44]	Nicht immer eindeutig von komplexen motorischen Tics abzugrenzen. Gemeinsame genetische Ätiologie
ADHD	50–75%	Comings u. Comings [22] Freeman et al. [36] Shapiro et al. [92] Spencer et al. [100]	
Lernschwierigkeiten	23–24%	Caine et al. [16] Freeman et al. [36]	z.T. durch ADHD bedingt; außerdem visuell-motorische Teilleistungsstörungen
Affektive Störungen	20–23%	Comings u. Comings [24] Freeman et al. [36]	
Angststörungen	19%	Coffey et al. [21] Freeman et al. [36]	
Schlafstörungen	14–26%	Allen et al. [2] Freeman et al. [36]	Patienten mit ADHD und Zwangsstörungen sind häufiger betroffen
Impulsivität	10–37%	Freeman et al. [36]	
Selbstverletzendes Verhalten	14–33%	Robertson [85] Freeman et al. [36]	
Restless-legs-Syndrom	59%	Lipinsky et al. [56]	

ADHD attention deficit hyperactivity disorder

Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des TS konnte bisher nicht geklärt werden

► Störungen im kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regulationssystem

Die Pathophysiologie des TS konnte bisher nicht geklärt werden. Es wird angenommen, dass das Tourette-Syndrom durch Veränderungen in den Basalganglien, deren neuronalen Hauptverbindungen und in Hirnarealen, die mit ihnen in massiver Verbindung stehen, verursacht wird [97]. Es werden ► Störungen in den parallel organisierten **kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regulationssystemen** angenommen. Diese Systeme bestehen aus parallelen Schaltkreisen, die je nach anatomischer Lage Teil des motorischen oder des limbischen Systems sind. Störungen wie OCD oder ADHD, die häufig gemeinsam mit dem TS auftreten oder fakultativer Teil desselben sind, könnten durch Störungen in den entsprechenden Schaltkreisen der kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regulationssysteme bedingt sein. Direkte Hinweise auf Störung der motorischen Inhibitionsmechanismen dieser Schaltkreise beim TS lieferte eine neurophysiologische Untersuchung mittels transkranieller Magnetstimulation [120], in der eine Verminderung intrakortikaler Inhibitionsmechanismen gefunden wurde.

Brainimaging beim TS

Volumetrische MRI-Studien

Bei TS-Patienten scheint die bei gesunden Kontrollpersonen vorhandene Asymmetrie des Putamens und des Globus pallidus im Sinne eines größeren Volumens auf der linken Seite nicht gegeben zu sein [75, 97], was allerdings nicht bestätigt werden konnte [121]. Verringerung des Volumens des linken Globus pallidus wird mit dem hyperkinetischen Syndrom (ADHD) in Zusammenhang gebracht [7]. Eine Vergrößerung der Querschnittsfläche des Corpus callosum bei TS-Patienten [9, 60] wurde bei TS-Patienten ebenso berichtet wie eine Verkleinerung [76].

Funktionelle bildgebende Verfahren

► PET ► SPECT ► fMRI

Funktionelle bildgebende Verfahren wie die Positronenemissionstomographie (► PET), die Singlephotonenemissionstomographie (► SPECT) und die funktionelle Magnetresonanztomographie (► fMRI) ermöglichen die Bestimmung der regionalen zerebralen Stoffwechselaktivität durch Messung des regionalen zerebralen Blutflusses. Einige der bei Tourette-Patienten durchgeführten PET- und SPECT-Untersuchungen deuten auf eine verminderte Stoffwechselaktivität im orbitofrontalen Kortex [11, 53], im Mittelhirn und in den Basalganglien [11, 32] hin. Eine vermehrte Stoffwechselaktivität wurde in den sensormotorischen und supplementärmotorischen Arealen [11, 32] gefunden. Dabei könnte es sich jedoch um eine unspezifische Aktivierung dieser Regionen durch während der Untersuchung auftretende Tics handeln [32]. Vermehrte metabolische Aktivität in den supplementärmotorischen, prämotorischen, primärmotorischen Arealen und im vorderen Cingulum während des Ausführen von Tic-Bewegungen wurden von Stern et al. [104] gefunden, die mit Hilfe von zeitlich synchronisierten Audio- und Videoaufzeichnungen eine ereigniskorrelierte PET-Untersuchung durchführten. Diese Technik stellt zwar einen deutlichen methodologischen Fortschritt dar, sie kann aber keinen Aufschluss darüber geben, ob die genannten Areale primär an der Tic-Entstehung beteiligt sind oder sekundär aktiviert werden. Außerdem scheint auch das willkürliche Unterdrücken von Tics eine Veränderung der regionalen zerebralen Durchblutung zu bewirken. In einer fMRI-Untersuchung wurde während willkürlicher Tic-Suppression verminderte Aktivität in den Basalganglien und im Thalamus und vermehrte Aktivierung im vorderen Cingulum gefunden [79].

Eine ► ¹¹C-Diprenorphin-PET-Untersuchung, in der bei TS-Patienten eine verminderte Opioidrezeptorbindung im vorderen Cingulum festgestellt wurde, sowie der Befund, dass Symptome, die für das TS typisch sind, wie z. B. Vokalisationen, Grimasieren oder komplexe Bewegungsmuster, durch epileptische Anfallsaktivität im Gyrus cinguli bzw. durch elektrische Simulation dieses Areals ausgelöst werden können [33], deuten auf eine Rolle des Gyrus cinguli bei der Entstehung von Tics hin [113]. In die-

► 11C-Diprenorphin-PET

Dem dopaminergen System wird eine große Bedeutung zugeschrieben

Auch das noradrenerge System scheint beteiligt zu sein

Ebenso spielt das cholinerge System eine Rolle

sem Zusammenhang ist von Interesse, dass es bei einer TS-Patientin zu einer Besserung der Tic-Symptomatik nach Setzen von chirurgischen Läsionen im rechten Gyrus cinguli im Rahmen einer chirurgischen Tumorentfernung kam [77].

Sowohl das Ausführen als auch die Suppression von Tics scheint den regionalen Gehirn-Metabolismus zu beeinflussen. Dies erschwert den Vergleich der zerebralen Aktivität zwischen TS-Patienten und gesunden Kontrollen, weil es je nach Untersuchungsparadigma – Tic-Suppression vs. freies Ausführen der Tics – zu Artefakten im Sinne einer Veränderung des Metabolismus kommt, die nicht notwendigerweise Indikator der verantwortlichen Pathologie sind.

Veränderungen der Neurotransmission

Dopaminerges System

Innerhalb der Neurotransmittersysteme wurde dem dopaminergen System eine eminente Bedeutung zugeschrieben. Diese Hypothese beruht vor allem auf der Beobachtung, dass Neuroleptika, die postsynaptische Dopaminrezeptoren blockieren, eine Reduktion der Tics bewirken können [17], während Substanzen, die die dopaminerige Neurotransmission verstärken, wie etwa Stimulantien, Tics exazerbieren können [20, 34]. Bisher wurde in einer Reihe von PET- und SPECT-Untersuchungen, die striatale Dopaminrezeptordichte untersucht (Tabelle 3). Die Ergebnisse sind jedoch nicht einheitlich.

