Aus dem Med. Zentrum für Nervenheilkunde
der Philipps-Universität Marburg

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. J.-C. Krieg
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie
Direktor: Prof. Dr. Dr. H. Remschmidt
Doktorvater: Prof. Dr. J. Hebebrand

Familienuntersuchung zum Gilles de la Tourette-Syndrom

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt

von
Birgit Klug, geb. Nowak
aus Rosendahl-Darfeld
Marburg 2003

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden publiziert in :

Hebebrand, J., Nöthen, M.M., Klug, B., Wettke-Schäfer, R., Camps, A., Lisch, S. Hemmer, S., von Gontard, A., Poustka, F., Lehmkuhl, G.et al. (1995): No association between length of th $(CAG)_n$ repeat of the Huntington´s disease gene and Tourette´s syndrome. Biol Psychiat, 37 (3), 209-211.

Seuchter, S.A., Hebebrand, J., Klug, B., Fimmers, R., Knapp, M. Remschmidt, H, Baur, M.P. and other members of the German TS Consortium (1996): Segregation analysis of Gilles de la Tourette´s Disorder families. Am J Hum Genet, 59 Suppl (4), 1079.

Hebebrand, J., Klug, B., Seuchter, S.A., Wettke-Schäfer, R., Deget, F., Camps, A., Lisch, S., Hebebrand, K., von Gontard, A., Lehmkuhl, G., Poustka, F., Schmidt, M., Baur, M.P., Remschmidt, H. (1997): Rates of tic disorders and obsessive compulsive symptomatology in families of children and adolescents with Gilles de la Tourette Syndrome. J Psychiatr Res, 31 (5), 519-530.

Hebebrand, J., Nöthen, M.M., Ziegler, A., Klug, B., Neidt, H., Eggermann, K., Lehmkuhl, G., Poustka, F., Schmidt, M.H., Propping, P., Remschmidt, H. (1997): Nonreplication of Linkage Disequilibrium between the Dopamine D_4 receptor locus and Tourette Syndrome. Am J Hum Genet, 61 (1), 238-239.

Hebebrand, J., Klug, B., Remschmidt, H. (1998): Genetik des Tourette-Syndroms. Medgen, 10:406-408.

Klug, B., Hebebrand, J., Remschmidt, H. (1999): Therapie des Gilles-de-la-Tourette-Syndroms. Kinderärztliche Praxis, Nr. 7: 466-482.

Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics (1999): A complete genome screen in sib-pairs affected with the Gilles de la Tourette syndrome. Am J Hum Genet, 65: 1428 – 1436.

Seuchter, S.A., Hebebrand, J., Klug, B., Knapp, M., Lehmkuhl, G.,Poustka, F., Schmidt, M., Remschmidt, H und Baur, M.P. (2000): Complex Segregation Analysis of Families ascertained through Gilles de la Tourette Syndrome. Genetic Epidemiology, 18:33-47.

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg am 20. März 2003

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Bernhard Maisch

Referent: Prof. Dr. Johannes Hebebrand

Correferentin: Prof. Dr. Manuela Koch

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG 1

2. DARSTELLUNG DES AKTUELLEN FORSCHUNGSSTANDES ZUM TOURETTE-SYNDROM 5

2.1 Definition und Klassifikation 5
2.1.1 Die Klassifikationssysteme DSM III-R, MAS, ICD-10, DSM IV 5
2.1.2 Gegenüberstellung der Klassifikationssysteme 7
2.1.3 Subklassifikation von Ticstörungen 7
2.2 Epidemiologie des Tourette-Syndroms 9
2.3 Klinisches Bild 13
2.4 Psychopathologie und assoziierte Störungen 18
2.4.1 Hyperaktivitäts- und/oder Aufmerksamkeitsstörung 19
2.4.2 Soziale Verhaltensauffälligkeiten 20
2.4.3 Lern- und Teilleistungsstörungen 20
2.4.4 Schlafstörungen 21
2.4.5 Zwangsphänomene/Zwangsstörungen 21
2.4.6 Angststörungen 22
2.4.7 Affektive Störungen 22
2.5 Diagnose und Differentialdiagnose 23
2.6 Therapie 25
2.7 Prognose 27
2.8 Vorstellungen zur Pathogenese 29
2.8.1 Rückblick: Psychoanalytische und lerntheoretische Konzepte 29
2.8.2 Neurochemische Befunde 30
2.8.3 Neurophysiologische und -psychologische Befunde 30
2.8.4 Neuroanatomische Befunde 31
2.8.5. Genetische Befunde 32
2.8.5.1 Definition des Phänotyps 35
2.8.5.2 Zwillingsuntersuchungen 36
2.8.5.3 Familienuntersuchungen 37
2.8.5.5 Genetische Modellvorstellungen 38
2.8.5.5 Molekulargenetische Befunde 39
2.8.6 Epigenetische und umweltbedingte Faktoren 39

3. FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN DIESER ARBEIT 41

4. METHODIK UND DURCHFÜHRUNG DER FAMILIENUNTERSUCHUNG 43
4.1 Stichprobe 43
4.1.1 Identifikation der Patienten 43
4.1.2 Klassifikation 43
4.1.3 Retrospektives Kollektiv 43
4.1.4 Prospektives Kollektiv 44
4.1.5 Kontaktaufnahme 46
4.1.6 Das Nichtteilnehmer- und Verweigererkollektiv 46
4.2. Durchführung der Datenerhebung 48
4.2.1 Untersuchungsinstrumente 48
4.2.2 Ablauf der Untersuchung 48
4.2.3 Ausführung der Interviews und der Blutentnahmen 49
4.2.4 Probleme bei der Durchführung 50
4.2.4.1. Diagnostische Schwierigkeiten 50
4.2.4.2 Schwierigkeiten bei der Erfassung größerer Familien 51
4.2.5 Konsensuskonferenzen 52

5. METHODIK UND ERHEBUNG DER KONTROLLFAMILIEN 53
5.1 Stichprobe: Auswahl und Beschreibung 53
5.2 Durchführung der Datenerhebung 53
5.2.1 Untersuchungsinstrumente 53
5.2.2 Klassifikation 54
5.2.3 Ablauf der Untersuchung 54

6. ERGEBNISSE 55
6.1 Beschreibung und Vergleich des Teilnehmer- und Verweigererkollektivs 55
6.2 Klinische Symptomatik der Indexpatienten der Familienuntersuchung 56
6.2.1 Ticstörungen 56
6.2.1.1 Diagnostische Einordnung der Ticstörungen 56
6.2.1.2 Manifestation der Ticsymptomatik 58
6.2.1.3 Klinisches Erscheinungsbild der Ticsymptomatik 59
6.2.1.4 Schweregrad der Ticsymptomatik 63
6.2.1.5 Dauer der Tic-Erkrankung 64
6.2.2 Assoziierte Störungen 65
6.2.2.1 Darstellung von Verlaufstypen 69
6.3 Deskriptive Familienanalyse 73
6.3.1 Familiäre Belastung an Ticstörungen 73
6.3.1.1 Indexpatienten mit Tourette-Syndrom 73
6.3.1.2 Indexpatienten mit Chronischer Ticstörung 78
6.3.1.3 Darstellung von Familien mit multipler Belastung an Ticstörungen 80
6.3.1.4 Vergleich der Indexpatienten mit und ohne familiäre Belastung an Ticstörungen 89
6.3.1.5 Intrafamiliärer Vergleich der Phänomenologie von Ticstörungen 94
6.3.2 Familiäre Belastung an Zwangsstörungen und subklinischen Zwangsphänomenen 99
6.3.2.1 Phänomenologie subklinischer Zwangsphänomene 102
6.3.3 Komorbidität von Tic- und Zwangsstörungen beziehungsweise subklinischen Zwangsphänomenen 105
6.3.4 Zusammenhang zwischen klinischem Status des Indexpatienten und der familiären Erkrankungsrate 106
6.4 Beschreibung der Kontrollfamilien 108
6.4.1 Klinische Störungen bei Patienten der Kontrollgruppe 108
6.4.2 Belastung an Ticstörungen bei Patienten der Kontrollgruppe 112
6.4.3 Familiäre Belastung an Ticstörungen im Kontrollkollektiv 112
6.4.4 Familiäre Belastung an Zwangsstörungen und subklinischen Zwangsphänomenen in Kontrollfamilien 115
6.4.5 Komorbidität von Tic- und Zwangsstörungen beziehungsweise subklinischen Zwangsphänomenen 120

7. DISKUSSION 121
7.1 Kritische Gegenüberstellung des Studiendesigns der vorliegenden und früheren Familienuntersuchungen zum Tourette-Syndrom 121
7.1.1 Rekrutierungsstatus 121
7.1.2 Alter der Probanden 122
7.1.3 Manifestationsalter, Erkrankungsdauer und Schweregrad der Ticstörung 123
7.1.4 Assoziierte Störungen 126
7.1.5 Ausfallquote 128
7.1.6 Methodik 128
7.1.7 Diagnostische Kriterien 130
7.1.8 Definition des Phänotyps 131
7.1.9 Kontrollgruppe 133
7.2 Diskussion zu Ticstörungen 133
7.2.1 Familien von Indexpatienten mit Tourette-Syndrom 134
7.2.1.1 Häufigkeit mehrfach belasteter Familien 134
7.2.1.2 Familiäre Raten für eine genetisch relevante Ticstörung 134
7.2.1.3 Familiäre Bilinealität von Ticstörungen 139
7.2.2 Familien von Indexpatienten mit Chronischer Ticstörung 139
7.2.3 Abschließende Beurteilung der familiären Befunde zu Ticstörungen 140

7.3 Diskussion zu Zwangsphänomenen 142
7.3.1 Familiäre Belastung an Zwangsstörungen 144
7.3.2 Familiäre Belastung an subklinischen Zwangsphänomenen 144
7.3.3 Familiäre Belastung an Zwangsstörungen und subklinischen Zwangsphänomenen 144
7.3.4 Geschlechtsverhältnis von Zwangssymptomen 145
7.3.5 Assoziation von Ticstörungen und Zwangsphänomenen 145
7.3.6 Familiäre Erkrankungsraten in Abhängigkeit von der Komorbidität des Indexpatienten 148
7.3.7 Abschließende Beurteilung der familiären Befunde zu Zwangsphänomenen 148

8. ZUSAMMENFASSUNG 150

9. LITERATURVERZEICHNIS 153

10. ANHANG 170
Akademische Lehrer 170
Danksagung 171

Meinen Eltern gewidmet

1. Einleitung

.....und da geschah es, dass der Mann vor mir mit ungleichen Beinen die Stufen des Gangsteigs hinunterhüpfte in der Art etwa, wie Kinder manchmal während des Gehens aufhüpfen oder springen, wenn sie sich freuen. Auf den jenseitigen Gehsteig kam er einfach mit einem langen Schritt hinauf. Aber kaum war er oben, zog er das Bein ein wenig an und hüpfte auf dem anderen einmal hoch und gleich darauf wieder und wieder.....

"Die Aufzeichnungen des Malte Laurids Brigge"
(Rainer Maria Rilke, 1910)

Bis heute unzureichend bekannt finden sich Beschreibungen über das Gilles de la Tourette-Syndrom in fast allen geschichtlichen Epochen. Bereits der griechische Gelehrte, Arzt und Hippokrates-Schüler Aretios von Kappadokien beschrieb vor etwa 2000 Jahren Fälle von Zuckungen, Grimassenschneiden, Gebell, plötzlichen Flüchen und unvermittelten blasphemischen Äußerungen, für die er keine befriedigende wissenschaftliche Erklärung fand. Er machte den "Einfluß der Götter" für diese Verhaltensauffälligkeiten verantwortlich.

Auch in den nächsten Jahrhunderten tauchten immer wieder vergleichbare Falldarstellungen auf. So weiß beispielsweise der römische Biograph und Geschichtsschreiber Svetonius über den römischen Imperator und Sonderling Claudius folgendes zu berichten:
"*.....durch das Spiel oder ernsthafte Geschäfte erregt, hatte er einige unangenehme Merkmale aufzuweisen. Es handelte sich dabei um unkontrolliertes Lachen, Speichelfluß im Bereich des Mundes, eine "laufende" Nase, Stammeln und anhaltende nervöse Zuckungen. Diese nahmen unter emotionaler Belastung so stark zu, dass sein Kopf von einer Seite zur anderen flog.*"

Neben solchen und ähnlichen, meist sehr kurzen und wenig aussagekräftigen Erwähnungen liefert die Geschichtsschreibung jedoch kaum Informationen über den Umgang mit Tourette-Kranken in vergangenen Zeiten. Dass die rätselhafte Erkrankung für viele Betroffene nicht nur sehr beeinträchtigend, sondern durch Unwissenheit und Volksaberglaube bedingt, insbesondere zu Zeiten des Mittelalters sogar lebensgefährliche Konsequenzen haben konnte, macht der "Hexenhammer", eine von den dominikanischen Inquisitoren H. Institorius und J. Sprenger verfaßte Schriftensammlung über und gegen das Hexenwesen deutlich.
In dem Kapitel "Über die Art, wie die Dämonen bisweilen durch Hexenkünste die Menschen leibhaftig besitzen" wird u. a. ein Priester beschrieben, der angab, der Teufel habe von seinen

Extremitäten, seinem Nacken, seiner Zunge und seinen Lungen Besitz ergriffen und zwinge ihn dazu, Worte auszusprechen, Laute auszustoßen, beim Gebet plötzlich die Zunge herauszustrecken, oder an Beinen, Armen, Nacken und Rumpf zu zucken. Der Exorzismus galt zur damaligen Zeit als "therapeutische Maßnahme erster Wahl", alternativ blieb oft nur die "reinigende Kraft des Feuers".

Daß die Krankheit in jedem Volk, in jeder Kultur vorkommt und keine Gesellschaftsschichten verschont, zeigt die Zahl historischer Persönlichkeiten, denen Wissenschaftler heute nachträglich eine Tic-Erkrankung attestieren: Ludwig XIV, Napoleon, Molière und Peter der Große gehören hier ebenso dazu wie Wolfgang Amadeus Mozart.
Die erste medizinische Abhandlung über das heute als Gilles de la Tourette-Syndrom (TS) bezeichnete Krankheitsbild wurde erst vor gut 150 Jahren veröffentlicht. Sie stammt von dem französischen Neurologen Jacques Itard, der 1825 eine Patientin adliger Herkunft mit dem mittlerweilen bekannt gewordenen Namen Marquis de Dampierre beschrieb, welche unter einer seltenen Kombination von chronischen motorischen und vokalen Tics litt. Der Orginalbericht soll hier auszugsweise in deutscher Übersetzung (nach Rothenberger, 1992) wiedergegeben werden (ITARD, 1825):

"*Frau von D. ....., derzeit 26 Jahre, war, im Alter von 7 Jahren, betroffen von krampfhaften Kontraktionen der Hand- und Armmuskeln, die sich vor allem in den Augenblicken einstellten, in denen das Kind versuchte zu schreiben und wobei sich sehr abrupt seine Hand von den Buchstaben, die es gerade schreiben wollte, wegzog. Nach diesem Rucken wurden die Bewegungen seiner Hand wieder regulär und waren dem Willen unterworfen, bis daß eine andere plötzliche Zuckung die Arbeit der Hand von neuem unterbrach. Man sah in dem ganzen zuerst nur eine Art Lebhaftigkeit oder Übermut, die, als sie sich mehr und mehr wiederholten, zum Grund für Tadel und Bestrafung wurden, aber bald gewann man die Gewißheit, dass diese Bewegungen unwillkürlich und krampfhaft waren, und man sah daran auch die Muskulatur der Schultern, des Halses und des Gesichtes teilnehmen. Es kam zu Körperverdrehungen und außerordentlichen Grimassen. Die Erkrankung schritt weiter fort, die Spasmen breiteten sich auf die Stimm- und Sprechorgane aus, diese junge Person hörte man bizarre Schreie und Worte ausstoßen, die überhaupt keinen Sinn ergaben, aber alles ohne dass ein Delirium vorgelegen hätte, ohne irgendeine geistig-seelische Störung..... So kann es vorkommen, dass mitten in einer Unterhaltung, die sie besonders lebhaft interessiert, plötzlich, und ohne dass sie sich davor schützen kann, sie das unterbricht, was sie gerade sagt oder wobei sie gerade zuhört und zwar durch bizarre Schreie und durch Worte, die sehr außergewöhnlich sind und die einen beklagenswerten Kontrast mit ihrem Erscheinungsbild und ihren vornehmen Manieren darstellen; die Worte sind meistens grobschlächtig, die Aussagen obszön und, was für sie und die Zuhörer nicht minder lästig ist, die Ausdrucksweisen sind sehr grob, ungeschliffen oder beinhalten wenig vorteilhafte Meinungen über einige der in der Gesellschaft anwesenden Personen.....*"

Der von Itard verfasste Bericht fand lange Zeit kaum Beachtung. 1885 griff Georges Gilles de la Tourette, ein an der "Salpêtrière" in Paris tätiger Neurologe, obigen Fallbericht wieder auf und ergänzte diesen um acht ähnliche Fallbeschreibungen. Durch Vergleich seiner eigenen und den von Itard gemachten Beobachtungen mit denen anderer Autoren, gelang es ihm letztendlich, ein neues Krankheitsbild zu konstituieren, welchem er den Namen "Maladie des tics" gab.
Als charakteristische Symptome dieses Syndroms, das später nach ihm benannt wurde, beschreibt er ein konvulsivisches Zucken, ein unfreiwilliges Imitieren von mehr oder weniger komplexen Lautäußerungen (Echolalie) oder Handlungen (Echopraxie) sowie ein zwanghaftes Ausstoßen von Flüchen oder Obszönitäten (Koprolalie). Viele Beobachtungen und Erkenntnisse, die Gilles de la Tourette detailliert und umfangreich in seiner Orginalarbeit dargelegt hat, haben bis zum heutigen Tage Gültigkeit (GILLES DE LA TOURETTE, 1885).