Auch Berichte über Veränderungen in der Dichte der präsynaptischen Dopamintransporter (DAT), die ein Indikator für die striatale Innervation ist, sind insgesamt nicht konklusiv (Tabelle 4).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die striatalen D₂-Rezeptoren sowie die Dopaminsynthese [107] unverändert sein dürfte, während einige Autoren eine Erhöhung der DAT-Dichte im Striatum gefunden haben, die jedoch nicht bestätigt werden konnte.

Noradrenerges System

Berichte über eine Reduktion der Tic-Symptomatik unter Behandlung mit dem α₂-Agonisten Clonidin [54] sowie über Exazerbation der Tics nach Absetzen von Clonidin [55] weisen auf eine Beteiligung des noradrenergen Systems beim TS hin. Weiterhin wurde bei TS-Patienten ein verminderter Anstieg von Wachstumshormon nach Verabreichung von Clonidin festgestellt [61].

Noradrenerge Neurone projizieren vom Locus coeruleus zu vielen kortikalen Arealen und könnten einen modulierenden Einfluss auf die frontalen subkortikalen Schaltkreise, die mit dem TS in Zusammenhang gebracht werden, ausüben. Möglicherweise modulieren noradrenerge Projektionen auch indirekt dopaminerige Neurone [97]. Berichte über erhöhte Spiegel von Noradrenalin und Corticotropin releasing factor (CRF) im Liquor und ACTH im Plasma nach Lumbalpunktion unterstützen die Hypothese einer veränderten Stressreaktion beim TS. Studien des Noradrenalinmetabolismus beim TS fanden erniedrigte Spiegel des Hauptmetaboliten von Noradrenalin im zentralen Nervensystem (3-Methoxy-4-hydroxy-phenylglycol MHPG) im Urin und normale Spiegel von MHPG im Plasma und im Liquor [4]. Heinz et al. [45] fanden bei TS-Patienten eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Schweregrad der vokalen Tics und der Bindung des Liganden ¹²³I-β-CIT im Mesenzephalon, wo ¹²³I-β-CIT vorwiegend an Serotonintransporter bindet, und im Thalamus, wo der Ligand an Serotonin- und Noradrenalintransporter bindet. Dies könnte als Veränderung der noradrenergen und serotonergen Transmittersysteme interpretiert werden.

Cholinerges System

Cholinerge Interneurone im Striatum modulieren die Aktivität der striatalen GABA (γ-Aminobuttersäure)-ergen Interneurone. Für eine Beteiligung des cholinergen Systems beim TS spricht die therapeutische Wirksamkeit von transdermaler Nikotinapplikation in der Tic-Behandlung [29, 108], allerdings zeigten neurochemische Stu-

Tabelle 3

Emissionstomographische Untersuchungen zur Bestimmung der postsynaptischen Dopaminrezeptordichte

Patienten	NL-Medikation (Anzahl Patienten)	Tracer	Technik und Messgröße	Befund	Literatur
9	5, Absetzen Ø6 Monate vor Scan	[¹¹ C]NMSP	PET Ratio Nucl. caudat./Zerebellum	Keine signifikanten Unterschiede zu Kontrollpersonen	Wong et al.[117]
20	4, Absetzen ≥6 Monate vor Scan	[¹¹ C]NMSP	PET Maß für D ₂ -Rezeptordichte B _{max}	B _{max} ↑ bei 4 Patienten	
5	2, Absetzen ≥3 Monate vor Scan	[¹¹ C]-Racloprid	PET Maß für verfügbare D ₂ -Rezeptoren im Striatum	Keine Unterschiede zu Kontrollpersonen	Turjanski et al. [107]
17	11, bei 4 Patienten Absetzen ≥1 Monat vor Scan, 7 Patienten erhielten NL während Scan	[¹²³ I]-IBZM	SPECT Ratio Striatum/frontaler Kortex	Keine signifikanten Unterschiede zu Kontrollpersonen bei NL-freien Patienten; Patienten mit längerer Erkrankungsdauer Ratio ↓	Müller-Vahl et al. [67]
5 monozygote Zwillingsspaare	Keine Angaben	[¹²³ I]-IBZM	SPECT Maß für verfügbare D ₂ -Rezeptoren im Nucl. caudat.	D ₂ -Bindung im Nucl. caudat. korreliert positiv mit dem phenotypischen Schweregrad	Wolf et al.[114]

NL Neuroleptika, Nucl. caudat. Nucleus caudatus, PET Positronenemissionstomographie, SPECT Singlephotonenemissionstomographie

Substanzen, die die GABA-erge Neurotransmission verstärken könnten beim TS wirksam sein

dien bisher keine Unterschiede im Acetylcholinmetabolismus bei TS-Patienten und gesunden Kontrollen. Normale Werte der abbauenden Enzyme Acetylcholinesterase und Butyrylcholinesterase im Liquor wurden ebenso wie unveränderte Aktivität des synthetisierenden Enzyms Cholinacetyltransferase in kortikalen Regionen von TS-Patienten gefunden [4]. Mögliche Wirkmechanismen von Nikotin beim TS sind die Desensitivierung nikotinischer Acetylcholinrezeptoren [29, 89], postsynaptischer Dopaminrezeptoren oder 5-HT-Rezeptoren [29].

Aminosäuretransmittersysteme

GABA (inhibitorisch) und Glutamat (exzitatorisch) sind die wichtigsten Amino-säuretransmitter im zentralen Nervensystem. Striatale GABA-erge Projektionen zum Globus pallidus und zum Nucleus subthalamicus spielen innerhalb des kortiko-striato-pallido-thalamo-kortikalen Regulationssystems eine wichtige Rolle in der Bewegungskontrolle. Der Verlust dieser GABA-ergen Neurone wird mit der Pathophysiologie der Chorea Huntington in Zusammenhang gebracht. Es gibt auch Hinweise, dass Substanzen, die die GABA-erge Neurotransmission verstärken wie z. B. der GABA-Agonist Progabide [59] und der selektive GABA_B-Agonist Baclofen [6], der seine Wirkung präsynaptisch entfaltet und eine Verminderung der striatalen Dopaminfreisetzung bewirkt [81], beim TS wirksam sein können. Post mortem Studien fanden allerdings unveränderte Konzentrationen von Glutamat-Decarboxylase (GAD), dem hauptsächlichen GABA-synthetisierenden Enzym, in kortikalen Arealen und GABA in verschiedenen zerebralen Regionen. Glutamat kommt in den kortikostriatalen und subthalamopallidalen Projektionen vor. In einer post mortem Studie wurden signifikant erniedrigte Glutamatspiegel im medialen Globus pallidus, einem Projektionsareal des Nucleus subthalamicus, in 4 Gehirnen von TS-Patienten gefunden [4]. In diesem Zusammenhang ist von Interesse, dass Läsionen des Nucleus subthalamicus als ursächlich für den Hemiballismus angesehen werden.

► Erbliche Faktoren

Die Hypothese eines Hauptgenlokus konnte nicht bestätigt werden

Die Genetik des TS ist komplex und stellt eine Herausforderung für künftige Studien dar

Genetik

Aus Familien- und Zwillingsstudien geht hervor, dass ► erbliche Faktoren beim TS eine große Rolle spielen. Price et al. [80] berichten für das TS Konkordanzraten von 53% bei monozygoten Zwillingen und 8% bei dizygotischen Zwillingen. Jedoch hatten 77% der monozygoten und 23% der dizygotischen Zwillinge von TS-Patienten Tic-Störungen. Diese Daten lassen sich mit einer genetischen Ätiologie des TS vereinbaren, liegen aber eine Beeinflussung der Expression des TS durch epigenetische Faktoren nahe. Weiterhin ist bekannt, dass die chronische Tic-Störung eine mildere Expressionsvariante des TS darstellt [70].

Viele Segregationsstudien, die beim TS durchgeführt wurden, sind mit einem Hauptgenlokus für das TS vereinbar. Es gibt Hinweise auf eine autosomale dominante Vererbung mit inkompletter Penetranz [30], aber ein multifaktorieller polygenetischer Vererbungsmodus konnte in anderen Studien nicht ausgeschlossen werden (Überblick: [8]). Bei einem Teil der TS-Patienten scheint auch bilineale Transmission, bei der beide Eltern des Patienten erkrankt sind, eine Rolle zu spielen [44]. Die von Walkup et al. [112] durchgeführte Segregationsstudie deutet auf einen Hauptgenlokus in Kombination mit multifaktoriellem Hintergrund hin. Allerdings konnte die Hypothese eines Hauptgenlokus in einer kürzlich durchgeföhrten, groß angelegten Segregationsstudie nicht bestätigt werden [91].

Mittels Koppelungsanalysen kann untersucht werden, ob bestimmte chromosomale Regionen gemeinsam mit dem TS vererbt werden. Mit dieser Methode wurden auf der Basis bestimmter Vererbungsmodelle verschiedene Kandidatengene für das TS untersucht. Dabei konnte Koppelung mit dem 5-HT_{1A}-Rezeptor-Gen, dem Tryptophan-Oxygenase-Gen [13], dem Dopamintransporter [39], den D₁-, D₂-, D₃-, D₄-, D₅-Rezeptor-Genen, dem Dopamin-β-Hydroxylase-Gen, dem Tyrosinase- und dem Tyrosin-Hydroxylase-Gen [12, 38] ausgeschlossen werden.

Ein Genom-Scan von Familien mit Geschwisterpaaren mit TS erbrachte keine signifikanten Ergebnisse, allerdings waren die chromosomal Regionen 4q und 8p verdächtig bezüglich Koppelung [105]. Die Genetik des TS scheint also insgesamt sehr komplex zu sein und stellt eine Herausforderung für zukünftige Studien dar. Bei Störungen mit einem derart komplexen genetischen Hintergrund müssen auch die additiven Effekte mehrerer Genloci in Betracht gezogen werden [28].

Tabelle 4
Untersuchungen zur Bestimmung der präsynaptischen Dopamintransporter

Patienten	NL-Medikation (Anzahl Patienten)	Methode	Befund	Literatur
3	Bei 2 Patienten dokumentiert	Post-mortem-Studie; [³ H]-Mazindolbindung im Striatum wurde zwischen TS-Patienten und Kontrollpersonen verglichen	Bindung des Liganden an DAT bei TS-Patienten sig. ↑	Singer et al. [95]
5	4, Absetzen ≥12 Monate vor Scan	Mittels [¹²³ I]-β-CIT-SPECT Bestimmung der Bindungsratio Nucl. caudat./Okzipitallappen	DAT sig. ↑ bei TS-Patienten	Malison et al. [57]
10	8, Absetzen ≥4 Monate vor Scan	Bindungsratio von [¹²³ I]-β-CIT im Hirnstamm, Thalamus, in den Basalganglien vs. Zerebellum	DAT in Basalganglien nicht erhöht; sig. negative Korrelation der [¹²³ I]-β-CIT-Bindung im Thalamus und im Mittelhirn mit der Schwere der vokalen Tics	Heinz et al. [45]
20	5, NL während Scan	Mittels [¹²³ I]-β-CIT-SPECT Bestimmung der Bindungsratio Nucl. caudat./Zerebellum	DAT weder bei Patienten, die noch nie mit NL behandelt wurden, noch bei NL-behandelten Patienten erhöht NL Behandlung beeinflusst [¹²³ I]-β-CIT-Bindung nicht	Stamenkovic et al. [103]

DAT Dopamintransporter, NL Neuroleptika, Nucl. caudat. Nucleus caudatus, sig. signifikant, SPECT Singlephotonenemissionstomographie

Zwang- und Tic-Störungen scheint ein gemeinsamer genetischer Defekt zugrunde zu liegen

Es wird vermutet, dass manchen Formen der Zwangsstörungen und Tic-Störungen ein gemeinsamer genetischer Defekt zugrunde liegt [71]. Demnach sind Zwangssphänomene keine nosologische Einheit, sondern nur die gemeinsame Endstrecke unterschiedlicher Ätiologien. Zwangssphänomene, die bei Patienten mit Tic-Störungen auftreten, scheinen mit diesen ätiologisch in enger Beziehung zu stehen.

Immunologische Mechanismen

Wie aus der Zwillingsskonzordanz ersichtlich scheint die Ätiologie des TS nicht ausschließlich genetisch zu sein. Unter den Umwelteinflüssen, die für die Auslösung mancher Formen des TS mitverantwortlich sein könnten, werden vor allem Infektionen mit β -hämolsierenden Streptokokken der Gruppe A diskutiert. Es wurde beobachtet, dass diese Infektionen Tic- oder Zwangssymptome auslösen oder exazerbieren können. Pathogenetisch dürften Antikörper gegen bakterielle Antigene, die mit Antigenen im Gehirn im Sinne einer Autoimmunreaktion kreuzreagieren dafür verantwortlich sein. Manche Formen des TS und des OCD könnten demnach gemeinsam mit der Chorea minor den Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infection (**► PANDAS**) zugerechnet werden [50]. Das B-Lymphozyten-Antigen D8/17, das in fast allen Patienten mit rheumatischem Fieber exprimiert wird, wurde in Patienten mit in der Kindheit beginnendem TS, chronischer Tic-Störung oder OCD aber ohne rheumatischem Fieber signifikant häufiger gefunden als in Kontrollpersonen [68]. Erhöhte Streptokokkentiter wurden von Müller et al. [65] gefunden, was aber durch andere Untersuchungen nicht bestätigt wird [68]. In TS-Patienten wurden auch erhöhte Spiegel von antineuronalen Antikörpern gegen das Putamen [98], nicht aber erhöhte Spiegel von Antikörpern gegen die Neuron-like HTB-10-Neuroblastomzelle gefunden [99]. Es wurden auch immunmodulatorische Therapieverfahren wie Plasmapherese oder i.v. Immunglobulinen bei Patienten mit OCD oder Tic-Störungen, die durch Streptokokken ausgelöst oder exazerbiert wurden erfolgreich angewendet [1, 64, 74].

Bei einer Untergruppe von TS und OCD, die durch β -hämolsierende Streptokokken der Gruppe A ausgelöst oder exazerbiert wird, scheinen immunologische Mechanismen von Bedeutung zu sein. Dies könnte für die Therapie von Interesse sein.