So fiel dem Neurologen schon damals auf, dass keiner seiner Patienten identische Symptome zeigte, und die meisten Betroffenen zudem ähnlich gelagerte Fälle in ihrem Verwandtenkreis aufwiesen. Der ursächliche Hintergrund der Störung sowie ihre Beziehung zu anderen Ticstörungen von weniger ausgeprägtem Schweregrad sind jedoch bis heute unklar geblieben. Gilles de la Tourette selbst sah die Störung als hereditär an, wobei jedoch angemerkt sei, dass die von Mendel (MENDEL, 1866) postulierten Vererbungsregeln zur damaligen Zeit noch keine Beachtung gefunden hatten. Die allgemein verbreiteten Konzepte der Heredität um 1885 waren noch recht einfach und können nicht mit den heutigen Begriffen verglichen werden. Eine anschauliche Darstellung über die bis in das 19. Jahrhundert hinein vorherrschenden "genetischen Vorstellungen" findet sich in den Werken Johann Gottfried Herders (HERDER, 1989). Aus dem Kapitel " Die genetische Kraft ist die Mutter aller Bildungen auf der Erde, der das Klima feindlich oder freundlich nur zuwirket" sei hierzu folgendes zitiert:

.....Jahrhunderte lang haben Nationen ihre Köpfe geformt, ihre Nasen durchbohrt, ihre Füße gezwungen, ihre Ohren verlängert; die Natur blieb auf ihrem Wege und wenn sie eine Zeitlang folgen, wenn sie den verzerreten Gliedern Säfte zuführen musste, wohin sie nicht wollte; so bald sie konnte, ging sie ins Freie wieder und vollendete ihren vollkommenen Typus. Ganz anders, sobald die Missbildung genetisch war und auf Wegen der Natur wirkte; hier vererbten sich Missbildungen, selbst an einzelnen Gliedern. Sage man nicht, dass Kunst oder die Sonne des Negers Nase geplattet habe.

Eben daher gehet die Negergestalt auch erblich über und kann nur genetisch zurückverändert werden. Setzet den Mohren nach Europa; er bleibt, was er ist: verheiratet ihn aber mit einer Weißen und eine Generation wird verändern, was Jahrhunderte hindurch das bleichende Klima nicht würde getan haben.....

In Kenntnis um Erbfaktoren (Gene) und deren Rolle als Informationsträger u.a. für die Ausbildung bestimmter Erkrankungen hat die genetische Forschung dem Ziel folgend, Krankheitsursachen aufzuklären und durch ein besseres Ursachenverständnis zur Entwicklung spezifischer Therapien zu gelangen, in den letzten zwei Jahrzehnten zunehmend an Bedeutung gewonnen. Auch das Tourette-Syndrom ist seit einiger Zeit zum festen Bestandteil genetischer Forschung geworden. Die Ursache der Erkrankung konnte allerdings bislang nicht entscheidend geklärt werden; bisherige Untersuchungen sprechen zwar für eine familiäre Übertragung und scheinen damit eine genetische Diathese für das Tourette-Syndrom zu bestätigen, vermochten den genauen Erbgang jedoch nicht zu klären und warfen nicht zuletzt Fragen zur phänotypischen Variabilität des postulierten Genotyps auf. Die vorgelegte Arbeit mit dem Titel: "Familienuntersuchungen zum Gilles de la Tourette-Syndrom" soll hierzu einen Beitrag leisten. Anhand von Familienuntersuchungen sollen die familiären Raten an Ticstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit einem Tourette-Syndrom ermittelt werden. Bei letztlich nicht geklärtem Phänotyp erscheint es hierbei notwendig, das klinische Erscheinungsbild, das Manifestationsalter, die Dauer und den Schweregrad der Ticsymptomatik in den Erkrankungsfällen genau zu erfassen und – im Gegensatz zu früheren Arbeiten -, nicht zuletzt zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien, detailliert darzulegen. In den entsprechenden Familien sollen darüberhinaus auch solche psychiatrischen Störungsbilder (z.B. Zwangsstörungen) ermittelt werden, denen ein möglicherweise ätiologischer Zusammenhang zum Tourette-Syndrom zugeschrieben wird. Die in Familien von Kindern und Jugendlichen mit einem Tourette-Syndrom erhobenen familiären Häufigkeiten an Ticstörungen und anderen “relevanten” psychiatrischen Störungen (s.o.) werden anschließend denen in klinischen Kontrollfamilien, d.h. in Familien von Kindern und Jugendlichen mit anderen psychiatrischen Störungsbildern ermittelten, gegenübergestellt. Diese Vorgehensweise erscheint erforderlich, da Studien zur Prävalenz von Ticstörungen sowohl in klinischem Klientel wie in der Allgemeinbevölkerung bislang nur sehr uneinheitliche Ergebnisse erbracht haben.

2. Darstellung des aktuellen Forschungsstandes zum Tourette-Syndrom

2.1 Definition und Klassifikation

Das Tourette-Syndrom ist eine neuropsychiatrische Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch eine Kombination von motorischen und vokalen Tics, welche charakteristischerweise im zeitlichen Verlauf in ihrer Intensität, Lokalisation und Art variieren. Sie tritt überwiegend bei Knaben auf, manifestiert sich typischerweise zwischen dem sechsten und achten Lebensjahr und geht häufig mit anderen psychiatrischen Symptomen wie insbesondere Hyperaktivität und zwanghaften Verhaltensweisen einher.

2.1.1 Die Klassifikationssysteme DSM III-R, MAS, ICD-10, DSM IV

In der Literatur der letzten 10 Jahre finden sich unterschiedliche Instrumente zur Definition und Klassifikation dieses Krankheitsbildes. Die in den verschiedenen Instrumenten aufgeführten Kriterien zur Diagnose eines Tourette-Syndroms weisen dabei zum Teil erhebliche Unterschiede auf (im Text kursiv hervorgehoben).

1. Im Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen **DSM III-R** (APA, 1987) ging man von einem Tourette-Syndrom aus, wenn alle folgenden Kriterien erfüllt waren:

a. Sowohl multiple motorische Tics als auch *mindestens ein vokaler Tic* traten im Verlauf der Krankheit, jedoch nicht unbedingt gleichzeitig, auf.

b. Die Tics treten mehrmals täglich (meistens anfallartig), fast jeden Tag oder intermittierend über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr auf.

c. Der betroffene Körperteil, die Anzahl, die Häufigkeit, die Komplexität und der Schweregrad der Tics ändern sich mit der Zeit.

d. *Beginn vor Vollendung des 21. Lebensjahres.*

e. Die Störung tritt nicht ausschließlich während einer Intoxikation mit psychotropen Substanzen oder einer bekannten Störung im Zentralnervensystem wie Chorea Huntington und postvirale Enzephalitis auf.

2. Das multiaxiale Klassifikationsschema (**MAS**) für psychiatrische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter (REMSCHMIDT und SCHMIDT, 1986) fordert in Anlehnung an die

Internationale Klassifikation psychischer Störungen, neunte Ausgabe (ICD 9) als diagnostische Kriterien für Tics:

"Störungen ohne bekannte organische Genese, bei welchen das hervorstechende Merkmal rasche, unwillkürliche und offensichtlich zwecklose, häufig wiederholte Bewegungen sind, die nicht auf eine neurologische Störung zurückgeführt werden können. Jede Körperregion kann beteiligt sein, jedoch ist das Gesicht am häufigsten betroffen. Es können nur ein Tic oder eine Kombination von Tics bestehen, die gleichzeitig, alternativ oder aufeinanderfolgend ausgeführt werden. Beim Gilles de la Tourette-Syndrom handelt es sich um eine seltene Störung, die bei Personen jeglichen Intelligenzniveaus auftreten kann, bei der Gesichtstics und ticähnliche Schlundgeräusche zunehmend auffallen und *generalisieren und bei der später ganze Worte oder kurze Sätze (oft obzönen Inhalts) stoßweise und unwillkürlich hervorgebracht werden*. Es besteht eine gewisse Überschneidung mit anderen Arten von Tics."

3. Die überarbeitete Auflage der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen **ICD-10** (DILLING, MOMBAUR, SCHMIDT, 1991) definiert das Tourette-Syndrom wie folgt:

Dies ist eine Form der Ticstörung, bei der es gegenwärtig oder in der Vergangenheit multiple motorische Tics und einen oder mehrere vokale Tics gibt oder gegeben hat, nicht notwendigerweise gleichzeitig. *So gut wie immer liegt der Beginn in der Kindheit oder Adoleszenz*. Gewöhnlich gibt es eine Vorgeschichte motorischer Tics, bevor sich vokale Tics entwickeln; die Symptome verschlechtern sich häufig während der Adoleszenz, und *üblicherweise persistiert die Erkrankung bis ins Erwachsenenalter*.
Die vokalen Tics sind oft multipel mit explosiven repetitiven Vokalisationen, Räuspern, Grunzen und Gebrauch von obszönen Wörtern oder Phrasen. Manchmal besteht eine begleitende gestische Echopraxie, die ebenfalls obszöner Natur sein kann (Kopropraxie). Wie die motorischen Tics können die vokalen für kurze Zeiträume willkürlich unterdrückt und durch Streß verstärkt werden. Sie verschwinden während des Schlafs.

4. Im Mai 1994 erschien die neueste Ausgabe des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychiatrischer Störungen **DSM IV** (APA 1994). Die hier aufgeführten Kriterien zur Diagnosestellung eines Tourette-Syndroms verlangen:

a. Sowohl multiple motorische Tics als auch mindestens ein vokaler Tic traten im Verlauf der Krankheit, jedoch nicht unbedingt gleichzeitig, auf.

b. Die Tics treten mehrmals täglich (meistens anfallartig), fast jeden Tag oder intermittierend über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr auf; während dieses Zeitraums gab es *niemals eine Tic-freie Periode von mehr als 3 aufeinanderfolgenden Monaten*.

c. Die Störung führt zu *ausgeprägtem Stress oder signifikanter Beeinträchtigung* auf sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsgebieten.

d. *Beginn vor Vollendung des 18. Lebensjahres.*

e. Die Störung geht nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (z.B. Stimulantien) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors (z.B. Morbus Huntington o. postvirale Enzephalitis) zurück.

2.1.2 Gegenüberstellung der Klassifikationssysteme

Vergleicht man die diagnostischen Kriterien der einzelnen Klassifikationsschemata, so fällt auf, daß das Tourette-Syndrom nach ICD 9 anders definiert wurde als nach ICD 10 bzw. den Forschungskriterien des DSM. So waren nach ICD 9, welches eine eher schwere Verlaufsform eines Tourette-Syndroms beschreibt, komplexe vokale Tics (z.B. eine Echolalie, Palilalie oder eine Koprolalie) eine Voraussetzung für die Diagnosestellung eines Tourette-Syndroms. Auch die ICD-10-Definition legt im Gegensatz zu den DSM-Kriterien nahe, daß es sich oft um eine ausgeprägte vokale Symptomatik handelt. Augenfällig ist ferner, daß beiden ICD-Klassifikationen eine genaue Angabe zum Manifestationsalter sowie zur Dauer der Tic-Symptomatik fehlt. Es bleibt darüber hinaus anzumerken, daß nur die ICD-10-Kriterien Angaben zu Verlauf und Prognose enthalten, welche jedoch, zumindest nach heutigen Erkenntnissen, umstritten sind.

Untersucht man die oben aufgeführten Klassifikationen auf ihre Stringenz, so lässt sich im Verlauf der letzten 10 Jahre eine deutliche Lockerung der diagnostischen Kriterien erkennen. Die neueste Ausgabe des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychiatrischer Störungen DSM IV scheint diesem Trend erstmalig entgegenzuwirken. Die hier aufgeführten Kriterien für die Diagnose eines Tourette-Syndroms unterscheiden sich insofern von denen früherer Klassifikationen, da sie erstmalig nicht nur die Art der Tics, deren Manifestationsalter und die Erkrankungsdauer berücksichtigen, sondern darüber hinaus eine, aus der Störung resultierende, funktionelle Beeinträchtigung zur Bedingung für eine Diagnosestellung machen.

2.1.3 Subklassifikation von Ticstörungen

In den neueren Klassifikationen ist man dazu übergegangen Ticstörungen in Subgruppen zu unterteilen. Bereits SHAPIRO und Mitarbeiter wiesen 1978 daraufhin, dass es mindestens drei Tic-Formen gibt, die unterschieden werden sollten. Dennoch erfolgte insbesondere in den deutschsprachigen Klassifikationen (ICD 9) lange Zeit keine weitere

Differenzierung. Erst seit einigen Jahren werden Ticstörungen in Abhängigkeit von der Bestehensdauer und dem vorhandenen Ticspektrum in verschiedene Klassen eingeteilt. Die gegenwärtige Klassifikation von Ticstörungen erfolgt nach ICD 10 (klinische Kriterien) bzw. nach den Forschungkriterien des DSM IV. Der hier abgehandelten Familienuntersuchung liegt noch die DSM III-R - Klassifikation zugrunde; danach werden vier Formen einer Ticstörung unterschieden, welche nachfolgend in deutscher Übersetzung dargestellt sind. Die in der vierten Ausgabe des DSM erfolgten Veränderungen sind z. T. in Klammern vermerkt. Die im ICD 10 erfolgte Klassifikation von Ticstörungen entspricht im wesentlichen der im DSM III-R und braucht deshalb hier nicht gesondert aufgezeigt zu werden.

1. **Vorübergehende Ticstörung** (nach DSM III-R: 307.21)
Das Hauptmerkmal dieser Störung ist/sind ein einzelner oder multiple motorische und/oder vokale Tics, die vor dem 21. (18.) Lebensjahr, mehrmals täglich, mindestens 2 (4) Wochen lang fast täglich, niemals jedoch länger als 12 Monate auftreten. In einigen Fällen treten die Tics als einmalige Episode auf, jedoch gibt es in anderen Fällen einen Verlauf von einigen Monaten mit Besserungen und Rückfällen.

2. **Chronische Motorische oder Vokale Ticstörung** (nach DSM III-R: 307.22)
Das Hauptmerkmal dieser Störung sind einzelne bzw. multiple motorische oder vokale Tics, aber nicht beides (wie beim Tourette-Syndrom), die sich vor dem 21. Lebensjahr manifestieren und länger als ein Jahr andauern. In diesem Zeitraum treten die Tics mehrmals täglich, nahezu jeden Tag oder intermittierend auf.

3. **Tourette-Syndrom** (nach DSM III-R: 307.23) s.o.