Therapie des TS

Neuroleptika, die D₂-Rezeptoren blockieren, haben sich in der Therapie des TS etabliert

► Haloperidol

► Pimozid

► Risperidon

► Olanzapin

Neuroleptika, die D₂-Rezeptoren blockieren, haben sich in der Therapie des TS etabliert. Diese ist aber im Hinblick auf ihre Nebenwirkungen wie Sedierung, Depression, kognitive Einschränkungen und extrapyramidal-motorische Symptome (EPS) wie z. B. tardive Dyskinesien unbefriedigend, zumal TS-Patienten für diese Nebenwirkungen relativ anfällig sind [18]. **► Haloperidol**, das antagonistische Wirkung am Dopamin-D₂- und am adrenergen α_1 -Rezeptor zeigt, ist in etwa 80% der Fälle gut wirksam, wobei Nebenwirkungen ein Problem darstellen [93]. In einer doppelblinden plazebokontrollierten Studie zeigte sich bei Kindern und Jugendlichen **► Pimozid** wirksamer als Haloperidol in der Tic-Reduktion und verursachte weniger Nebenwirkungen [87]. **► Risperidon**, ein atypisches Neuroleptikum mit hoher Affinität sowohl zu D₂- als auch zu 5-HT₂-Rezeptoren, zeigte gute Wirksamkeit beim TS [93, 94, 101, 110]. Stamenkovic et al. [102] konnten kürzlich in einer offenen Pilotstudie die Wirksamkeit von **► Olanzapin**, einem neuen atypischen Neuroleptikum mit antagonistischer Wirkung an Dopamin- (D₁, D₂, D₄) und Serotonin- (5-HT_{2A} und 5-HT_{2C}) Rezeptoren bei TS-Patienten, die entweder Neuroleptika schlecht vertragen oder noch nie mit Neuroleptika behandelt worden waren, zeigen. Von manchen Autoren wird Tiaprid als Mittel der ersten Wahl bei Tic-Störungen empfohlen [31, 58]. Bei etwa einem Viertel der TS-Patienten ist auch Clonidin, ein zentral wirksamer α_2 -Agonist, der im Gegensatz zu den Neuroleptika keine EPS verursacht, wirksam [18, 54].

Liegen gleichzeitig TS und Zwangsstörungen vor, wobei aber die Tics im Vordergrund stehen, wurde Sulpirid [58] empfohlen. Bei Tics und Zwangsstörungen sind auch Kombinationsbehandlungen mit Neuroleptika und SSRIs möglich. Auf Arzneimittelinteraktionen ist sorgfältig zu achten.

Monotherapie mit trizyklischen Antidepressiva [18] wird als therapeutische Option für Patienten mit Tics und ADHD vorgeschlagen. Der Einsatz von Stimulantien

Tabelle 5
Pharmakologische Therapieansätze beim Tourette-Syndrom

Substanzgruppe	Substanz	Status Evaluation	Literatur	Anmerkungen
Neuroleptika	Haloperidol, Pimozid	Doppelblinde plazebo-kontrollierte Studien (Haloperidol vs. Pimozid)	Ross u. Moldofsky [86], Sallee et al. [88]	Sallee et al. [88]: Pimozid wirksamer und weniger NW als Haloperidol
	Sulpirid	Retrospektive Daten	Roberston et al. [84]	Gute Wirksamkeit bei assoziierten Zwangsstörungen
	Risperidon	Offene Pilotprojekte, Fallstudien	Van der Linden et al. [110], Shulman et al. [94], Bruun u. Budman [14], Stamenkovic et al. [101]	Gute Wirksamkeit, verursacht relativ wenig Sedierung
	Tiaprid	Doppelblinde plazebo-kontrollierte Studie	Eggers et al. [31]	
	Olanzapin	Offene Pilotprojekte	Stamenkovic et al. [102]	Gute Wirksamkeit, NW: Sedierung, Gewichtszunahme
α_2 -Agonisten	Clonidin	Doppelblinde plazebo-kontrollierte Studie	Leckman et al. [54]	Etwa 25% der Patienten sprechen an
Dopamin-Agonisten	Pergolid	Doppelblinde plazebo-kontrollierte Studie	Gilbert et al. [40]	Hohe Affinität zu präsynaptischen D ₂ -Autorezeptoren
Sonstige	Immunglobuline	Offene Pilotprojekte	Perlmutter et al. [74], Allen et al. [1]	Bisher nur an pädiatrischen Populationen untersucht
	Botulinum-Toxin	Offene Pilotprojekte	Awaad [6]	Reduktion des Sensomotorischen Vorgefühls; auch bei vokalen Tics wirksam
	Nikotin	Fallstudien Offene Pilotprojekte	Kwak et al. [51] Dursun et al. [29], Sanberg et al. [89]	Vor allem in Kombination mit Neuroleptika wirksam
GABA _B -Antagonist	Baclofen	Offenes Pilotprojekt	Awaad [6]	Gute Wirksamkeit in dieser Studie
5-HT ₃ -Antagonist	Odansetron	Offenes Pilotprojekt	Toren et al. [106]	Bei einem Teil der Patienten wirksam
Cannabinoide	Cannabis	Fallstudie	Müller-Vahl et al. [66]	
Opiate	Naltrexon	Offenes Pilotprojekt	Müller et al. [62]	Wirksamkeit zweifelhaft
Antiandrogene	Flutamid	Doppelblinde plazebo-kontrollierte Studie	Peterson et al. [79]	Geringe Wirksamkeit, potenziell schwere NW

NW Nebenwirkung

Methylphenidat, etablierte Therapie des ADHD, kann bei schwerem TS die Tic-Störungen verschlechtern

wie etwa Methylphenidat, die die etablierte Therapie des ADHD darstellen, wird bei Patienten mit komorbiden Tic-Störungen kontrovers diskutiert. Es wurde beobachtet, dass Stimulantien in höheren Dosen bei Patienten mit schwerem TS Tics verschlechtern können [19]. In einer Verlaufsbeobachtung hingegen wurde über zwei Jahre hindurch bei Kindern während der Behandlung mit Stimulantien keine signifikante Verschlechterung der Tics festgestellt [37]. Bei der Anwendung von Stimulantien bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Tics ist dennoch Vorsicht geboten [20].

Therapieerfolge wurden auch mit Baclofen, einem selektiven GABA_B-Antagonisten [6], der seine Wirkung präsynaptisch entfaltet, Odansetron, einem selektiven 5-HT₃-Antagonisten [106] und mit Pergolid, einem Dopaminagonisten mit hoher Affinität zu D₂-Autorezeptoren [40, 42, 56], berichtet. Ebenso erwies sich intramuskuläre Injektion von Botulinum-Toxin als wirksam bezüglich Reduktion der motorischen Tics [6, 51] und der Koprolalie [90, 109] sowie des sensomotorischen Vorgefühls [51]. Offene Pilotprojekte zeigten, dass **transdermale Applikation von Nikotin** mittels Pflaster vor allem in Kombination mit einer neuroleptischen Therapie eine prolongier-

► transdermale Applikation von Nikotin

Chirurgische Therapiemaßnahmen sind beim TS allenfalls als Ultima Ratio indiziert

► Multidisziplinäre Therapiestrategien

te Suppression der Tics zu bewirken scheint [29, 89]. Auch ein Fallbericht über erfolgreiche Behandlung eines TS-Patienten mit Koprołalie mit δ-9-Tetrahydrocannabinol, der Hauptwirkkomponente von Marihuana, liegt vor [66]. Kontrollierte Studien sind notwendig, um den Stellenwert dieser alternativen Behandlungsverfahren mit anscheinend geringeren Nebenwirkungen zu bestimmen.

Chirurgische Therapiemaßnahmen sind beim TS allenfalls als Ultima Ratio indiziert und haben experimentellen Charakter. Ein eindrucksvoller Fallbericht beschreibt deutliche Besserung der motorischen und vokalen Tics nach bzw. während stereotaktischer Hochfrequenzstimulation in den medianen und rostralen intralaminären Thalamuskernen und im ventralen oralen Thalamuskern [111].

In der Behandlung des TS sollten ► **multidisziplinäre Therapiestrategien** zur Anwendung kommen, um den emotionalen, sozialen und pädagogischen Anforderungen dieses Krankheitsbildes gerecht zu werden. Patienten, die nur unter milden vokalen oder motorischen Tics leiden, benötigen meist keine Pharmakotherapie. Hier ist es meist ausreichend, dem Patienten die Diagnose und den benignen Charakter seiner Erkrankung zu eröffnen. In manchen Fällen hat sich auch Verhaltenstherapie als wirksam erwiesen [118]. Hingegen stellt die adäquate Behandlung eines ausgeprägten TS mit assoziierten Störungen wie OCD und ADHD oft eine therapeutische Herausforderung dar. Etablierte und in Evaluierung begriffene Therapieansätze sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

Literatur

1. Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE (1995) Case study: a new infection triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34(3): 307–11
2. Allen RP, Singer HS, Brown JE, Salam-MM (1992) Sleep disorders in Tourette Syndrome: a primary or unrelated problem. *Pediatr Neurol* 8(4): 275–80
3. American Psychiatric Association, DSM-IV, Frances A, First MB, Pincus HA (1995) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. APA, Washington, DC
4. Anderson GM, Leckman JF, Cohen DJ (1999) Neurochemical and neuropeptides. In: Leckman JF et Cohen DJ (eds) Tourette's syndrome. Tics, Obsessions, Compulsions. John Wiley, New York, pp 261–281
5. Apter A, Pauls DL, Bleich A, Zohar AH, Kron S; Ratzoni G, Dycian A, Kotler M, Weizman A, Gadot N, Cohen DJ (1993) An epidemiologic study of Gilles de la Tourette's syndrome in Israel. *Arch Gen Psych* 50(9): 734–8
6. Awaad Y (1999) Tics in Tourette syndrome: new treatment options. *J Child Neurol* 14: 316–319.
7. Aylward EH, Reiss AL, Reader MJ, Singer HS, Brown JE, Denckla MB (1996) Basal ganglia volumes in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol* 11: 112–15
8. Barr CL, Sandor P (1998) Current Status of Genetic studies of Gilles de la Tourette syndrome. *Can J Psychiatry* 43: 351–57
9. Baumgardner TL, Singer HS, Denckla MB, Rubin MA, Abrams MT, Colli-MJ, Reiss AL (1996) Corpus callosum morphology in children with Tourette syndrome and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurology* 47(2): 477–82
10. Bharucha KJ, Sethi KD (1995) Tardive tourettism after exposure to neuroleptic therapy. *Mov Disord* 10(6): 791–93
11. Braun AR, Stoetter B, Randolph CR et al. (1993) The functional neuroanatomy of Tourette's syndrome: An FDG-PET study. I. Regional changes in cerebral glucose metabolism differentiating patients and controls. *Neuropsychopharmacology* 9(4): 277–391
12. Brett PM, Curtis D, Robertson MM, Gurling HMD (1995) The genetic susceptibility to Gilles de la Tourette Syndrome in a large multiple affected British kindred: linkage analysis excludes a role for the genes coding for dopamine D1, D2, D3, D4, D5 Receptors, dopamine beta hydroxylase tyrosine hydroxylase and tyrosin hydroxylase. *Biol Psychiatry* 37: 533–40
13. Brett PM, Curtis D, Robertson MM, Gurling H (1995) Exclusion of the 5-HT1A serotonin neuro-receptor and tryptophan oxygenase genes in a large British kindred multiply affected with Tourette's syndrome, chronic motor tics and obsessive-compulsive behavior. *Am J Psychiatry* 152: 3 437–40
14. Bruun RD, Budman CL (1996) Risperidone as a treatment for Tourette's syndrome. *J Clin Psychiatry* 57: 29–31
15. Burd L, Kerbeshian J, Wikenheiser M, Fisher W (1986) Prevalence of Gilles de la Tourette's syndrome in North Dakota adults. *Am J Psychiatry* 143(6): 787–88
16. Caine ED, McBride MC, Chiverton P, Bamford KA, Rediess S, Shiao J (1988) Tourette's syndrome in Monroe County school children. *Neurology* 38 (3): 472–5
17. Caprini G, Melotti V (1961) Un grave sindrome ticosa guarita con haloperidol. *Riv Sper Feniatr Med Leg* 85: 191–96
18. Carpenter LL, Leckman JF, Scahill L, McDougle CJ (1990) Pharmacological and other somatic approaches to treatment. In: Leckman JF, Cohen DJ (eds) Tourette's syndrome. Tics, Obsessions, Compulsions. John Wiley, New York, pp 370–98
19. Castellanos FX, Gied JN, Elia J et al. (1997) Controlled stimulant treatment of ADHD and comorbid Tourette's syndrome: effects of stimulant and doxe. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36: 589–96
20. Castellanos FX (1999) Stimulants and tic-disorders. From dogma to data. *Arch Gen Psychiatry* 56, 337–338
21. Coffey B, Frazier J, Chen S (1992) Comorbidity, Tourette syndrome, and anxiety disorders. *Adv Neurol* 58: 95
22. Comings DE, Comings BG (1985) Tourette syndrome clinical and psychological aspects of 250 cases. *Am J Hum Genet* 37: 435–50
23. Comings DE, Comings BG (1987) A controlled study of Tourette syndrome. I. Attention deficit disorder, learning disorders, and school problems. *Am J Hum Genet* 41: 701
24. Comings BG, Comings DE (1987) A controlled study of Tourette syndrome. V. Depression and mania. *Am J Hum Genet* 41(5): 804–21
25. Comings BG, Comings DE (1987) A controlled study of Tourette syndrome. III. Phobias and panic attacks. *Am J Hum Genet* 41(5): 761–81
26. Comings DE, Comings BG (1988) Tourette's syndrome and attention deficit disorder. In: Cohen DJ, Bruun RD, Leckman JF (eds) Tourette's syndrome and Tic disorders. John Wiley, New York, pp 223–36
27. Comings DE, Himes AJ, Comings BG (1990) An epidemiological study of Tourette syndrome in a single school district. *J Clin Psychiatry* 51: 463–69
28. Comings DE, Gade Andavolu R, Gonzalez N, Blake H, Wu S, MacMurray JP (1999) Additive effect of three noradrenergic genes (ADRA2A, ADRA2B, DBH) on attention-deficit hyperactivity disorder and learning disabilities in Tourette syndrome subjects. *Clin Genetics* 55: 160–172
29. Dursun SM, Reveley MA (1997) Differential effects of transdermal nicotine on microstructured analyses of tics in Tourette's syndrome: an open study. *Psychol Med* 27: 483–87
30. Eapen V, Pauls DL, Robertson MM (1993) Evidence for autosomal dominant transmission in Tourette's syndrome – United Kingdom Cohort Study. *Br J Psychiatry* 162: 593–596