4. **Nicht näher bezeichnete Ticstörung** (nach DSM III-R: 307.20)
Hierzu gehören Tics, die nicht die Kriterien für eine spezifische Ticstörung erfüllen, z.B. ein Tic bzw. Tics, dessen/ deren Beginn im Erwachsenenalter liegt.

Die Variationsbreite des Schweregrades von Ticstörungen ist groß. Gering bzw. unzureichend sind dagegen bis heute die Erkenntnisse in Hinblick auf die ätiologischen und pathophysiologischen Mechanismen, die einer Ticstörung zugrundeliegen. Gegenwärtige Klassifikationen mit dem Ansatz, Ticstörungen hinsichtlich ihres Schweregrades zu differenzieren, beruhen deshalb ausschließlich auf klinisch beobachtbaren Merkmalen. So herrscht bis heute weitgehende Unklarheit darüber, ob es sich beim Tourette-Syndrom bzw. bei den anderen Subklassen einer Ticstörungen um eigenständige Krankheitsbilder handelt, oder ob diese lediglich Pole eines Tic-Kontinuums repräsentieren.

2.2 Epidemiologie des Tourette-Syndroms

Ticstörungen sind häufig; insbesondere im Kindes- und Jugendalter sind sie weit verbreitet. In der Bundesrepublik Deutschland machen Kinder mit Tics etwa 5-15% der kinder- und jugendpsychiatrischen Inanspruchnahmepopulation aus (ROTHENBERGER, 1984b). Zuverlässige Raten über das Vorkommen von Tics in der Gesamtbevölkerung gibt es in der Bundesrepublik Deutschland nur für 8-Jährige; in der Mannheimer epidemiologischen Studie hatten 8% der Kinder Tics (ESSER & SCHMIDT, 1987). Geschätzt wird gegenwärtig allerdings, dass bis zu 24% aller Kinder, bevorzugt Knaben, zu irgendeinem Zeitpunkt unter transienten Tics leiden (ROTHENBERGER, 1992). Deutlich seltener finden sich dagegen chronische Ticstörungen, ihre geschätzte Prävalenzrate liegt bei etwa 2 Prozent (COHEN et al., 1991). Auch zur Häufigkeit des Tourette-Syndroms existieren widersprüchliche Angaben. Bisherige Schätzungen zur Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung zeigen eine große Variabilität und haben sich zudem über die Jahrzehnte verändert (siehe Tabelle 1 und 2). Wechselnde und nicht ausreichend spezifische diagnostische Kriterien, differierende Rekrutierungsparameter und ein zunehmendes Bewusstsein für die Erkrankung unter Ärzten wie in der Öffentlichkeit haben zu diesen fluktuierenden Raten beigetragen. Eine sehr anschauliche Darstellung gerade dieses letztgenannten Einflussfaktors ist dem Neurologen OLIVER SACKS (1985) in seiner Sammlung klinischer Erzählungen gelungen. Die nachfolgend geschilderte Begebenheit widerfuhr SACKS, nachdem er erstmalig einem Patienten mit einem Tourette-Syndrom begegnet war:

.....Einen Tag, nachdem ich Ray untersucht hatte, meinte ich mitten in New York auf der Straße drei Menschen mit dem Touretteschen Syndrom zu sehen. Ich war verblüfft, denn dieses Syndrom galt als außerordentlich selten. Es trat, so hatte ich gelesen, mit einer Wahrscheinlichkeit von eins zu einer Million auf, und doch waren mir anscheinend innerhalb einer Stunde drei Fälle begegnet. Ich wunderte mich sehr: War es möglich, dass ich sie die ganze Zeit übersehen hatte - entweder weil ich diese Patienten einfach nicht wahrgenommen oder weil ich sie vage als "nervös", "gestört" oder "verdreht" abgetan hatte?....Am nächsten Tag sah ich zwei weitere Fälle auf der Straße, ohne bewußt danach Ausschau zu halten. Ich hatte einen seltsamen Einfall: Angenommen, das Tourettesche Syndrom bleibt, obwohl weit verbreitet, unerkannt, ist aber, wenn es einmal erkannt ist, leicht und überall zu beobachten.....

Tabelle 1:
Prävalenz des Tourette-Syndroms in klinischen Populationen

Studie	Herkunft der Probanden	Anzahl der Probanden	Prävalenz/ 10000
Koester et al. (1899)	Poliklinik der Universität Leipzig, ambulant	2.500	8,0
Ascher (1948)	Johns Hopkins Klinik Baltimore, ambulant und stationär	590.000	0,07
Salmi (1961)	Educational Guidance Clinic, Finnland, ambulant	5.300	1,9
	Mayo Clinic, Minnesota, ambulant	1.500.000	0,05

(Tabelle und zitierte Studien aus FALLON & SCHWAB-STONE, 1992)

Unter der Annahme, ein Tourette-Syndrom sei eine sehr seltene Störung, wurden erste epidemiologische Untersuchungen ausschließlich an klinischen Populationen durchgeführt. Schwedische und amerikanische Studien an ambulanten und/oder stationären psychiatrischen Patienten kamen so in den sechziger Jahren zu Angaben von 0,05 - 10 Erkrankungen auf 10.000 Personen (SALMI 1961, FEILD 1966). Solche, an klinischen Kollektiven erhobenen Prävalenzen ließen bzw. lassen sich jedoch nicht problemlos auf die Allgemeinbevölkerung übertragen, da angenommen werden muß, dass sich Personen mit einer schwerwiegenderen Tic- oder zusätzlichen Begleiterkrankung mit höherer Wahrscheinlichkeit in ärztliche Behandlung begeben als solche mit leichteren Formen eines Tourette-Syndroms.

Tabelle 2:
Prävalenz des Tourette-Syndroms in der Allgemeinbevölkerung

Studie	Herkunft der Probanden	Anzahl der Probanden	Prävalenz/ 10000
Caine et al. (1985)	Schüler (USA; 5-18 Jahre)	142.000	2,9
Burd et al. (1986)	Schüler (USA; 6-18 Jahre)	140.580	5,2
	männlich	*71.640*	*9,4*
	weiblich	*60.910*	*1,0*
Burd et al. (1986)	Erwachsene (USA; > 18 J.)	448.556	0,5
	männlich	*223.537*	*0,8*
	weiblich	*224.999*	*0,2*
Comings et al. (1991)	Schüler (USA; 5.-8. Klasse)	3.034	59,0
	männlich	*1.517*	*105,0*
	weiblich	*1.517*	*13,0*
Apter et al. (1993)	Armeeanwärter (Israel;16-17 jährige Jugendliche)	28.037	4,3
	männlich	*18.364*	*4,9*
	weiblich	*9.673*	*3,1*

(Tabelle und zitierte Studien aus FALLON & SCHWAB-STONE, 1992)

BURD et al. (1986) kontaktierten im gesamten Staat North Dakota niedergelassene Ärzte, psychiatrische Krankenhäuser sowie diverse öffentliche Gesundheitsdienste und befragten diese nach "bekannten" TS-Fällen (DSM III-R). Nach ihrer Beobachtung tritt ein Tourette-Syndrom im Erwachsenenalter weitaus weniger (0,5/10.000) häufiger auf als im Kindes- und Jugendalter (5,2/10.000). Interessant erscheint in dieser Studie auch, dass sich das Geschlechtsverhältnis männlich/weiblich mit zunehmendem Alter verringert, von etwa 9 : 1 bei Kindern auf 3 : 1 bei Erwachsenen. Hier erhebt sich die Frage einer möglichen Rückbildung oder Veränderung der Symptomatik im Erwachsenenalter, die verschiedentlich beschrieben wurde (BRUUN, 1988; KERBESHIAN & BURD, 1992).

Ein vergleichbares Ergebnis erzielte eine Studie an 5- bis 18-jährigen Schulkindern in Monroe County, New York (CAINE et al., 1988). Die Prävalenzrate betrug hier 2,9 auf 10.000. Die Hälfte der betroffenen Kinder stammte aus nichtklinischen Quellen und zeigte bei fehlender sozialer Beeinträchtigung eine eher leicht ausgeprägte Symptomatik.
Zu einer vier bis 10-fach höheren Prävalenzrate gelangten COMINGS et al. (1990). In einem Kollektiv von Schulkindern, von denen allerdings überproportional viele Kinder wegen spezieller Lernschwierigkeiten sogenannte Förderklassen besuchten, diagnostizierten sie bei 1% der Jungen und 0,1 % der Mädchen ein Tourette-Syndrom. Nachfolgende Untersucher (MASON et al., 1998; KADESJO et al., 2000; KURLAN et al., 1994; EAPEN et al. 1997a) kamen zu vergleichbaren Ergebnissen, fanden darüberhinaus aber bei Kindern mit Verhaltens- und Lernschwierigkeiten im Vergleich zu gesunden Kindern eine erheblich höhere Belastung an Ticstörungen (26- 65% versus 0-6%). Eine von APTER et al. (1993) durchgeführte Erhebung an 16-17-jährigen Rekruten der israelischen Streitkräfte erzielt dagegen weitaus niedrigere Prävalenzraten. Bei einer Gesamtprävalenzrate von 4,2 Erkrankte auf 10.000 Einwohner, beträgt die in dieser Arbeit angegebene Rate für Jungen 4,9/10.000, die für Mädchen 3,1/10.000. Auffällig erscheint hier das im Vergleich zu Voruntersuchungen deutlich niedrigere Geschlechtsverhältnis von 1,6 zu 1. Dieses Ergebnis könnte darauf hindeuten, dass möglicherweise bevorzugt männliche Jugendliche aus Angst vor dem Stigma einer Ausmusterung ihre Ticsymptomatik unterdrücken bzw. verleugnen. Eine jüngere Studie wurde von MASON und Kollegen (1998) durchgeführt; sie untersuchten 13- bis 14jährige Kinder in einer zufällig ausgewählten “regular mainstream secondary school” und fanden fünf der insgesamt 166 (2,9%) Schüler von einem Tourette-Syndrom betroffen.

Als allgemein anerkannt gilt unter Fachleuten für das Tourette-Syndrom gegenwärtig eine Prävalenzrate von 1/1.000 für Jungen und 1/10.000 für Mädchen (COHEN & LECKMAN, 1994), wobei die Häufigkeit milder Verlaufsformen in der Bevölkerung mit 2-10% noch deutlich höher geschätzt wird (LECKMAN et al., 1992). Experten vermuten zudem, dass nur ungefähr 10 bis 20% aller Tourette-Patienten jemals als solche identifiziert werden (COHEN et al., 1991). Vor diesem Hintergrund ist nicht auszuschließen, dass auch jüngere Prävalenzangaben noch eine Unterschätzung darstellen.

Durch verschiedene Untersuchungen aus den USA, Westeuropa, Japan, China, Saudi-Arabien, Australien, Neuseeland und Indien konnte ferner gezeigt werden, dass das Tourette-Syndrom in allen Rassen und Bevölkerungsschichten auftritt (SHAPIRO et al. 1978; GOLDEN, 1984; ABUZZAHAB & ANDERSON, 1973; ROBERTSON et al., 1988; KONDO & NOMURA, 1982; NOMURA & SEGAWA, 1982; ROBERTSON, 1994; EL-ASSRA, 1987). Die Symptomatik ist dabei in allen kulturellen Bereichen erstaunlich ähnlich, und das klinische Bild weist lediglich bei japanischen Patienten eine vergleichsweise niedrige Inzidenz der Koprolalie auf (NOMURA & SEGAWA, 1982). Vereinzelten Studien aus den Vereinigten Staaten zufolge,

soll ein Tourette-Syndrom allerdings unter der schwarzen Bevölkerung seltener auftreten (SHAPIRO et al., 1978; ERENBERG et al., 1987).

2.3 Klinisches Bild

Die Zugehörigkeit zur Gruppe der Ticstörungen impliziert bereits, dass Tics das hervorstechende Merkmal des Gilles de la Tourette-Syndrom sind. Tics treten als unwillkürliche Bewegungen oder vokale/verbale Lautäußerungen auf, sind plötzlich einschießend, kurzdauernd, unerwartet und stereotyp wiederkehrend und erscheinen in zeitlich unregelmäßiger Folge. Obwohl sinnvollen Handlungen häufig sehr ähnlich, dienen Tics dennoch keinem willentlich vorbestimmten Zweck. Sie werden allgemein als nicht willkürlich beeinflußbar oder unwiderstehbar erlebt, können jedoch im scheinbaren Gegensatz dazu von vielen Betroffenen zumindest partiell für Sekunden bis Stunden unterdrückt werden. Das phänotypische Erscheinungsbild von Tics - sowohl der motorischen, d.h. mit Bewegung einhergehenden Tics, als auch der vokalen - ist außerordentlich vielfältig. Im Grunde kann ein Tic jede Art von Bewegung bzw. Lautäußerung widerspiegeln, die der Körper auszuführen bzw. zu produzieren in der Lage ist. Zur besseren Überschaubarkeit ist man dazu übergegangen, Tics nicht nur in motorische und vokale Phänomene (siehe Tabelle 3 und 4) zu unterteilen, sondern zusätzlich hinsichtlich ihrer Komplexität zu beurteilen und entsprechend als entweder einfach oder komplex zu klassifizieren.

***Motorische Tics*:** Einfache motorische Tics, die sich weiter in klonische (kurzdauernd) und dystonische (mit langsamerem Erscheinungsbild und kurzfristig abnormer Haltung) unterteilen lassen, betreffen in der Regel eine Muskelgruppe und erscheinen sinnlos und unbeabsichtigt; komplexe motorische Tics sind im Vergleich dazu in ihrem Ablauf langsamer, wirken in ihrem Erscheinungsbild eher einem Ziel zugeordnet. Vielen Betroffenen gelingt es im Verlauf der Krankheit die motorische Ticsymptomatik in willkürlich anmutende Bewegungsabläufe einzubauen (REMSCHMIDT & HEBEBRAND, 1993).

***Vokale Tics*:** Einfache vokale Tics äußern sich im plötzlichen Ausstoßen sinnloser Laute, während komplexe vokale Tics durch das Hervorbringen umfangreicher Lautkomplexe charakterisiert sind, die mehr sinnvollen vokalen Äußerungen entsprechen. Gelegentlich haben diese Äußerungen auch einen obszönen Charakter; man spricht dann von einer Koprolalie. Ist diese nur leicht ausgeprägt, bleiben die unflätigen Ausdrücke auf Erregungssituationen beschränkt, in schweren Fällen hingegen kann kaum ein Satz ohne eine ausgestoßene Obszönität über die Lippen gebracht werden. Die Lautstärke eines vokalen Tics kann erheblich sein und sich deshalb sozial stark beeinträchtigend auswirken (REMSCHMIDT & HEBEBRAND, 1993).

Tabelle 3: Motorische Tics

Einfache motorische Tics	Komplexe motorische Tics
Augenzwinkern, -blinzeln oder -rollen Grimassieren (Mundöffnen, Mundaufreißen, Stirnrunzeln etc.) Kopfschütteln oder -nicken Schulterzucken Arm- / Beinbewegungen Bauchbewegungen Zwerchfelltics Rumpfbewegungen	Hüpfen o. Springen Propulsionsbewegungen (Arme, Beine) Klatschen, Klopfen Um sich selbst Drehen, Stampfen Berühren, Zupfen (Objekte, Personen) Kratzen, Beißen, Schlagen Echopraxie *(Nachahmen von Bewegungen anderer Personen)* Kopropraxie *(Sexuelle Gestik, Nesteln an Geschlechtsteilen etc.)*

Tabelle 4: Vokale Tics

Einfache vokale Tics	Komplexe vokale Tics
Räuspern Hüsteln Schneuzen, Schniefen Spucken Summen, Pfeifen Ausstoßen von Tier- o. anderen Lauten Austoßen von Schreien	Palilalie *(Wiederholen eigener Worte, Sätze)* Echolalie *(Nachahmen von Worten/Sätzen anderer Personen)* Koprolalie *(Ausstoßen obzöner, aggressiver Worte/Sätze)*

Kennzeichnend für das Gilles de la Tourette-Syndrom ist die Kombination von motorischen und vokalen Tics, welche in der Regel im frühen Kindesalter einsetzen und im Verlauf der Erkrankung typischerweise in Frequenz, Intensität, Lokalisation und Art variieren. Das Manifestationsalter der Erkankung, das nach formalen Kriterien vor das 21. Lebensjahr datiert wird (DSM III-R), zeigt dabei einen deutlichen Gipfel zwischen dem 6. und 8. Lebensjahr. Bei 96% aller Tourette-Patienten hat die Ticsymptomatik vor dem 11. Lebensjahr eingesetzt (ROBERTSON, 1989).