31. Eggers C, Rothenberger A, Berghaus U (1988) Clinical and neurobiological findings in children suffering from tic disease following treatment with tiapride. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 237:223–9
32. Eidelberg D, Moeller JR, Antonini A, Kazumata K, Dhawan V, Budman C, Feigin A (1997) The metabolic anatomy of Tourette's syndrome. *Neurology* 48: 927–933
33. Escobedo F, Fernandez-Guardiola A, Solis G (1973) Chronic stimulation of the cingulum in humans with behavioural disorders, In: Lahtinen LV, Livingstone KE (eds) *Surgical Approaches in Psychiatry*. MTP, Lancaster (UK), pp 65–68
34. Erenberg G, Cruse RP, Rothner AD (1985) Gilles de la Tourette's syndrome: effects of stimulant drugs. *Neurology* 35: 1346–48
35. Ferenczi S (1921) Psychoanalytical observation on tic. *Int J Psychoanal* 2: 1–30
36. Freeman RD, Fast DK, Burd L, Kerbeshian J, Robertson MM, Sandor P (2000) An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3500 individuals in 22 countries. *Develop Med Child Neurol* 42: 436–447
37. Gadow KD, Sverd J, Sprafkin J, Nolan E, Grossman S (1999) Long-term methylphenidate therapy in children with comorbid attention-deficit hyperactivity disorder and chronic multiple tic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56: 330–336
38. Gelernter J, Kennedy JL, Grandy DK, Zhou QY, Civelli O, Pauls DL, Pakstis A, Kurlan R, Sunahara RK, Niznik HB, O'Dowd B, Seeman P, Kidd KK (1993) Exclusion of close linkage of Tourette syndrome to D₁ Dopamine Receptor. *Am J Psychiatry* 150(3): 449–53.
39. Gelernter J, Vandenbergh D, Kruger SD, Pauls DL, Kurlan R, Pakstis AJ, Kidd KK, Uhl G (1995) The dopamine transporter protein gene (SLC6A3): primary linkage mapping and linkage studies in Tourette syndrome. *Genomics* 30: 459–63
40. Gilbert DL, Sethuraman G, Sine L, Peters, Salle FR (2000) Tourette's syndrome improvement with pergolide in a randomized, double-blind, crossover trial. *Neurology* 54: 1310–1315
41. Gilles de la Tourette G (1885) Untersuchung über eine Nervenstörung, die durch Auffälligkeiten der motorischen Koordination gekennzeichnet und von Echolalie und Koprolalie begleitet ist, In: Rothenberger A (Hrsg) *Wenn Kinder Tics entwickeln*. Gustav Fischer (1991) pp 175–200
42. Grisemer DA (1997) Pergolide in the management of Tourette's syndrome. *J Child Neurol* 12(6): 402–03
43. Hagan RA, Kugler J (1988) School problems associated with Tourette's syndrome. In: Cohen DJ, Bruun RD, Leckman JF (eds) *Tourette's syndrome and tic disorders*. John Wiley, New York, pp 223–36
44. Hanna PA, Janjua FN, Contant CF, Jankovic J (1999) Bilineal transmission in Tourette Syndrome. *Neurology* 53(4): 813–818
45. Heinz A, Knable MB, Wolf SS, Jones DW, Gorey JG, Hyde TM, Weinberger DR (1998) Tourette's Syndrome: [¹²³I]-β-CIT SPECT correlates of vocal tic severity. *Neurology* 51:1069–1074
46. Jankovic J (1997) Phenomenology and classification of tics. *Adv Neurol* 15: 267–275
47. Kidd KK, Pauls DL (1982) Genetic hypotheses for Tourette syndrome. In: Friedhoff AJ, Chase TN (eds) *Adv Neurol* (New York, Raven Press) 35: 243–50
48. King RA, Leckman JF, Scallion L, Cohen DJ (1999) Obsessive-Compulsive Disorder, Anxiety and Depression. In: Leckman JF, Cohen DJ (eds) *Tourette's Syndrome. Tics Obsessions Compulsions*. John Wiley, New York, pp 43–62
49. Kurlan R, Behr J, Medved L, Shoulson I, Pauls D, Kidd KK (1987) Severity of Tourette's syndrome in one large kindred. Implication for determination of disease prevalence rate. *Arch Neurol* 44(3): 268–9
50. Kurlan R (1998) Tourette's syndrome and PANDAS: will the relation bear out? *Neurology* 50(6): 1530–34
51. Kwak CH, Hanna PA, Jankovic J (2000) Botulinum toxin in the treatment of tics. *Arch Neurol* 57: 1190–1193
52. Lal S, Alansari E (1986) Tourette-like syndrome following low dose short-term neuroleptic treatment. *Can J Neurol Sci* 13: 125–128
53. Lampreave JL, Molina V, Mardomingo MJ et al. (1998) Technetium-99m-HMPAO in Tourette's syndrome on neuroleptic therapy and after withdrawal. *J Nucl Med* 39: 624–28
54. Leckman JF, Hardin MT, Riddle MA, Stevenson J, Ort S, Cohen DJ (1991) Clonidine treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 48 (4): 324–28
55. Leckman JF, Ort S, Cohen DJ, Caruso KA, Anderson GM, Riddle MA (1986) Rebound phenomena in Tourette's syndrome after abrupt withdrawal of clonidine: Behavioral, cardiovascular, and neurochemical effects. *Arch Gen Psychiatry* 43: 1168–76
56. Lipinsky JF, Sallee FR, Jackson Ch, Sethuraman G (1997) Dopamine agonist treatment of Tourette disorder in children: Results of an open-label trial of pergolide. *Mov Disord* 12 (3): 402–407
57. Malison RT, McDougle CJ, van Dyck CH et al. (1995) [¹²³I]-β-CIT SPECT Imaging of Striatal Dopamine Transporter Binding in Tourette's Disorder. *Am J Psychiatry* 152 (9) 1359–1361
58. Moll GH, Rothenberger A (1999) Nachbarschaft von Tic und Zwang. *Nervenarzt* 70: 1–10
59. Mondrup K, Dupont E, Braendgaard H (1985) Progabide in the treatment of hyperkinetic extrapyramidal movement disorders. *Acta Neurol Scand* 72(3): 341–43
60. Moriarty J, Varma AR, Stevens, Fish M, Trimble MR, Robertson MM (1997) A volumetric MRI study of Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology* 49(2): 410–15
61. Müller N, Putz A, Klages U, Hofschuster E, Straube A, Ackenheil M (1994) Blunted growth hormone response to clonidine in Gilles de la Tourette syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 19(4): 335–41
62. Müller N, Putz A, Straube A (1994) The opiate system in Gilles de la Tourette syndrome: diverse effects of naltrexone treatment. *Eur Psychiatry* 9: 39–44
63. Müller N, Vorderholzer U, Kurtz G, Straube A (1994) Tourette's syndrome associated with restless legs syndrome and akathisia in a family. *Acta Neurol Scand* 89: 429–32
64. Müller N, Riedel M, Erfurt A, Möller HJ (1997) Immunglobulinotherapy bei Gilles de la Tourette syndrom. *Nervenarzt* 68: 914–916
65. Müller N, Riedel M, Straube A, Gunther W, Wilske B (2000) Increased anti-streptococcal antibodies in patients with Tourette's syndrome. *Psychiatry Res* 94(1): 43–49
66. Müller-Vahl KR, Schneider U, Kolbe H, Emrich HM (1999) Treatment of Tourette's syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol. *Am J Psychiatry* 156(3): 495
67. Müller-Vahl KR, Berding G, Kolbe H, Meyer GJ, Hundeshagen H, Dengler R, Knapp WH, Emrich HM (2000) Dopamine D₂-receptor imaging in Gilles de la Tourette syndrome. *Acta Neurol Scand* 101: 165–171
68. Murphy TK, Goodman WK, Fudge MW et al. (1997) B Lymphocyte antigen D8/17: a peripheral marker for childhood onset obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome? *Am J Psychiatry* 154(3): 402–07
69. Nee LE, Caine ED, Polinsky RJ, Eldridge R, Ebert MH (1980) Gilles de la Tourette Syndrome: clinical and family study of 50 cases. *Ann Neurol* 7: 41–49
70. Pauls DL, Cohen DJ, Heimbach R, Detlor J, Kidd KK (1981) Familial pattern and transmission of Gilles de la Tourette syndrome and multiple tics. *Arch Gen Psychiatry* 38: 1091–1093
71. Pauls DL, Towbin KE, Leckman JF et al. (1986) Gilles de la Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. Evidence supporting a genetic relationship. *Arch Gen Psychiatry* 43: 1180–82
72. Pauls DL, Leckman JF, Cohen DJ (1994) Evidence against a relationship between Tourette's syndrome and anxiety, depression, panic and phobic disorders. *Br J Psychiatry* 164: 215–21
73. Pauls DL, Alsobrook JP, II, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF (1995) A family study of obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 152: 76–84
74. Perlmuter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, Swedo SE (1999) Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 354 (9185): 1153–58
75. Peterson B, Riddle MA, Cohen DJ, Katz LD, Smith JC, Hardin MT, Leckman JF (1993) Reduced basal ganglia volumes in Tourette's syndrome using three-dimensional reconstruction techniques from magnetic resonance images. *Neurology* 43(5): 941–49
76. Peterson BS, Leckman JF, Duncan JS, Wetzels R, Riddle MA, Hardin MT, Cohen DJ (1994) Corpus callosum morphology from magnetic resonance images in Tourette's syndrome. *Psychiatry Res* 55(2): 85–99
77. Peterson BS, Bronen RA, Duncan CC (1996) Three cases of symptom change in Tourette's Syndrome and obsessive-compulsive disorder associated with pediatric cerebral malignancies. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 61:497–505
78. Peterson BS, Zhang H, Anderson GM, Leckman JF (1998) A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of an antiandrogen in the treatment of Tourette's Syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 18: 324–331
79. Peterson BS, Skudlarski P, Anderson AW et al. (1998) A functional magnetic resonance imaging study of tic suppression in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 54: 326–333
80. Price RA, Kidd KK, Cohen DJ et al. (1985) A twin study of Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 42: 815–20
81. Rang HP, Dale MM, Ritter JM (1995) Chemical Transmission and drug action in the central nervous system. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM (eds) *Pharmacology* 3rd edn. Churchill Livingstone, Edinburgh

82. Riedel M, Straube A, Schwarz MJ, Wilske B, Müller N (1998) Lyme disease presenting as Tourette's Syndrome. *Lancet* 351: 418–19
83. Robertson MM (1989) The Gilles de la Tourette Syndrome: the current status. *Br J Psychiatry* 154: 147–169
84. Robertson MM, Schnieder V, Lees AJ (1990) Management of Gilles de la Tourette syndrome using sulpiride. *Clin Neuropharmacol* 13: 229–35
85. Robertson MM (1992) Self injurious behaviour in Tourette's Syndrome. *Adv Neurol* 58: 105
86. Ross MS, Moldofsky H (1978) A comparison of pimozide and haloperidol in the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 135: 585–7
87. Rothenberger A (1991) Wenn Kinder Tics entwickeln. Gustav Fischer, Stuttgart New York, pp 39–43
88. Salle FR, Nesbitt L, Jackson C, Sine L, Sethuraman G (1997) Relative efficacy of haloperidol and pimozide in children and adolescents with Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 154(8): 1057–62
89. Sanberg PR, Silver AA, Shytie RD, Philipp MK, Cahill DW, Fogelson HM, McConville BJ (1997) Nicotine for the treatment of Tourette's syndrome. *Pharmacol Ther* 74(1): 21–25
90. Scott BL, Jankovic J, Donovan DT (1996) Botulinum toxin injection into vocal cord in the treatment of malignant coprolalia associated with Tourette's syndrome. *Mov Disord* 11(4): 431–33
91. Seuchter SA, Hebebrand J, Klug B et al. (2000) Complex Segregation analysis of families ascertained through Gilles de la Tourette Syndrome. *Genet Epidemiol* 18: 33–47
92. Shapiro A, Shapiro E, Young J (1982) Psychology, psychopathology, and neuropsychology. In: Shapiro A, Shapiro E, Young J et al. (eds) *Gilles de la Tourette Syndrome*. Raven Press, New York, p 169
93. Shapiro E, Shapiro AK, Fulop G, Hubbard M, Mandelli-J, Nordlie J, Phillips RA (1989) Controlled study of haloperidol, pimozide and placebo for the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 46(8): 722–30
94. Shulman LM, Singer C, Weiner WJ (1995) Risperidone in Gilles de la Tourette syndrome. *Neurology* 44: 1419
95. Singer HS, Hahn IH, Moran TH (1991) Abnormal Dopamine Uptake Sites in Postmortem Striatum from Patients with Tourette's Syndrome. *Ann Neurol* 30: 558–562
96. Singer HS, Walkup JT (1991) Tourette Syndrome and other tic disorders, diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Medicine* 70: 15–32
97. Singer HS (1997) Neurobiology of Tourette syndrome. *Neurol Clin North Am* 15 (2): 357–78
98. Singer HS, Giuliano JD, Hansen BH, Hallett JJ, Laurino JP, Benson M, Kiessling LS (1998) Antibodies against human putamen in children with Tourette syndrome. *Neurology* 50(6): 1618–24
99. Singer HS, Giuliano JD, Hansen BH et al. (1999) Antibodies against a neuron-like (HTB-10 neuroblastoma) cell in children with Tourette syndrome. *Biol Psychiatry* 46(6): 775–780
100. Spencer T, Biedermann J, Harding M, Hallett JJ, Laurino JP, Benson M, Kiessling LS (1995) The relationship between tic disorders and Tourette's syndrome revisited. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34: 1133
101. Stamenkovic M, Aschauer HN, Kasper S (1994) Risperidone for Tourette's syndrome. *Lancet* 344: 1577–1578
102. Stamenkovic M, Schindler SD, Aschauer HN, De Zwaan M, Willinger U, Resinger E, Kasper S (2000) Effective open-label treatment of Tourette's disorder with olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol* 15: 23–28
103. Stamenkovic M, Schindler SD, Asenbaum S et al. (2001) No change in striatal dopamine reuptake site density in psychotropic drug naïve and in currently treated Tourette's disorder patients: a [¹²³I]- β -CIT SPECT-study. *Eur Neuropsychobiol* 11: 69–74
104. Stern E, Silbersweig DA, Chee KY et al. (2000) A functional neuroanatomy of tics in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 57: 741–48
105. The Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics (1999) A complete genome screen in sib pairs affected by Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Gen* 65: 1428–1436
106. Toren P, Laor N, Cohen DJ, Wolmer L, Weizman A (1999) Odansetron treatment in Patients with Tourette's syndrome. *Int Clin Psychopharm* 14 (6): 373–376
107. Turjansky N, Sawle GV, Playford ED, Weeks R, Lammersma AA, Lees AJ, Brooks DJ (1994) PET studies of the presynaptic and postsynaptic dopaminergic system in Tourette's Syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57: 688–692
108. Towbin KE, Peterson BS, Cohen DJ, Leckman JF (1999) Differential Diagnosis. In: Leckman JF, Cohen DJ (eds) *Tourette's Syndrome, Tics Obsessions, Compulsions*. John Wiley, New York, pp 118–139
109. Trimble MR, Whurr R, Brookes G, Roberson MM (1998) Vocal tics in Gilles de la Tourette syndrome treated with botulinum toxin injections. *Mov Disord* 13(3): 617–18
110. Van der Linden C, Bruggeman R, Thee van Woerden CAM (1994) Serotonin-dopamine antagonist and Gilles de la Tourette's syndrome: an open pilot dose-titration study with risperidone. *Mov Disord* 9: 687–88
111. Vandewalle V, Van der Linden C, Groenewegen HJ, Caemaert J (1999) Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette Syndrome by high frequency stimulation of thalamus. *Lancet* 353(27): 724
112. Walkup JT, La Buda MC, Singer HS, Riddle MA, Hurko O (1996) Family study and segregation analysis of Tourette syndrome: evidence for a mixed model of inheritance. *Am J Hum Gen* 42: 815–20
113. Weeks RA, Turjanski N, Brooks DJ (1996) Tourette's syndrome: A disorder of cingulate and orbitofrontal function? *Q J Med* 89: 401–408
114. Wolf SS, Douglas WJ, Knable MB et al. (1996) Tourette syndrome: prediction of phenotypic variation in monozygotic twins by caudate nucleus D2 receptor binding. *Science* 273: 1225–27
115. Wong CK, Lau JT (1992) Psychiatric morbidity in a Chinese primary school in Hong Kong. *Austr N Z J Psychiatr* 26(3): 459–66
116. Wong D, Singer H, Mareco S et al. (1994) Dopamine transporter reuptake sites measured by [¹¹C]WIN 35,428 PET imaging are elevated in Tourette syndrome [Abstr]. *J Nucl Med* 35: 130P
117. Wong DF, Singer HS, Brandt J et al. (1997) D2-like dopamine receptor density in Tourette syndrome measured by PET. *J Nucl Med* 38 (8): 1243–47
118. Woods DW, Mittemperger RG, Lumley VA (1996) Sequential application of major habit-reversals components to treat motor tics in children. *J Appl Behav Anal* 29(4): 483–93
119. World Health Organization (1992) The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization
120. Ziemann U, Paulus W, Rothenberger A (1997) Decreased motor inhibition in Tourette's disorder. Evidence from transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry* 154(9): 1277–84
121. Zimmerman AM, Abrams-MT, Giuliano JD, Denckla MB, Singer-HS (2000) Subcortical volumes in girls with Tourette syndrome: support for a gender effect. *Neurology* 27;54(12): 2224–29
122. Zohar AH, Ratzoni G, Pauls DL et al. (1993) An epidemiological study of obsessive-compulsive disorder and related disorders in Israeli adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr* 31(6): 1057–61
123. Zohar AD, Aptek A, King RA, Pauls DL, Leckman JF, Cohen DJ (1999) Epidemiological studies. In: Leckman JF, Cohen DJ (eds) *Tourette's syndrome. Tics, obsessions, compulsions*. John Wiley, New York, pp 177–92