Erste Symptome zeigen sich fast durchweg und am häufigsten proximal, in aller Regel erst später und seltener im distalen Körperbereich. So findet sich als "Einstiegs-Tic" in 50 -70% aller Fälle (REMSCHMIDT & HEBEBRAND, 1993) ein Blinzeln oder Zwinkern, dem sich im Verlauf häufig weitere Tics im Gesichtsbereich anschließen. Mit zunehmendem Alter kann die Symptomatik auch Hals-, Schultergürtelbereich, Rumpf und Extremitäten betreffen (siehe Abbildung 1). Nicht selten löst dabei ein Tic den anderen ab. Insgesamt scheinen die Bewegungsmuster im Verlauf der Erkrankung vielfach an Komplexität zuzunehmen. Bizarre Handbewegungen (62%), das Berühren bzw. Beriechen von Körperteilen oder Gegenständen (22-61%) sowie kompliziert erscheinende Gangmuster sind neben anderen Phänomenen als häufige komplex-motorische Tics beschrieben worden (CAINE et al., 1988; ROBERTSON, 1989; STALEY, 1997). Daneben können sich aber auch motorische Entäußerungen von selbstverletzendem Charakter - bevorzugt in Form von ticartigem Kopfschlagen bzw. Beißen und Schlagen eigener Körperteile - manifestieren. Die in der Literatur angegebenen Häufigkeiten für autoaggressive Verhaltensweisen schwanken zwischen 7 und 48% (NEE et al., 1980; STEFL et al., 1984; BRUUN, 1988, ROBERTSON et al., 1989). Bei einigen Patienten (15-20%) treten in Verbindung mit der Ticsymptomatik zusätzlich Schmerzzustände auf (LANG, 1992). Diese muskulären, neuronalen oder auch die Gelenke betreffenden Beschwerden sind am häufigsten auf exzessive Muskelkontraktionen bei chronischer Überlastung zurückzuführen. Einige Autoren (KURLAN et al., 1996; COHEN & LECKMAN, 1992) beschreiben bei Tourette-Patienten einen auffälligen Drang zur Ausführung sogenannter NOSI`s, gemeint sind hiermit nicht-obzöne, aber dennoch sozial unangemessene Verhaltensweisen in Form beleidigender (30%) oder anderer sozial inadäquater (26%) Bemerkungen und/oder Handlungen (22%).

Vokale Tics setzen in aller Regel ein bis zwei Jahre später als motorische ein, können diesen aber auch gelegentlich - in etwa 13% aller Fälle - vorausgehen (BRUUN & BUDMAN, 1992). Ein Räuspern bzw. Hüsteln wurde als die häufigste Vokalisation beschrieben. Mit zunehmender Erkrankungsdauer steigt auch die Auftretenshäufigkeit komplex-vokaler Phänomene. So fanden Untersucher bei 43 Prozent der Betroffenen eine Echolalie (Wiederholen bzw. Imitieren von Worten/Sätzen anderer Personen) und bei bis zu 15% eine Palilalie (Wiederholen eigener

Worte/Sätze). Darüber hinaus ließen sich zusätzliche Sprachabnormitäten wie atypisches Akzentuieren von Worten und/oder ein nicht-flüssiger Sprachfluß in Form von Stottern oder ungewöhnlichen Sprechpausen beobachten. Eine Koprolalie, die bei weniger als ein Drittel aller Patienten auftritt, zeigte sich oft erst nach einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von vier bis sieben Jahren (BRUUN & BUDMAN, 1992).

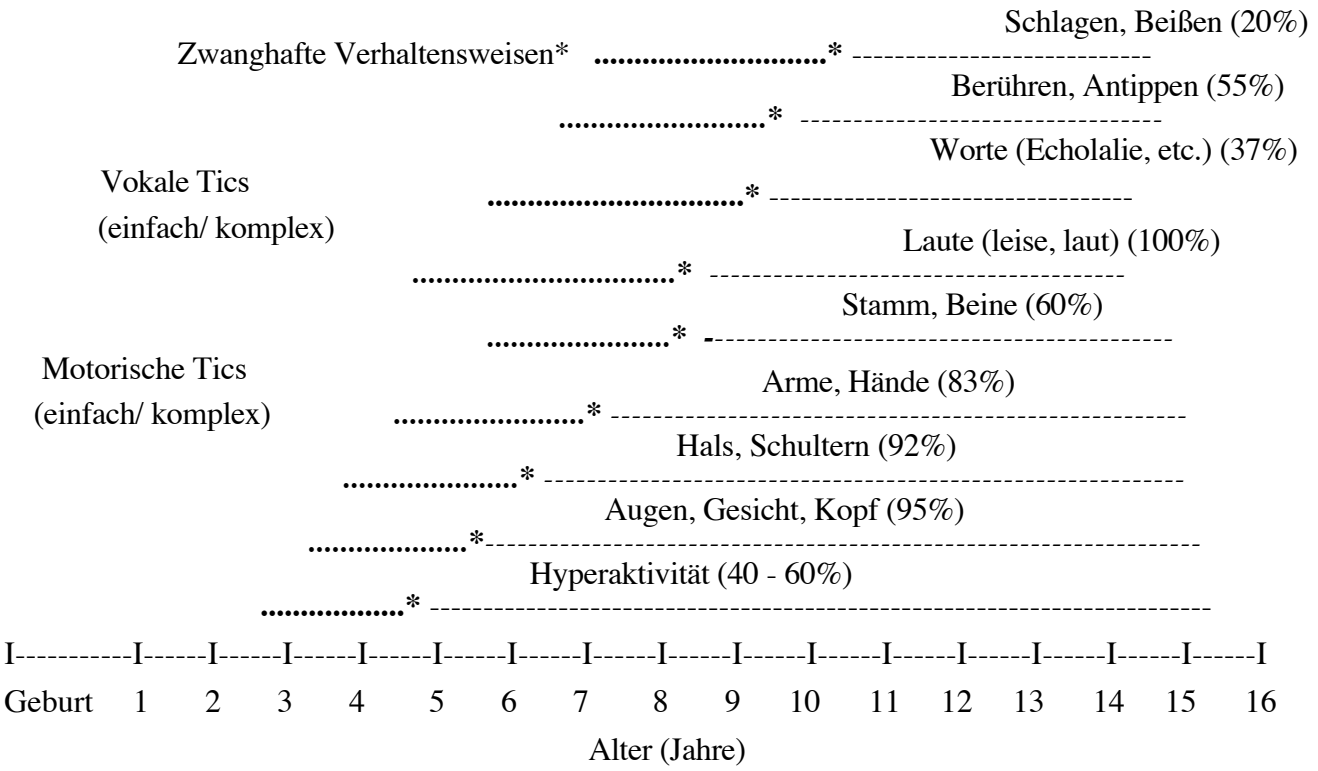
Eine Korrelation zur Erkrankungsdauer bzw. zum Alter des Betroffenen scheint auch für die im amerikanischen Sprachgebrauch als "premonitory urges" (sensorische Tics) bekannten Phänomene zu bestehen, die nach LECKMAN et al. (1992) von mehr als dreiviertel aller Tourette-Patienten wahrgenommen werden. Bezeichnet werden hiermit unangenehme innere Spannungszustände bzw. mehr oder weniger lokalisierte sensorische Missempfindungen, die vokalen wie motorischen, hier bevorzugt dystonen Tics unmittelbar vorausgehen können. Interessanterweise werden derartige Phänomene meist erst mehrere Jahre nach Einsetzen der Ticsymptomatik wahrgenommen, von Kindern werden sie nur selten angegeben (JANKOVIC, 1997).

Wie oben aufgezeigt, unterliegen die Tics beim Tourette-Syndrom spontanen Verlaufsschwankungen. Darüber hinaus gibt es individuell recht unterschiedliche Faktoren, die die Ticsymptomatik allerdings meist eher kurzzeitig beeinflussen können. Verstärkend wirken sich oftmals psychische Belastung, Freude, Müdigkeit sowie Langeweile und insbesonders bei Kindern und Jugendlichen das Fernsehen aus; prämenstrueller Streß und Stimulantien wie Coffein, Methylphenidat und Amphetamine können nachweislich ebenfalls zur Tic-Exazerbation führen (GOLDEN, 1977; POLLACK et al.,1977; LOWE et al., 1982). Darüber hinaus beobachtet man nicht selten, daß auch saisonal-bedingte allergische Reaktionen zu einer negativen Beeinflussung der Symptomatik zu führen (RAPP, 1986; MANDELL, 1986; FINEGOLD, 1985).

Ein vorübergehendes Nachlassen der Symptomatik zeigt sich dagegen häufig unter nicht-angstbesetzter Ablenkung und Konzentration, während des Schlafes und zudem vereinzelt unter Alkoholeinfluss sowie im Rahmen fiebriger Infekte. Auch in sozialen Situationen – beispielsweise in der Schule, am Arbeitsplatz oder während eines Arztbesuches können Tics u.U. aufgrund ihrer partiellen Unterdrückbarkeit kaum in Erscheinung treten. Sie finden sich dann aber im familiären Rahmen nicht selten um so ausgeprägter, eine Tatsache, die von Angehörigen als unverständlich und häufig als provokativ erlebt wird.

Abbildung 1:

Entwicklung von Tics und assoziierten Verhaltensauffälligkeiten in Abhängigkeit vom Alter



(nach LECKMANN & COHEN, 1988)

Anmerkung:

Gepunktete Linien kennzeichnen transiente Episoden, gestrichelte Linie länger anhaltende Perioden der Symptomatik.

* Es besteht bislang Uneinigkeit darüber, ob es sich bei Symptomen wie beispielsweise dem Berühren heißer Objekte oder dem Schlagen an Wände um zwanghafte Verhaltensweisen (Impulsionen) im Rahmen eines Tourette-Syndroms oder eher um Formen schwerster Tics handelt (SHAPIRO & SHAPIRO, 1992).

2.4 Psychopathologie und assoziierte Störungen

Ein gehäuftes Auftreten von Zwangsphänomenen, Ängsten und phobischen Verhaltensweisen fiel bereits Gilles de la Tourette bei seinen erwachsenen Patienten mit eher schwer ausgeprägtem Tourette-Syndrom auf. Das seitdem beobachtete und von verschiedensten Autoren in der Literatur dargestellte Spektrum an psychopathologischen Erscheinungsbildern und assoziierten Verhaltensauffälligkeiten im Rahmen eines Tourette-Syndrom ist reichhaltig. Es umfasst neben Aufmerksamkeitsstörungen, hyperaktivem Verhalten und Zwangsphänomenen im wesentlichen affektive Störungen, phobisches bzw. antisoziales Verhalten, Schlaf- und Lernstörungen und nicht zuletzt auffällige Persönlichkeitsmerkmale (COMINGS & COMINGS, 1987; ROBERTSON, 1988, 1989, 1994, 1997, 2000; SINGER & ROSENBERG, 1989; COHEN et al., 1992). Zu berücksichtigen ist aber, dass bislang überwiegend solche Tourette-Patienten erfasst wurden, die aufgrund der Schwere ihrer Tic- und/oder Begleitsymptomatik fachkompetente Hilfe aufsuchten, was vermuten lässt, dass die bisher dokumentierten Fälle mit hoher Wahrscheinlichkeit einem selektiven Rekrutierungsfehler unterliegen. Systematische Untersuchungen zur Komorbidität sind zudem bislang kaum durchgeführt worden, auch herrscht weitgehende Unklarheit über die ursächlichen Zusammenhänge der gefundenen Assoziationen.

Neuere Studien bestätigen auch bei Kindern unabhängig vom Schweregrad der Ticsymptomatik eine erhöhte Anzahl unterschiedlichster Verhaltensauffälligkeiten (COMINGS & COMINGS, 1987; COHEN et al., 1992). Angegeben wird für Kinder einer klinischen Inanspruchspopulation eine Rate von bis zu 50 Prozent. Nicht selten imponiert bereits vor Manifestation der Erkrankung ein vermehrtes Maß an Irritabilität und Impulsivität sowie eine niedrige Frustrationstoleranz. Nach LECKMAN & COHEN (1983) unterliegt die assoziierte Symptomatik oftmals demselben wechselhaften Verlauf wie die Ticsymptomatik und persistiert nicht selten noch über diese hinaus.

Tabelle 5:

Assoziierte Verhaltensauffälligkeiten bei Patienten mit einem Tourette-Syndrom

Gestörte Aufmerksamkeit, Ablenkbarkeit, Impulsivität
Motorische Unruhe und Ruhelosigkeit
Lernschwierigkeiten
Emotionale Labilität und gesteigerte Irritabilität
Zwanghafte Verhaltensweisen
Übermäßige Ängstlichkeit, Trennungsangst, Phobien
Depressive Reaktionen

(nach LECKMAN & COHEN, 1988)

2.4.1 Hyperaktivitäts- und/oder Aufmerksamkeitsstörung

Viele Betroffenen fallen bevorzugt im Kindesalter durch hyperaktives Verhalten und gestörte Konzentrationsfähigkeit auf; 30 bis 80 Prozent erfüllen verschiedenen Untersuchern zufolge die Kriterien für ein Hyperkinetisches Syndrom bzw. eine Hyperaktivität- und Aufmerksamkeitsstörung (SVERD, 1988; BRUUN, 1988; SINGER & WALKUP, 1991). Die Literatur berichtet aber auch über isoliertes Vorkommen dieser beiden Verhaltensstörungen. So diagnostizierte ERENBERG et al. (1986) bei 37% seiner Patienten eine Aufmerksamkeitsstörung, fand aber keine überdurchschnittliche motorische Aktivität. STEFL (1984) vice versa stufte 73% seines Kollektivs zwar als hyperaktiv, aber als nicht ausdrücklich konzentrationsgemindert ein. COMINGS & COMINGS (1987) untersuchten den Zusammenhang zwischen Hyperkinetischem Syndrom und Tourette-Syndrom genauer. Ihren Erfahrungen zufolge manifestieren sich die dazugehörigen Symptome wie Ablenkbarkeit, Impulsivität und Hyperaktivität in der Mehrheit der Fälle bereits im frühen Vorschulalter, oftmals mehrere Jahre vor dem Auftreten erster Tics. Nach einem Maximum um das 10. Lebensjahr herum, wird der hyperkinetischen Symptomatik beginnend im frühen Erwachsenenalter im weiteren Verlauf allerdings eine deutliche Tendenz zur Verbesserung zugeschrieben. Nach anderen Berichten - u. a. dem Ergebnis einer Untersuchung von COHEN und Mitarbeitern (1992) - , birgt gerade die Kombination dieser beiden Störungsbilder eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten ernstzunehmender sozialer Probleme. Kinder mit einem Tourette-Syndrom und begleitender Hyperaktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung lagen hiernach in einem Verfahren zur Beurteilung der Sozialisation (Vineland Adaptive Behavior Scales) mehr als zwei Standardabweichungen unterhalb des Normalbereichs.

2.4.2 Soziale Verhaltensauffälligkeiten

Über antisoziales und aggressives Verhalten sowie eine unangemessene sexuelle Aktivität wurde bei Patienten mit einem Tourette-Syndrom wiederholt berichtet (MOLDOFSKY et al., 1974; ROBERTSON et al., 1988). 45% der Betroffenen zeigen nach COMINGS & COMINGS (1987) Disziplinprobleme, welche nicht zuletzt im familiären Rahmen ein häufig wiederkehrendes Thema darstellen. Die Häufigkeitsangaben für aggressives Verhalten (Ärger, Wut, Gewalt, Zerstörung) lagen in einer holländischen Stichprobe (VAN DE WETERING et al., 1988) bei 21 %, in einer britischen Stichprobe (ROBERTSON et al., 1988) sogar bei 31%. Insbesondere solche Patienten mit einer hyperaktiven Symptomatik fielen durch ein erhöhtes Maß an Gewaltausübung auf. Exhibitionismus - im leichten Ausmaß (Grad 1) als sexuelles Berühren der eigenen Person oder anderer Personen definiert - , tritt nach COMINGS & COMINGS (1987) bei 6% der weiblichen und 16% der männlichen Betroffenen auf. BRUUN (1988) wies auf Klassifikationsprobleme hin, kann das Phänomen des "Berührens" doch sowohl als unangemessenes sexuelles Verhalten, wie ebenso als Tic, Zwangshandlung oder Kopropraxie (obszöne Gesten) "gedeutet" werden. ROBERTSON (1989) äußerte basierend auf eigenen klinischen Erfahrungen und Familienuntersuchungen die Vermutung, dass bisherige Ergebnisse über ein vermehrtes Auftreten von Sozialverhaltensstörungen unter Tourette-Patienten, möglicherweise aus einem Rekrutierungsfehler resultieren. So sei anzunehmen, dass gerade sozial unangepasstes Verhalten viele Eltern dazu veranlasse, sich fachkompetente Hilfe zu suchen.

2.4.3 Lern- und Teilleistungsstörungen

Etwa zwei Drittel aller betroffenen Kinder haben Schwierigkeiten in der Schule, davon wiederum die Hälfte ernstzunehmende Leistungsstörungen (BURD & KERBESHIAN, 1992; SINGER & WALKUP, 1991). Diese Schulleistungsschwierigkeiten sind weniger die Folge ausgeprägter Lernstörungen oder einer verminderten Intelligenzleistung, letztere liegt in der Regel im Normalbereich. Sie resultieren vielmehr aus den in Verbindung mit einem hyperkinetischen Syndrom bekannten Defiziten wie einer vermehrten Ablenkbarkeit, verminderten Beharrlichkeit bzw. aus Schwierigkeiten, sich selbst und die eigene Arbeit ausreichend strukturiert zu halten. Überproportional hoch erscheint unter Kindern mit einem Tourette-Syndrom allerdings der Anteil derer mit einer Beeinträchtigung der visuomotorischen Koordinationsfähigkeit (GOLDEN, 1984). Probleme beim Schreiben, beispielsweise erkennbar an einer "krakeligen" Handschrift oder die Tatsache, dass Texte oftmals nur mit Mühe und großem Zeitaufwand von der Tafel oder aus einem Buch ins Heft übertragen werden können, sind vielfach erste Anzeichen hierfür.

2.4.4 Schlafstörungen

Schlafstörungen sind beim Gilles de la Tourette-Syndrom ein bekanntes und häufig geschildertes Problem (MOLDOFSKY et al., 1974; CAINE et al., 1988). Es beinhaltet Schwierigkeiten beim Einschlafen, Sprechen im Schlaf, häufiges nächtliches Erwachen, Alpträume und Schlafwandeln (Pavor nocturnus und Somnambulismus) ebenso wie nächtliches Zähneknirschen oder Einnässen. Mit etwa 40% sind Schlafstörungen bei Kindern mit Tics häufiger als in der Normalbevölkerung (BARABAS et al., 1984 a,b). Polygraphische Schlafableitungen lieferten Hinweise für einen veränderten Ablauf normaler Schlafstadien (GLAZE et al., 1982; MENDELSON et al., 1980).

2.4.5 Zwangsphänomene/Zwangsstörungen

Thema zahlreicher wissenschaftlicher Publikationen war in den letzten Jahren auch die Assoziation von Zwangsphänomenen mit einem Tourette-Syndrom. Gegenwärtig geht man allgemein davon aus, dass 40 - 60% aller Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung - bevorzugt im 2. Lebensjahrzehnt, gelegentlich aber bereits schon im frühen Kindesalter - eine Zwangssymptomatik entwickeln, die nicht selten die diagnostischen Kriterien einer Zwangsstörung nach DSM III-R erfüllt (FRANKEL et al., 1986; PITMAN et al.. 1987; ROBERTSON et al.; 1988; SINGER & ROSENBERG, 1989). Neuere phänomenologische Studien liefern Hinweise dafür, dass sich Zwangsphänomene im Rahmen eines Tourette-Syndroms allerdings qualitativ von denen bei isolierten Zwangsstörungen unterscheiden. Den Arbeiten von GEORGE et al. (1993), HOLZER et al. (1994) und BAER et al. (1994) zufolge zeigen sich bei Zwangsstörungen, die mit einem Tourette-Syndrom assoziiert sind, signifikant mehr Zwangshandlungen in Form von Zählen, Berühren und selbstmutilativem Verhalten. Zwangsgedanken konzentrieren sich bei selbigem Kollektiv vorwiegend auf gewalttätige, sexuelle und symmetrische Sachverhalte, bei Patienten mit isolierter Zwangsstörung dagegen auf Schmutz, Bakterien und Reinigungsvorgänge. Im Rahmen eines Tourette-Syndroms werden gehäuft auch solche Zwangsphänomene oder zwanghaft, ritualistisch anmutende Verhaltensweisen beobachtet, die nicht die diagnostischen Kriterien einer Zwangsstörung erfüllen. Kinder beispielsweise können sich gezwungen fühlen, ihre Arbeit ständig neu zu überprüfen, oder aufgrund kleinster, kaum sichtbarer "Unvollkommenheiten" zu wiederholen. Andere Betroffene wiederum entwickeln Zählrituale, wiederholen Sequenzen von Abbildungen immer und immer wieder in ihrem Kopf oder müssen mit ihren Blicken Konturen entlang fahren. Die Liste solcher und ähnlicher repetitiver Gedanken von affektneutralem Inhalt und meist ich-syntonem Charakter, für den CATH et al. (1992) den Begriff "gedankliches Spielen" geprägt haben, ist lang und reichhaltig.

2.4.6 Angststörungen

Abgesehen von Zwangsstörungen, die nach internationalem Konsens ebenfalls den Angststörungen zugerechnet werden, liefert die Literatur auch Berichte über ein gehäuftes Auftreten von anderen Formen von Angststörungen im Rahmen eines Tourette-Syndrom. Eine retrospektive Studie zur Erfassung begleitender Psychopathologie bei Ticerkrankungen, durchgeführt von CORBETT et al. (1969) weist Angst sogar als das am häufigsten angegebene Symptom (17 von 30 Patienten) aus. COMINGS & COMINGS (1987) fanden unter 246 Tourette-Patienten im Vergleich zu 47 Kontrollpersonen eine überdurchschnittlich hohe Zahl (14-26%) an Phobien und/oder Panikattacken. COFFEY et al. (1992) untersuchte 84 Kinder und junge Erwachsene in einem Durchschnittsalter von 15,3 Jahren. Bei insgesamt 19% offenbarte sich eine klinisch relevante Angststörung (Trennungsangst, Panikattacken oder Panikstörung, Phobien, Störung mit Überängstlichkeit, generalisierte Angststörung).

2.4.7 Affektive Störungen

Im Rahmen systematischer Studien zur psychiatrischen Komorbidität fanden COMINGS & COMINGS (1987) sowie ROBERTSON et al. (1988) im Vergleich zu Kontrollpersonen bei Tourette-Patienten ein signifikant höheres Ausmaß an *Depressivität*, das darüber hinaus mit der Dauer der Erkrankung korrelierte. Es wurde angenommen, dass diese Symptomatik zumindest teilweise als ein reaktives Geschehen auf eine chronische, sozial beeinträchtigende und stigmatisierende Erkrankung aufzufassen ist.

Als Ursache für die vielgestaltige Begleitsymptomatik ist angenommen worden, dass der dem Tourette-Syndrom zugrundeliegende Defekt die primäre Persönlichkeit akzentuiert und somit die entsprechenden psychiatrischen Auffälligkeiten zustandekommen. Andererseits ist zu berücksichtigen, dass derartige Assoziationen zufällig sein können. Vielfach scheint aber auch die eigentliche Grunderkrankung reaktiv beispielsweise Depressionen oder aggressives Verhalten hervorzurufen (REMSCHMIDT & HEBEBRAND, 1993). Nicht selten dominiert die psychiatrische Begleitsymptomatik das klinische Bild; die unter Umständen leichte Tic-Symptomatik stellt lediglich einen "Nebenbefund" dar (MINDERAA et al., 1988). Das Ergebnis einer Untersuchung von STEFFL (1984) macht die Bedeutung begleitender Psychopathologie deutlich. Mehr als die Hälfte von insgesamt 431 Tourette-Patienten gaben demnach anhand eines Fragebogens an, sich ratsuchend an Ärzte oder andere öffentliche Institutionen gewandt zu haben.

2.5 Diagnose und Differentialdiagnose

Kennzeichnendes Merkmal des Tourette-Syndroms sind motorische und vokale Tics. Diese führen in Kombination mit den oben bereits genannten Kriterien zur Diagnose. Motorische und vokale Tics werden als abnorme und unwillkürliche Bewegungen betrachtet, die im neurologischen Sprachgebrauch auch als Hyperkinesen oder Dyskinesen bezeichnet werden. Die charakteristischen Erscheinungsformen von Tics müssen daher prinzipiell von anderen dyskinetischen Phänomenen abgegrenzt werden. Hierbei spielen vor allem die sogenannten extrapyramidal-motorischen Bewegungsstörungen eine Rolle, die als Hintergrund eine Störung im Bereich der Basalganglien haben. Perinatale Hirnschäden (NORTHAM & SINGER, 1991), Infektionen und Intoxikationen (PULST, 1983; TURLEY, 1988) sowie Schädelhirntraumen (FAHN, 1982) wurden als Ursache für eine derartige Störung beobachtet. Hyperkinesen finden sich aber auch nach langfristiger Neuroleptikagabe (KLAWANS, 1978) oder im Rahmen genetisch bedingter Erkrankungen. Tabelle 6 zeigt nur einige hyperkinetische Symptome und Syndrome, die u. U. differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden müssen.

Tabelle 6: Differentialdiagnose von Ticstörungen

Syndrome	Motorische Symptome
Infantile choreo-athetoide Cerebralparese Dystonia muskulorum deformans Encephalitis lethargica (von Economo) Hallervorden-Spatz-Krankheit Huntington Chorea Sydenham Chorea Rett´s Syndrom Neuroacanthozytose Morbus Wilson Lesch-Nyhan-Syndrom Fokale Anfälle Spätdyskinesien Konversionsstörungen Blepharo- und Facialisspasmus	Myoklonien Akathisie Athetose Dystonie Chorea Ballismus Tremor Fibrillationen Faszikulationen Zwangsphänome

(modifiziert nach SHAPIRO & SHAPIRO, 1980)

JANKOVIC und STONE (1991) weisen auf differentialdiagnostische Schwierigkeiten bei sogenannten dystonen Tics hin. Diese relativ langsamen Bewegungen, die kurzfristig zu einer abnormen Haltung führen, traten bei 57% ihrer Tourette-Patienten begleitend zu klonisch-motorischen und vokalen Tics auf und wurden insbesondere dann, wenn sie im Rahmen eines Tourette-Syndroms dominierten, gelegentlich als Dystonie fehldiagnostiziert.

Tabelle 7:

Charakteristische Merkmale von Tics im differentialdiagnostischen Vergleich mit anderen Hyperkinesen

Merkmale von Tics	Differentialdiagnose
Abruptes Auftreten	Myoklonus Chorea Hyperekplexie Paroxysmale Dyskinesie Krampfanfälle
Sensorische Phänomene	Akathisie Restless legs Syndrom Dystonie
Unterdrückbarkeit	Alle Hyperkinesen
Reduktion durch Ablenkung und Konzentration	Akathisie Psychogene Hyperkinesen
Reduktion während geübter Tätigkeiten	Chorea
Verstärkung durch Stress	Mehrzahl der Hyperkinesen
Multifokal, wechselnde Lokalisation	Chorea Myoklonus
Spontane Intensitätsschwankungen	Paroxysmale Dyskinesien Krampfanfälle
Vorhandensein während des Schlafes (in der Regel in abgeschwächter Form)	Myoklonus (segmental) Krampfanfälle Andere Hyperkinesien

(nach JANKOVIC, 1992)

Tics sind rasche, kurzandauernde Bewegungen oder Lautäußerungen. Ihre Periodizität, das in der Regel deutlich reduzierte Auftreten während des Schlafes und die "Leichtigkeit", mit der sie willkürlich unterdrückt werden können, zusammen mit dem Fehlen von Hinweisen auf eine zugrundeliegende neurologische Störung sind Merkmale, die sie von den meisten anderen Bewegungsstörungen unterscheiden (siehe Tabelle 7). Zudem variieren Tics charakteristischerweise im zeitlichen Verlauf in ihrer Intensität, Lokalisation und Art.

Trotz der teilweisen Überlappungen mit anderen Krankheitsbildern stellt die Abgrenzung einfacher motorischer Tics im allgemeinen kein großes Problem dar. Die Abgrenzung komplexer Tics, insbesondere zu stereotypen Bewegungen, Manierismen oder Zwangshandlungen, aber auch zu anderen Bewegungsstörungen kann allerdings im Einzelfall schwierig sein. Einige Untersucher fordern deshalb beim Vorliegen komplexer Tics das Vorhandensein mindestens eines einfachen motorischen Tics (neben mindestens einem vokalen Tic) zur Diagnosestellung eines Tourette-Syndroms.
Entscheidende differentialdiagnostische Hinweise ergeben sich nicht zuletzt aus einer ausführlichen Eigen- und Familienanamnese. Zusätzlich können assoziierte Verhaltensauffälligkeiten, die bei Ticstörungen gehäuft vorzufinden sind, bei der Diagnosestellung ebenfalls hilfreich sein.

2.6 Therapie

Die Diagnosestellung eines Tourette-Syndroms impliziert nicht automatisch eine Therapieindikation. Diese richtet sich vielmehr nach dem Schweregrad der Ticstörung beziehungsweise der begleitenden psychiatrischen Symptomatik (siehe 2.4) und/oder dem Leidensdruck des Betroffenen. Die Erfahrung zeigt, dass Aufklärung des Betroffenen und wichtiger Bezugspersonen über das Krankheitsbild ist ein wesentlicher Bestandteil in der Therapie des Tourette-Syndroms ist (JANKOVIC, 2001). Darüberhinaus haben sich heutzutage schwerpunktmäßig pharmakologische, daneben aber auch eingeschränkt verhaltenstherapeutische Maßnahmen bewährt (Tab. 8). Letztere erscheinen insbesondere dann hilfreich, wenn eine medikamentöse Therapie als nicht oder nur unzureichend wirkungsvoll erlebt wird, auftretende Nebenwirkungen nicht toleriert werden, oder aber der Patient bzw. die Eltern Psychopharmaka ablehnend gegenüberstehen (näheres hierzu siehe AZRIN & PETERSON, 1988)

Die pharmakologische Therapie von Ticstörungen ist eine rein symptomatische Behandlung und hat keinen kurativen Charakter. Indiziert ist eine medikamentöse Behandlung nach Aussage von SINGER und WALKUP (1991) nur in etwa 60% aller Tourette-Patienten. Ausgehend von der Vorstellung eines relativen Dopaminüberangebotes bzw. einer Überempfindlichkeit dopamin-

erger Rezeptoren stützt sich die medikamentöse Therapie des Tourette-Syndroms im wesentlichen auf Dopaminrezeptorblocker. Zum Einsatz kommen als dopaminrezeptoren-blockierende Substanzen in erster Linie die Neuroleptika; als am meisten wirkungsvoll haben sich insbesondere die Dopamin-2-Rezeptorantagonisten erwiesen. Etwa 70-80 % aller Patienten mit einem TS profitieren den Ergebnissen verschiedener Untersuchungen zufolge von einer neuroleptischen Therapie (ROTHENBERGER, 1984; MOLDOFSKY, 1988).

In Deutschland werden gegenwärtig zur Behandlung des Tourette-Syndroms im wesentlichen Tiaprid, Haloperidol und Pimozid eingesetzt (KLUG et al., 1999). In den Vereinigten Staaten wird dagegen häufiger Clonidin verwandt, ein alpha$_2$-adrenerger Agonist, dessen eindeutige Wirksamkeit sich jedoch nicht in allen Studien hat nachweisen lassen (GOETZ et al., 1987). Andere Neuroleptika wie beispielsweise das dem Tiaprid verwandte und in mehreren englischen Doppel-Blind-Studien getestete Sulpirid sowie der Dopamin-1- und Dopamin-2-Rezeptor-blocker Fluphenazin haben sich ebenfalls als wirksam erwiesen (GOETZ et al., 1984). Auch mit Phenothiazinen konnten Patienten in Einzelfällen erfolgreich behandelt werden (COHEN et al., 1980). Neuere Studien berichten zudem über Behandlungserfolge mit atypischen Neuroleptika (GAFFNEY et al., 2002; DION et al., 2002).

Tabelle 8:

Therapiekonzept zur Behandlung des Tourette-Syndroms

Initial:

1. Aufklärung der Patienten und relevanter Bezugspersonen
2. Assoziierte psychiatrische Störungen beachten
3. Psychosoziale Beeinträchtigungen eruieren
4. Behandlungsindikation klären

Nach Aufbau einer therapeutischen Beziehung:

1. Medikamentöse Therapie
2. Verhaltenstherapie
3. Einzel-, Gruppen- und Familientherapie
4. Krisenintervention

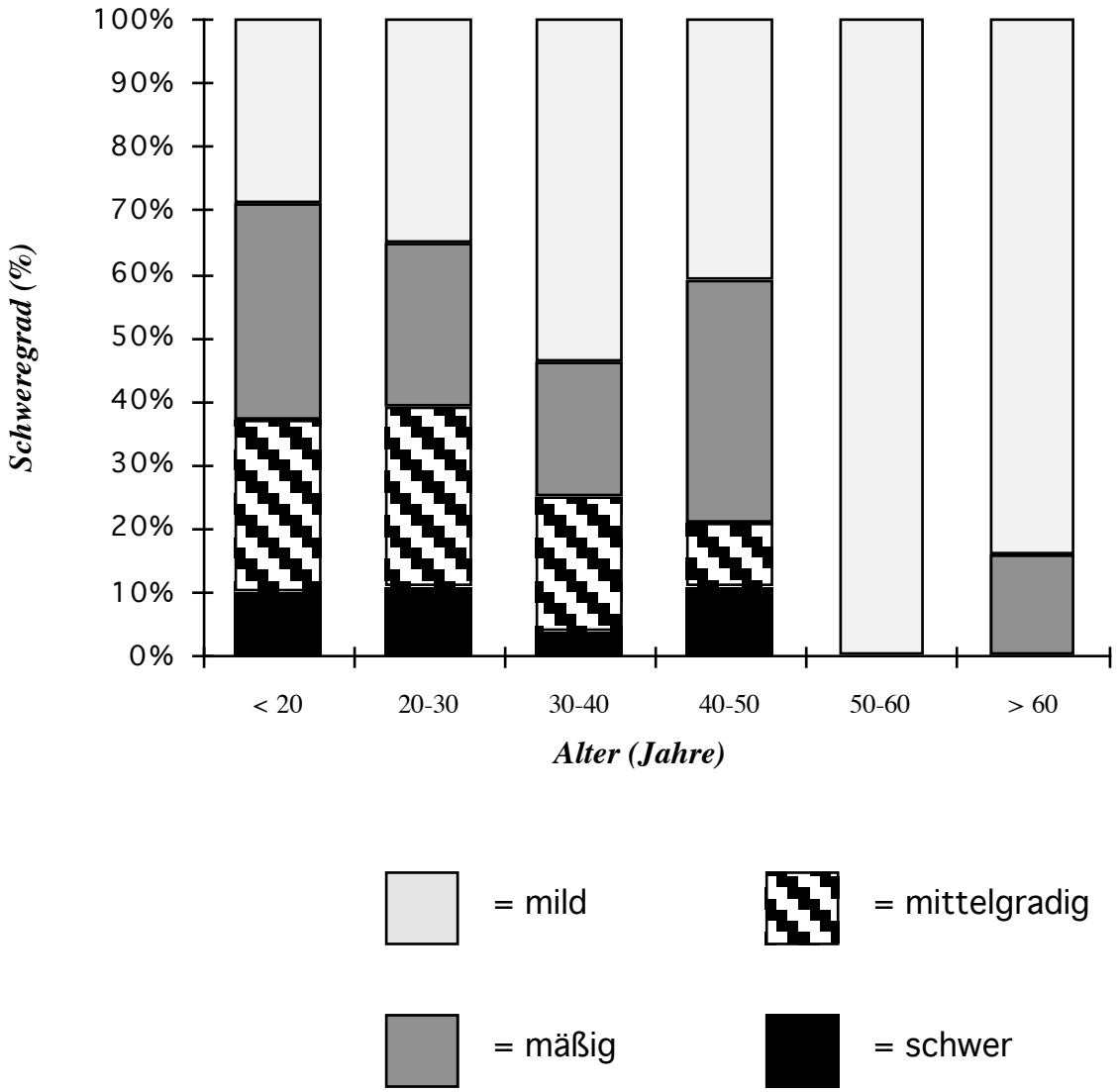
2.7 Prognose

Zum Tourette-Syndrom gibt es bisher keine systematischen katamnestischen Studien, die den Langzeitverlauf beurteilen und Aussagen über die Prognose der Erkrankung treffen. Vereinzelte Kasuistiken berichten sowohl über Spontanremissionen wie auch über lebenslange Verläufe (FERNANDO, 1976; GILLES DE LA TOURETTE, 1885). ABBUZZAHAB & ANDERSON (1973) sprechen von einer spontanen Remissionsrate von 3,3%. Deutlich höher mit 26% findet sich diese bei ERENBERG et al. (1987). Unter den von ihm untersuchten 58 Tourette-Patienten im Alter zwischen 15 und 25 Jahren zeigten darüber hinaus weitere 47% eine deutliche Verbesserung und nur 28% einen unveränderten bzw. verschlechterten Status. Dabei lag der Zeitpunkt der Remission bei durchschnittlich 16 Jahren. Andere Untersucher fanden ebenfalls unabhängig von einer begleitenden Medikation eine Tendenz zur Symptomreduktion (LEES et al, 1984; BRUUN et al., 1976).

Für eine mit zunehmendem Alter rückläufige Symptomatik spricht auch die Beobachtung von BRUUN & BUDMAN (1992), die in ihrem mehr als 700 Personen umfassendem Patientenkollektiv nur drei Personen oberhalb des 70. Lebensjahres fanden (Abbildung 2). Die in der Literatur insgesamt auffällig knappe Zahl an Berichten über ältere Betroffene scheint diesen Eindruck zu bestätigen. Nach allgemein anerkannten Schätzungen geht man gegenwärtig davon aus, daß 30-40% der Betroffenen während der Jugend bzw. des frühen Erwachsenenalters eine Remission und weitere 30% zumindest eine Verbesserung der Symptomatik erleben. In den verbleibenden 30% soll das klinische Bild unverändert bestehen bleiben und sich in Einzelfällen sogar verschlechtern. Insgesamt wird milderen Verlaufsformen eine günstigere Prognose zugeschrieben (BRUUN & BUDMAN, 1992).

Abbildung 2:

Altersabhängiger Schweregrad bei Patienten mit Tourette Syndrom (nach BRUUN & BUDMANN, 1992)



2.8 Vorstellungen zur Pathogenese

Trotz vielfältiger Hypothesen und Erklärungsansätze sind die pathogenetischen Mechanismen des Tourette-Syndroms auch heutzutage noch weitgehend unklar. Gegenwärtige pathogenetische Modelle basieren auf verschiedenen biochemischen, bildgebenden, neurophysiologischen und genetischen Studien. Sie gehen von einer vererbten Entwicklungsstörung der synaptischen Neuronenübertragung aus, deren Folge eine Enthemmung des kortiko-striatal-thalamisch-kortikalen Regelkreises ist (LECKMAN et al., 2001). Zusätzlich sollen epigenetische und umweltbedingte Faktoren - möglicherweise bereits pränatal - die Manifestation der Erkrankung beeinflussen (COHEN et al., 1992; LECKMAN et al., 1992).

2.8.1 Rückblick: Psychoanalytische und lerntheoretische Konzepte

Schaut man zurück auf das Ende des 19. Jahrhunderts, findet man das Tourette-Syndrom im Kontext von Hysterie und Chorea: Als ätiologischer Hintergrund der Störung wurde zur damaligen Zeit eine seelische Instabilität bzw. eine neuropathische Heredität angenommen. Die nachfolgenden Jahre prägten fast ausschließlich psychoanalytische Theorien und lern-theoretische Erklärungsmodelle.
Wie schon TURPIN (1983) in seinem Aufsatz schreibt, wurden verschiedene psychologische Modelle für die Genese wie auch das Beibehalten von Tics aufgestellt. Tics wurden als Reaktion auf frühkindlichen Objektverlust, als Versuch der Spannungsabfuhr, als phänotypisches Korrelat unterdrückter Aggressivität, als Kontrollversuch gegenüber überstarken Triebtendenzen oder als prägenitale Konversion interpretiert (FREUD, 1892; MAHLER, 1944). Sie sollen zu einer Zeit auftreten, zu der das Kind einen wesentlichen Kampf mit seiner Ich-Entwicklung auszufechten habe und so Schwierigkeiten entwickle, seine Affekte kontrolliert auszudrücken. Bevorzugt intelligente Kinder und solche mit einer besonderen Stellung innerhalb der Familienkonstellation sollen von dieser Erkrankung häufiger betroffen sein.

Lerntheoretiker wie YATES (1958) haben gemeint, dass Tics als Ergebnis einer konditionierten Vermeidungsantwort aufträten, die durch eine besondere Belastung hervorgerufen sei und sich dann durch eine mit ihr verbundene Angstreduktion verstärke. Eine Generalisierung des anfänglichen Stimulus führe dann zum Auftreten der Angst in anderen Situationen und der Tic werde zu einer zunehmend starken Gewohnheit. Ein klassischer konditionierter Abwehrreflex, hervorgerufen durch eine Konjunktivitis, aber später verbunden mit elterlichen Reaktionen oder subjektiven Stimuli, werden hier als Beispiel angeführt. Schwer erklären ließe sich allerdings die Tatsache, dass der Tic nicht verschwinde, wenn der ursprüngliche unkonditionierte Stimulus, die Konjunktivitis, nicht mehr vorhanden sei (TURPIN, 1983). Operante Modelle gingen davon aus, dass Tics entweder als ein Resultat eines traumatischen Ereignisses oder als eine normale, aber

seltene Komponente des Verhaltensrepertoires der Betroffenen auftreten und durch seine erwirkten Konsequenzen weiterbestehen. Die Antworthäufigkeit, so meinte man, solle gefestigt werden durch soziale Verstärkungsmechanismen der Tics entweder im Sinne einer sekundären Verstärkung oder im Sinne von Suchen nach Aufmerksamkeit. Die meisten Lernpsychologen vermitteln allerdings eine multifaktorielle ätiologische Betrachtungsweise, wobei psychologische oder Umweltfaktoren lediglich in dem Sinne von Bedeutung seien, dass sie die Tic-Symptomatik modulieren, die selbst von einer zugrundeliegenden organischen Dysfunktion herrühren. (ROTHENBERGER, 1992).

2.8.2 Neurochemische Befunde

Mit der Entdeckung der therapeutischen Wirksamkeit der Neuroleptika, beginnend 1961 mit Haloperidol (SEIGNOT, 1961; CHALLAS & BRAUER, 1963), rückte man von den bisherigen psychogenetischen Theorien ab und wandte sich stattdessen verstärkt neurobiologischen Gesichtspunkten zu. Die Dopamin-2-Rezeptoren-blockierende Wirkung der Neuroleptika bei der Ticunterdrückung (MOLDOFSKY & SANDOR, 1988; SINGER et al., 1988) führte zu der Vorstellung, dass als zentraler Mechanismus beim Tourette-Syndrom eine Störung dopaminerger Funktionssysteme anzusehen ist. Konkret ist hierbei von einem relativen Dopaminüberangebot oder einer Hypersensibilität der postsynaptischen Dopamin-2-Rezeptoren, insbesondere im Bereich des ventralen Striatums und dem benachbarten limbischen System die Rede (CHASE, 1986; SINGER, 2000). Mittels biochemischer Untersuchungen am Liquor und postmortal am Gehirn konnten jedoch auch Veränderungen an serotonergen (BUTLER et al., 1979; COHEN et al., 1979; SWERDLOW & YOUNG, 2001), noradrenergen (LECKMAN, RIDDLE & COHEN, 1988), cholinergen (STAHL & BERGER, 1981), gabaergen (MONDRUP et al., 1985; SWERDLOW & YOUNG, 2001) und opioiden Systemen (SANDYK, 1985) nachgewiesen werden. Die Befunde ließen zahlreiche, zum Teil recht unterschiedliche Hypothesen in Bezug auf die Pathophysiologie zu, die aber bisher sämtlich nur unzureichend überzeugten (CAINE, 1985; SANDYK, 1985).

2.8.3 Neurophysiologische und -psychologische Befunde

Auf eine organische Ursache des Tourette-Syndroms weisen auch unspezifische EEG-Veränderungen hin, die bei etwa 20 bis 50 Prozent der Betroffenen vorliegen (ROBERTSON et al., 1988; SINGER & WALKUP, 1991; ROTHENBERGER, 1992). Unter anderem ließ sich beobachten, dass einige Tourette-Patienten vor Ausübung motorischer Tics kein sogenanntes Bereitschaftspotential im EEG aufweisen (HALLET, 2001). Dieser Befunde lässt vermuten, dass Tic-Bewegungen wirklich unwillkürlich sind. SHAPIRO und Mitarbeitern (1978) zufolge finden sich EEG-Auffälligkeiten häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen, was dafür sprechen

könnte, dass Kinder mit TS gehäuft eine verzögerte Reifung ihrer elektrischen Hirnaktivität aufweisen, die sich aber beim überwiegenden Anteil der Kinder im Verlauf der Entwicklung normalisiert. Leichte Abweichungen von der Norm ließen sich auch in einer Untersuchung mit auditiv evozierten Potentialen feststellen (VAN DE WETERING et al., 1985). Ableitungen somatosensorischer oder visuell evozierter Potentiale erbrachten dagegen keine Auffälligkeiten (OBESO et al., 1982; KRUMHOLZ et al., 1983).

Wiederholt sind zudem diskrete neurologische Auffälligkeiten beschrieben worden. Oftmals findet sich - wie mehrfach bestätigt wurde - eine Beeinträchtigung der visuomotorischen Koordinationsfähigkeit. Patienten mit einem Tourette-Syndrom sollen darüber hinaus vergleichsweise häufiger durch eine signifikante Diskrepanz zwischen verbaler und handlungsbezogener Intelligenz bei ansonsten durchschnittlicher kognitiver Leistungsfähigkeit gekennzeichnet sein (GOLDEN, 1984).

2.8.4 Neuroanatomische Befunde

Mit Hilfe neuroanatomischer Untersuchungen versucht man seit längerem die beschriebenen neurochemischen und neurophysiologischen Auffälligkeiten gewissen Hirnfunktionsbereichen zuzuordnen. BALTHASAR fand 1957 bei einem Patienten postmortal eine erhöhte Dichte unreifer Neuronen im Striatum. Jüngere, in vivo durchführbare Darstellungstechniken lieferten seit den 80er Jahre umfangreiche neue Ergebnisse, erbrachten aber bis heute keine spezifisch-pathologischen Veränderungen des Gehirns (SINGER & WALKUP, 1991; SWERDLOW & YOUNG, 2001). So konnte beispielsweise eine von CAPARULO et al. (1981) mittels ***Computertomographie (CT)*** gefundene Vergrößerung der Hirnventrikel von LEES et al. (1984) nicht bestätigt werden. REGEUR et al. (1986) beurteilten die Computerromogramme von 53 Tourette-Patienten. Die in fünf Fällen gefundenen Abnormitäten waren bis auf eine zweimalige Ventrikelasymmetrie völlig uneinheitlich. Nur teilweise übereinstimmende Ergebnisse fanden sich bei DENCKLA et al. (1991) und PETERSON et al. (1992). DENCKLA et al. vermuteten aufgrund ***magnetresonanztomographischer Untersuchungen (MRT)*** bei Kindern Veränderungen im Bereich der Basalganglien; sie sahen insbesondere eine Vergößerung des Nucleus caudatus sowie ein verkleinertes Globus pallidum. PETERSON et al. (1992) fanden mit dem gleichen Verfahren bei Erwachsenen eine betont linksseitige Verkleinerung basalganglionärer Strukturen. Neuere, verfeinerte MRT-Verfahrenstechniken, durchgeführt von PETERSEN et al. (1993) und SINGER et al. (1993) ergaben übereinstimmend bei Tourette-Patienten im Vergleich zu in Alter, Geschlecht und Händigkeit gematchten Kontrollpersonen eine signifikante Volumenreduktion der linksseitigen Lenticularregion. Zusätzlich war die bei gesunden Kontrollpersonen bestehende volumetrische Asymmetrie der Basalganglien (links > rechts) im Patientenkollektiv abgeschwächt bzw. ganz aufgehoben (PETERSON, 2001).

Studien zu Funktionsleistungen des Gehirns wie die ***Positronen Emissions Tomographie (PET)*** und die ***Single Positronen Emissions Computertomographie (SPECT)*** wiesen ebenfalls Veränderungen innerhalb der Basalganglien und zusätzlich abnorme Stoffwechselaktivitäten in Arealen des frontalen Kortex sowie im limbischen System nach (BRAUN et al.,1993 und 1995; STOETTER et al. 1992; RIDDLE et al., 1992). MORIARTY et al. (1995) fanden mittels SPECT-Untersuchungen bei Tourette-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen eine Minderperfusion des linken Nucleus caudatus, des Cingulums und der mittleren linken Temporalregion. Dabei ergab sich in dieser Studie ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Minderdurchblutung und dem Schweregrad der vorliegenden Ticstörung. Ob bei Tourette-Patienten eine Erhöhung der präsynaptischen Dopamin-Transporter (MALISON et al., 1995; TURJANSKI et al., 1994) und/ oder eine erhöhte striatale Dichte von Dopamin-2-Rezeptoren vorliegt, ist umstritten (SINGER et al., 1992; TURJANSKI et al., 1994). Eine Studie an fünf eineiigen Zwillingspaaren (WOLF et al., 1996) konnte allerdings in Übereinstimmung mit Vorbefunden (SINGER et al., 1992) eine größere Verfügbarkeit von Dopamin-2-Rezeptoren innerhalb des Striatums nachweisen. Hierbei zeigte sich beim schwerer betroffenen Zwilling eine deutlich höhere Bindungskapazität des Radioliganden Iodobenzamid (Dopamin-2-Rezeptor-Antagonist) im Nucleus caudatus als beim jeweiligen Zwillingspartner. Nach PETERSON (2001) basierend u.a. auf Untersuchungen von EIDELBERG bzw. STERN und Mitarbeitern (1997, 2000) findet sich die neuronale Aktivität von Tourette-Patienten während der Unterdrückung von Tics im ventralen Globus Pallidum, im Putamen und Thalamus erniedrigt, in Bereichen, die in die Unterdrückung ungewollter Impulse involviert sind, wie in präfrontalen, parietalen temporalen und cingulär-korticalen Arealen dagegen erhöht.

2.8.5. Genetische Befunde

Bereits Gilles de la Tourette beobachtete unter den Angehörigen seiner Patienten weitere Krankheitsfälle von leichter Ausprägung und machte schon damals genetische Faktoren für die Verursachung der von ihm als "Maladie des Tics" bezeichneten Störung verantwortlich. Verschiedene Untersucher haben sich seitdem mit der Frage einer genetischen Prädisposition beim Gilles de la Tourette Syndrom auseinandergesetzt. 1959 bestätigten EISENBERG und Mitarbeiter erstmals eine familiäre Häufung von Ticstörungen. Nachfolgende Einzelfallbeschreibungen (SANDERS, 1973; FRIEL, 1973) deuteten gezielt auf eine Vererbung von Eltern auf ihre Nachkommen hin. In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche Zwillings- und Familienuntersuchungen (siehe Tabelle 9) wie auch Assoziations- und Kopplungsanalysen durchgeführt, um die zugrunde liegenden molekulargenetischen Mechanismen beim Tourette-Syndrom näher zu beleuchten.

Tabelle 9:
Übersicht zu Familienuntersuchungen bei Indexpatienten mit Tourette-Syndrom und chronischen Ticstörungen

Studie	Stichprobe/ Indexfälle	Methode	Ticstörungen unter Angehörigen 1°	diagnostische Kriterien
Wassman et al. (1978)	Klinische Population n=14 Patienten	Standardisiertes Interview	9,4% MT	
Nee et al. (1980)	Selektive Stichprobe/ TSA n=50 Probanden	Persönliches Interview	18% TD unter Eltern	
Kidd et al. (1980)	Selektive randomisierte Stichprobe n=66 Probanden	Versandter Self-Report-Fragebogen	18,6% TS/MT	
Pauls et al. (1981)	Klinische Population, konsekutiv n=52 Patienten	Standardisiertes Interview	16,2% TS/MT	DSM III
Baron et al. (1981)	Klinische Population, konsekutiv n=123 Patienten	Persönliches Interview (ausschließl. "family history")	11% TS/CT	DSM III
Comings et al. (1984)	Klinische Population, konsekutiv n=250 Patienten	Semistrukturiertes Interview	15,5% TS/MT	DSM III
Pauls et al. (1984/86)	Selektive randomisierte Stichprobe n=27 Probanden	Semistrukturiertes Interview	29,1% TS/CMT	DSM III

Fortsetzung Tabelle 9:

Price et al. (1985)	Selektive Stichprobe, TSA n=43 Zwillingspaare	Fragebogen, Telefoninterview	14,6% TS/TD	DSM III
Zausmer et al. (1987)	Klinische Population n=91 Patienten	keine Angabe	9,6% TD	keine Angabe
Pitman et al. (1987)	Klinische Population, pro- und retrospektiv n=16 Patienten	Strukturiertes Interview	17,6% TD	DSM III
Comings et al. (1989)	Klin. Population, konsekutiv n=170 Patienten	Direktes Interview	22,1% CT (Eltern)	DSM III
Pauls et al. (1991)	Randomisierte Stichprobe/ TSA n=102 Probanden	Strukturiertes Interview	24,6% TS/CT	DSM III-R
Eapen et al. (1993)	Klinische Population, konsekutiv n=40 Patienten	Semistrukturiertes Interview	30,4% TS/CMT	DSM III-R
Walkup et al. (1996)	Klinische Population, konsekutiv n=53 Patienten	Self-Report/ semistrukturiertes Interview	21,4% TS/CT	DSM III-R

Legende: TSA = Tourette Syndrome Association (amerikanische Selbsthilfegruppe), MT = multiple Tics, TS = Tourette-Syndrom, CT = Chronische Ticstörung, CMT = Chronisch motorische Ticstörung, TD = tic disorder (sämtliche Formen einer Tic-störung einschließlich transienter Verlaufsformen.

2.8.5.1 Definition des Phänotyps

Für das Tourette-Syndrom gibt es hinsichtlich der Festlegung eines validen Phänotyps bis zum heutigen Tage keinen einheitlichen Konsens. Greift man auf ältere Untersuchungen zur familiären Häufigkeit von Ticstörungen zurück, so findet man vorrangig *chronisch multiple* Tics (unklarer Definition) und das Tourette-Syndrom berücksichtigt. Über genetische Merkmale bei einfachen und kurzdauernden Tics des Kindesalters existieren bislang keine kontrollierten Ergebnisse. Die meisten damaligen Untersucher folgten damit der Annahme von Gilles de la Tourette, dass chronisch multiple Tics eine mildere Ausdrucksform des gleichen ätiologischen Faktors seien, der das Vollbild eines Tourette Syndroms ausmache (ELDRIDGE, 1977; KIDD, 1980). Chronische Ticstörungen werden auch gegenwärtig, belegt durch empirische Untersuchungen (PAULS et al., 1981, 1984, 1991), dem Tourette-Spektrum zugeordnet. Nach DSM III-R und den derzeit gültigen Klassifikationskriterien des DSM IV umfasst diese Diagnose allerdings nicht nur *multiple*, sondern auch *einzelne* chronische motorische oder vokale Tics. Weiterhin keine Berücksichtigung finden transiente Tics. Darüber hinaus lässt die jüngere Literatur aber auch solche Tics unerwähnt, die auf dem Boden aktueller Klassifikationsschemata der Gruppe der Nicht Näher bezeichneten Ticstörungen zuzurechnen sind.

Neuere Segregationsanalysen schließen neben chronischen Ticstörungen auch Zwangsstörungen und in jüngster Zeit auch subklinische Zwangsphänomene im Sinne einer variablen Expressivität des postulierten Genotyps mit ein (PAULS et al., 1991; EAPEN et al., 1993;VAN DE WETERING et al., 1993; WALKUP et al., 1996). Diese zusätzliche Erweiterung des Phänotyps findet ihre Begründung in Berichten über eine erhöhte Inzidenz von Zwangsstörungen bei Tourette-Indexpatienten als auch deren Angehörigen (STEFL, 1984; FRANKEL et al., 1986; GREEN & PITMAN, 1986; ROBERTSON et al., 1988) wie umgekehrt von Ticstörungen bei Patienten mit einer Zwangsstörung und deren Angehörigen (LEONARD et al., 1992; PAULS et al., 1995).

Eine kritische Metaanalyse, durchgeführt von SHAPIRO & SHAPIRO (1992) erbrachte allerdings keinen Beweis für eine Assoziation des Tourette-Syndroms mit Zwangsstörungen. Nach Auffassung der Autoren begründen sich die positiven Ergebnisse früherer Studien in einer mangelhaften Abgrenzung beider Störungen: "....Unwillkürliche Tics, insbesondere komplexe motorische Tics, komplexe vokale Tics und Echophänomene werden häufig als Zwangshandlungen bewertet. Somit wird der Prozentsatz an assoziierten Zwangsstörungen unter Patienten mit Tourette-Syndrom stark erhöht und ein Zusammenhang beider Störungen hergestellt und bestätigt..."

Auch meiner Einschätzung nach ist die diagnostische Entität "Zwangsphänomene" kritisch zu beurteilen: Nach den derzeit international gültigen Kriterien (DSM IV) können zwanghafte Verhaltensweisen primär zwei diagnostischen Kategorien zugeordnet werden: Zwangsstörungen (obsessive-compulsive disorder, OCD) und zwanghaften Persönlichkeitsstörungen (obsessive-compulsive personality disorder, OCPD). Ritualisierte beziehungsweise zwanghafte Gedanken oder Handlungen, die das normale Maß überschreiten, jedoch nicht die zur Diagnosestellung OCD oder OCPD notwendigen Kriterien erfüllen, werden gegenwärtig allgemein als sogenannte "Zwangsphänomene" (obsessive-compulsive symptoms oder behavior, OCS/OCB) subklassifiziert. Es handelt sich hierbei um eine willkürlich geschaffene Restkategorie, die keinen einheitlichen Diagnosekriterien unterliegt. Die Übergänge derartiger Phänomene zu leichteren Formen einer Zwangsstörung oder einer zwanghaften Persönlichkeitsstörung sind häufig fließend. Eine eindeutige diagnostische Zuordnung ist in Ermangelung klar definierter Grenzen unter Umständen schwierig. Dies gilt insbesondere bei Vorliegen weiterer psychiatrischer Auffälligkeiten (z.B. Depressivität, autistische Verhaltensweisen etc.).

2.8.5.2 Zwillingsuntersuchungen

Hinweise auf die ätiologische Bedeutung genetischer Faktoren beim Tourette-Syndrom stammen neben einer Reihe von kasuistischen Zwillingsbeobachtungen insbesondere aus systematischen Untersuchungen an ein- und zweieiigen Zwillingen (WASSMAN et al., 1978; SHAPIRO et al., 1978; JENKINS & ASHBY, 1983, WASERMAN et al., 1983; VIEREGGE, 1987; HYDE et al. 1992). PRICE und Mitarbeiter veröffentlichten 1985 einen Bericht, in dem sie Konkordanzraten von 30 monozygoten und 13 dizygoten Zwillingen verglichen. Das Zwillingskollektiv wurde durch Anfragen bei der Tourette-Selbsthilfegruppe in Nordamerika gewonnen und ist somit allerdings nicht auslesefrei erfasst. Die per Telefoninterview gewonnenen Daten dieser Studie ergaben Konkordanzraten für das Tourette-Syndrom von 53% bei monozygoten und 8% bei dizygoten Paaren. Eine Erweiterung der diagnostischen Kriterien um jegliche Arten von Tics beim Ko-Zwilling erhöhte die Konkordanzraten in einer späteren Verlaufsuntersuchung bei Verwendung einer direkten Interviewtechnik sogar auf 77 bis 100% für monozygote bzw. 23% für dizygote Zwillinge (PRICE, 1985). Dieser Befund unterstreicht das Vorhandensein von genetischen, aber auch nicht-genetischen Einflussfaktoren in Hinblick auf die Ätiologie und phänotypische Ausprägung von Ticstörungen. Er veranschaulicht aber auch die Bedeutung einer klaren Phänotypdefinition sowie den Stellenwert eines sorgfältigen "face-to-face"-Interviews hinsichtlich einer bestmöglichen Einschätzung der Erkrankungsinzidenz.

2.8.5.3 Familienuntersuchungen

Mit Beginn der 70er Jahre erfolgten zum Tourette-Syndrom systematische Familienstudien, die ebenfalls genetische Einflüsse wahrscheinlich machten. Eine der ersten Familienuntersuchungen wurde von ELDRIDGE und Mitarbeitern (1977) durchgeführt. Von insgesamt 21 Tourette-Probanden der amerikanischen TS-Selbsthilfegruppe zeigten hier 18 (85,7%) eine positive Familienanamnese für motorische und/oder vokale Tics. Eine vergleichbar hohe Rate (66,7%) konnte zuvor in einem klinischen Patientenkollektiv nachgewiesen werden, das MOLDOFSKY und Mitarbeiter (1974) untersuchten. Die Arbeitsgruppe um GOLDEN (1978) fand in 12 von 39 (30%) Familien insgesamt 17 weitere Angehörige mit einer chronischen Ticstörung. 1984 identifizierten KURLAN und Mitarbeiter (1986) einen sehr großen Stammbaum kanadischer Mennoniten. Unter den insgesamt 503 Mitgliedern dieser in Alberta (Kanada) lebenden Sippe wurden im Rahmen einer Erstuntersuchung unter 69 Mitgliedern 29 (42%) Fälle mit Tourette-Syndrom oder Chronischer Ticstörung diagnostiziert. Im Verlauf der Untersuchung erhöhte sich diese Anzahl bis 1987 bei mittlerweilen 159 persönlich interviewten Familienmitgliedern auf 59 (34%) betroffene Angehörige. Zu vergleichbaren Ergebnissen gelangten zwei nachfolgende Studien. ROBERTSON & GOURDIE (1990) kamen bei 122 Mitgliedern einer über sechs Generationen verteilten Großfamilie zu einer Häufigkeitsrate von 37,7%. Die entsprechende Rate für ein Tourette-Syndrom oder eine Chronische Ticstörung in einem von CURTIS und Mitarbeitern (1992) untersuchten Stammbaum (107 Angehörige) lag mit 45,8% leicht höher.

Ein größeres Familienkollektiv wurde von PAULS und Mitarbeitern (1986a,b) untersucht. Es umfasste 86 Probanden, rekrutiert über die amerikanische Tourette-Selbsthilfegruppe und 338 Verwandte. Den hier ermittelten Ergebnissen zufolge leiden etwa 8% der erstgradigen Angehörigen eines TS-Patienten ebenfalls unter einem Tourette-Syndrom. Das entsprechende Risiko für chronisch motorische Tics liegt mit 16,3% doppelt so hoch. In einer Kontrollgruppe bestehend aus nicht blutsverwandten Familienmitgliedern fand sich dagegen für Chronische Ticstörungen nur eine Erkrankungshäufigkeit von 2-3%.

Den Befunden von PAULS und Mitarbeitern stehen in jüngerer Zeit lediglich zwei weitere Familienbefunde gegenüber. Eine englische Arbeitsgruppe untersuchte 40 konsekutive Patienten einer Tourette-Klinik sowie 168 Angehörige. Sie beobachteten unter erstgradigen Verwandten Raten von 17,9% für ein Tourette-Syndrom und 12,5% für chronische Ticstörungen (EAPEN et al., 1993). Etwas niedrigere Raten von 13,6% beziehungsweise 7,8% wurden von WALKUP und Mitarbeitern (1996) in Familien von Kindern mit einem Tourette-Syndrom ermittelt. Eine

chronologische Übersicht über bisher erfolgte Familienuntersuchungen zum Tourette-Syndrom beziehungsweise zu chronischen Ticstörungen findet sich zusammen mit den Zwillings-untersuchungen in Tabelle 9.

2.8.5.5 Genetische Modellvorstellungen

Zwillings- und Familienstudien konnten übereinstimmend eine familiäre Häufung für das Tourette-Syndrom beziehungsweise eine chronische Ticstörung nachweisen (siehe 1.3.2 und 1.3.3). Für beide Krankheitsbilder fanden sich zudem Hinweise auf eine vertikale (generationsübergreifende) Transmission. Bereits früh wurde vermutet, dass in Familien eines TS-Indexfalles chronische Ticstörungen möglicherweise eine mildere Verlaufsform der gleichen Störung darstellen (ELDRIDGE et al., 1977; GOLDEN, 1978; KIDD et al., 1980; PAULS et al., 1981). Weiterhin besteht gegenwärtig Unklarheit darüber, ob es sich beim Tourette-Syndrom ursächlich um ein monogenes oder aber heterogenes Geschehen handelt und welcher spezifische Vererbungsmodus der Störung zugrunde liegt.

Erste Familienstudien in den achtziger Jahren führten zur Identifikation verschiedener Übertragungsmodelle. So wurde neben einem einzelnen Hauptgeneffekt (BARON et al., 1981; KIDD & PAULS, 1982; PRICE et al., 1987), auch ein polygenes (COMINGS et al., 1984; DEVOR, 1984) und multifaktorielles Vererbungsmuster in Betracht gezogen. In den 80er und frühen 90er Jahren wurde basierend auf Befunden aus Familien- und Segregationsanalysen amerikanischer, englischer und holländischer Untersucher (PAULS et al., 1990, 1991; CURTIS et al., 1992; VAN DE WETERING, 1993; EAPEN et al., 1993) beim Tourette-Syndrom von einem autosomal-dominanten Erbgang mit inkompletter Penetranz und variabler Expression ausge-gangen. Hinweise für einen autosomal-dominant vererbten Hauptgeneffekt fanden sich in einer der letzten Untersuchungen besonders dann, wenn der Phänotyp zusätzlich zu Chronischen Ticstörungen auch um transiente Ticformen und Zwangsphänomene erweitert wurde (EAPEN et al., 1993).

Zwei jüngere Segregationsuntersuchungen (HASSTEDT et al., 1995; WALKUP et al. 1996) ließen den Schluss eines gemischten Modells zu, wonach die Anfälligkeit für ein Tourette-Syndrom durch einen additiven - weder strikt dominanten noch strikt rezessiven - Hauptlocus bei zusätzlichem multifaktoriellem Hintergrund vermittelt wird. Hierbei wird angenommen, dass eine genetische Prädisposition im Sinne einer erhöhten Vulnerabilität für die Erkrankung besteht, aber andere Faktoren (z.B. Infektionen, perinatale Komplikationen, etc.) letztlich das Ausmaß der

Genexpression beeinflussen und die Zahl der beteiligten Gene (ein oder zwei) möglicherweise den Schweregrad des Tourette-Syndroms bestimmen. Das Modell einer polygenen Vererbung erwies sich in dieser Untersuchung als nicht signifikant.

2.8.5.5 Molekulargenetische Befunde

Seit Ende der 80er Jahre sind beim Tourette-Syndrom molekulargenetische Untersuchungen durchgeführt worden. Zu nennen sind Kopplungs- und Assoziations-untersuchungen. Bis heute konnten jedoch keine Kopplungsstudien repliziert werden. Klassische familienbasierte parametrische Kopplungsanalysen erbrachten keine signifikanten Lod scores (HEUTING et al., 1995; COHEN & LECKMAN, 1994).
Mittels Assoziationsuntersuchungen wurden vorrangig verschiedene Polymorphismen von Dopamin- und Serotoninrezeptorgenen überprüft, da diese aufgrund pharmakologischer Untersuchungsbefunde als Kandidatengene für das Tourette-Syndrom gelten. Positive Ergebnisse von COMINGS und Mitarbeitern (1991, 1993), die über Assoziationen von bestimmten Dopamin-D_2- bzw. D_3-Rezeptorallelen mit dem Tourette Syndrom berichten, konnten bislang allerdings nicht repliziert werden (NÖTHEN et al. 1994a,b; GELERNTER et al., 1994, HEBEBRAND et al., 1993 und 1997). Entsprechende Untersuchungen zum Dopamin-D_4-Rezeptor ergaben ebenfalls negative Befunde (GRICE et al., 1996, HEBERAND et al., 1997). Eine Untersuchung der Repeatsequenz im Huntington Gen ergab ebenfalls keine Verlängerung der $(CAG)_n$-Sequenz (HEBEBRAND et al., 1995).
Zwischenzeitlich wurde vom internationalen Tourette Konsortium (TOURETTE SYNDROME ASSOCIATION INTERNATIONAL CONSORTIUM FOR GENETICS, 1999), dem unsere Arbeitsgruppe angehört, nach der "affected sib-pair"-Methode eine nicht-parametrische Kopplungsstudie unternommen. Die insgesamt enttäuschenden Befunde scheinen einen oligo- bis polygenen Erbgang nahezulegen. Wahrscheinlich besteht zudem genetische Heterogenität.

2.8.6 Epigenetische und umweltbedingte Faktoren

Auf eine Einflussnahme von Umweltfaktoren bei Individuen mit genetischer Vulnerabilität für ein Tourette-Syndrom deuten insbesondere Ergebnisse aus Zwillingsuntersuchungen hin. So fand sich beispielsweise im Vergleich zwischen diskordanten eineiigen Zwillingspartnern bei den nicht-betroffenen Ko-Zwillingen ein deutlich höheres Geburtsgewicht (LECKMAN et al., 1987).

Andere Studien an monozygoten Zwillingen konnten eine signifikante Korrelation zwischen Komplikationen in der Schwangerschaft und dem Schweregrad einer bestehenden Ticsymptomatik aufzeigen (LECKMAN et al., 1990; HYDE et al., 1992). Zudem sind nach LEES et al. (1984) Geburtskomplikationen unter Tourette-Patienten häufig (25%).
Bevorzugt wurden deshalb prä- und perinatalen Faktoren - mit möglicherweise frühen Auswirkungen auf die Entwicklung dopaminerger Rezeptoren - ein nicht unerheblicher Stellenwert in Hinblick auf die Ausprägung von Ticstörungen zugesprochen (LECKMAN et al., 1990). Zu den weiteren möglichen Kandidaten mit Einfluss auf die Expression zählen chronisch-intermittierende Belastung durch psychosozialen Stress, thermische Einwirkungen (LOMBROSO et al., 1984) und die Einnahme von androgenen Steroiden (LECKMAN et al., 1990), Kokain (MESULAM, 1986) und anderen zentralstimulierenden Substanzen (PRICE et al., 1986).

Seit längerem wird beim Tourette-Syndrom zudem eine neuroimmune Diathese diskutiert (HALLET & KIESSLING, 1997); ätiopathologisch sollen hier insbesondere pädiatrischen Autoimmunerkrankungen aus der Gruppe A der ß-hämolysierenden Streptokokken (PANDAS) eine Rolle spielen (ALLEN. 1997; HALLET et al., 2001; CARDONA et al., 2001; BOTTAS et al., 2002). Erhöhte serale Antikörpertiter gegen Streptokokken (SWEDO et al., 1997; MÜLLER et al., 2000), häufiger Nachweis von B-Lymphozyten-Antigen D 8/17 (MURPHY et al., 1997) und erhöhten Spiegeln an antineuronalen Antikörpern gegen das Putamen bei Kindern mit Bewegungs-störungen beziehungsweise mit einem Tourette-Syndrom (SINGER et al., 1998) untermauern diese Vermutung. Ein Beziehung zwischen dem Nachweis antineuronaler Antikörper und dem Manifestationsalter beziehungsweise dem Schweregrad der Ticstörung oder komorbiden Störungen ergab sich bisher jedoch nicht (SINGER et al., 1998). Auch erscheint vielen Autoren der kausale Zusammenhang zwischen Streptokokkeninfektionen und einem Tourette-Syndrom jedoch noch unzureichend belegt; sie stehen daher entsprechenden therapeutischen Maßnahmen eher kritisch gegenüber (KURLAN 1998, 1999; PERLMUTTER et al., 1999; HAMILTON et al., 2001).

Abschließend sei angemerkt, dass anhand formalgenetischer Analysen gegenwärtig die Auffassung besteht, dass 10 bis 35% der Tourette-Fälle als nicht erblich bedingt anzusehen sind. Sie werden als sogenannte Phänokopien betrachtet und unterstreichen die Beteiligung epigenetischer und umweltbedingter Faktoren (LECKMAN et al., 1987; HYDE et al., 1992; COHEN & LECKMAN, 1994; LECKMAN & PETERSON, 1993).

3. Fragestellung und Hypothesen dieser Arbeit

Die genetischen Forschungen zum Tourette-Syndrom in den letzten Jahrzehnten liefern, wie anhand der im vorigen Kapitel referierten Studien aufgezeigt, recht eindrückliche Hinweise auf eine Beteiligung genetischer Einflussfaktoren bei der Genese dieses Störungsbildes. Die Ergebnisse früherer Untersuchungen sind jedoch sehr unterschiedlich, die Befunde zudem bei unzureichend beschriebenen Ausgangsstichproben und oftmals wenig transparenter Methodik vor dem Hintergrund sich über die Jahre hinweg wandelnder diagnostischer Kriterien nur eingeschränkt vergleichbar. Bisherige Studien haben – so lässt sich resümierend festhalten - zwar eine Vielzahl spekulativer Übertragungsmodelle zu Tage gefördert, den genauen Erbgang jedoch nicht klären können und stattdessen Fragen zur phänotypischen Variabilität des postulierten Genotyps aufgeworfen. Diese Entwicklung hat den in Forscherkreisen anfänglich vorhandenen Optimismus, die Genese dieser Erkrankung rasch klären zu können, gedämpft, und wirft unter anderem nicht zuletzt erneut die Frage nach genaueren Angaben zur Inzidenz und Prävalenz des Tourette-Syndroms in der Allgemeinbevölkerung auf.

Um weiteren Aufschluss über die vermuteten genetischen Hintergründe des Gilles de la Tourette Syndroms zu erhalten, wurden in dieser Arbeit Familienuntersuchungen bei Indexpatienten mit einem Gilles de la Tourette Syndrom oder einer Chronischen Ticstörung durchgeführt. Die Studie war vorrangig dazu angelegt, die familiären Raten an Ticstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit einem Tourette-Syndrom zu ermitteln. Bei letztlich nicht geklärtem Phänotyp war es dabei wichtig, das klinische Erscheinungsbild, die Dauer und den Schweregrad der Ticsymptomatik sowie darüberhinaus solche psychiatrischen Störungsbilder zu erfassen, denen ein möglicherweise ätiologischer Zusammenhang zum Tourette-Syndrom zugeschrieben wird, um diese Befunde letztlich zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien detailliert darzulegen. Der intendierte Charakter der Studie war betont deskriptiv und auf umfangreiche Vergleiche ausgerichtet, auf statistisch-analytische Verfahren wurde dagegen kein Wert gelegt.
Ein weiteres Vorgehen bestand darin, die in Familien von Kindern und Jugendlichen mit einem Tourette-Syndrom erhobenen familiären Häufigkeiten an Ticstörungen und anderen "relevanten" psychiatrischen Störungen denen in klinischen Kontrollfamilien, d.h. in Familien von Kindern und Jugendlichen mit anderen psychiatrischen Störungsbildern ermittelten, gegenüberzustellen. Diese Vorgehensweise soll die Aussagekraft der ermittelten Daten erhöhen. Sie trägt ferner dem Sachverhalt Rechnung, dass Studien zur Prävalenz von Ticstörungen sowohl in klinischem Klientel wie in der Allgemeinbevölkerung bislang nur sehr uneinheitliche Ergebnisse erbrachten. Bisherige Schätzungen zur Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung zeigten desweiteren eine große Variabilität und haben sich zudem über die Jahrzehnte verändert.

Wie bereits an obiger Stelle ausgeführt wurde im Rahmen dieser Arbeit zunächst ein Vergleich der eigenen Ergebnisse mit den entsprechenden Befunden anderer Studien angestrebt. Verschiedene Angaben aus vorhergehenden Familienuntersuchungen bei Patienten mit einem Tourette-Syndrom galt es hierbei zu überprüfen.

1. *Etwa 10-35% der Indexfälle zeigen keine familiäre Belastung an Ticstörungen* (LECKMAN & PETERSEN, 1993*).*

2. *Das Morbiditätsrisiko für ein Tourette-Syndrom unter Verwandten 1. Grades liegt bei 8 - 18% , das für eine weitergefasste chronische Ticstörung bei etwa 25% - 30%* (PAULS et al., 1991; EAPEN et al., 1993*). Männlichen Angehörigen obliegt dabei ein höheres Erkrankungsrisiko für ein Tourette-Syndrom als weiblichen.*

3. *Das Morbiditätsrisiko für eine Zwangsstörung unter erstgradigen Angehörigen von Indexfällen wird mit 14,5% angegeben* (PAULS et al., 1991). *Bevorzugt von einer reinen (Fehlen einer assoziierten Ticstörung) Zwangsstörung betroffen sind hierbei weibliche Personen.*

Ein weiteres Anliegen dieser Arbeit bestand darin, Fragen zur phänotypischen Variabilität zu klären. Zwangsstörungen und in jüngster Zeit auch subklinische Zwangsphänomene werden von vielen Untersuchern als variable Expression des postulierten Tourette-Gens angesehen. Vor diesem Hintergrund galt zu überprüfen, ob und inwieweit ein Zusammenhang zwischen der Komorbidität des Indexpatienten und der familiären Psychopathologie besteht. In diesem Zusammenhang wurden zwei Hypothesen formuliert:

Hypothese I

Unter der Annahme, dass Zwangsstörungen bei Angehörigen eines Indexpatienten mit einem Tourette-Syndrom Ausdruck einer variablen Expression eines zugrundeliegenden Genotyps sind, sollten die familiären Raten an Zwangsstörungen unabhängig davon sein, ob der Indexpatient die Kriterien einer Zwangsstörung erfüllt oder nicht.

Hypothese II

Alternativ ließe sich die Hypothese aufstellen, insbesondere angesichts der Tatsache, dass verschiedene Untersucher immer wieder auf die Bedeutung genetischer Faktoren bei Erkrankungen wie beispielsweise Zwangsstörungen, Hyperkinetischem Syndrom und affektivem Störungen hinweisen, dass Begleitstörungen im Indexpatienten möglicherweise im Zusammenhang zur elterlichen Psychopathologie zu sehen sind und unabhängig vom Tourette-Syndrom vererbt werden.

4. Methodik und Durchführung der Familienuntersuchung

4.1 Stichprobe

4.1.1 Identifikation der Patienten

In die Untersuchung einbezogen wurden Patienten und Patientinnen, die von Januar 1983 bis Dezember 1996 im Rahmen einer ambulanten, teilstationären oder stationären Behandlung in der Kinder- und Jugendpsychiatrie der Philipps Universität Marburg in die Kliniksdokumentation mit der ICD-9 Diagnose 307.2 einer Ticstörung eingegangen waren. Die Rekrutierung erfolgte unabhängig vom Schweregrad der Ticstörung, d.h. es wurden auch solche Patienten eingeschlossen, bei denen die Ticstörung lediglich eine Nebendiagnose darstellte.
Die Gesamtstichprobe umfasste insgesamt 191 Patienten, 20 weibliche und 171 männliche.

4.1.2 Klassifikation

Im Zeitraum von Januar 