Fragen zur Zertifizierung

1. Stimulantien haben folgenden Effekt beim TS:

- a) keinen Effekt
- b) verbessern die Tics
- c) können Tics exazerbieren
- d) keine Aussage ist richtig

2. Koprolalie kommt beim TS vor:

- a) bei allen TS Patienten
- b) in 3%
- c) in 30%
- d) in 4-60%

3. Können die Tics willentlich unterdrückt werden?

- a) für gewisse Zeit
- b) tagelang
- c) wochenlang
- d) überhaupt nicht

4. Im welchen Alter müssen die Tics auftreten, so dass man vom TS sprechen kann?

- a) zwischen dem 2.-4. Lebensjahr
- b) im 6.-7. Lebensjahr
- c) während der Pubertät
- d) vor dem 18. Lebensjahr

5. Die zweithäufigste Komorbidität beim TS ist:

- a) Zwangsstörung
- b) Schizophrenie
- c) hyperkinetisches Syndrom
- d) Depression

6. Für die Diagnose des TS sind unter anderem folgende Kriterien notwendig:

- a) motorische Tics
- b) vokale Tics
- c) multiple motorische Tics und zumindest 1 vokaler Tic
- d) Ausstoßen von Obszönitäten (Koprolalie)

7. Die Geschlechtsverteilung des TS ist:

- a) bei weiblichem Geschlecht 4-mal häufiger
- b) bei männlichem Geschlecht 4-mal häufiger
- c) bei beiden Geschlechtern gleich häufig
- d) keine Aussage ist richtig

8. Die Therapie des TS ist:

- a) unsinnig, da keine Therapie hilft
- b) Benzodiazepine
- c) Mood-Stabilizer
- d) Es gibt keine etablierte Pharmakotherapie, aber Neuroleptika werden am häufigsten verwendet

9. Die Tics zeigen beim TS folgenden Verlauf:

- a) kontinuierlich
- b) fluktuierend
- c) saisonal bedingt
- d) keine Aussage ist richtig

10. Die Ätiologie des TS ist:

- a) durch psychische Traumen bedingt
- b) unklar, aber Veränderungen im Neurotransmitterstoffwechsel werden diskutiert
- c) Autoimmunerkrankung
- d) durch Schädel-Hirn-Traumen bedingt

Einsendeschluss: 8. November 2002.
Die Antworten folgen im Heft 11/2002.

Antworten aus Heft 7/2002:
1d, 2c, 3a, 4c, 5e, 6b, 7a, 8b, 9d, 10b

The screenshot shows the homepage of cme.springer.de. At the top, there is a blue header bar with the Springer logo on the left and the text "CME Zertifizierte Fortbildung für Ärzte" in the center. Below the header, there is a navigation menu with links for "Home", "Über CME", "Verfahren", "Springer.de", "FAQ", "Kontakt", and "Anmelden".

cme.springer.de – das Zertifizierungsportal

Zertifizierte Fortbildung der Springer-Facharztzeitschriften mit neuer Funktionalität

Grundlage bleiben die Fortbildungsbeiträge Ihrer Facharztzeitschrift, die wie gewohnt an dieser Stelle im Heft publiziert werden. Zusätzlich können die Arbeiten nun aber auch direkt online unter cme.springer.de abgerufen werden.

Mit der nun vorliegenden Ausgabe finden Sie ausschließlich dort die jeweils aktuellen Antwortformulare zu den Multiple-Choice-Fragen. Der ursprüngliche Faxantwortbogen wird also durch ein einfaches Online-Formular ersetzt. Jetzt lautet die Devise schlicht:

"Lesen – Klicken – Abschicken!"

Ihre Vorteile auf einen Blick:

- Beiträge und Fragen sowie Informationen rund um CME
- Einfache Benutzerführung – auch für Internet-Neulinge
- Teilnahmebestätigungen können online abgerufen werden
- Personalisiertes Archiv Ihrer Ergebnisse
- Hohe Sicherheit durch verschlüsselte Datenübertragung (SSL)

Zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung.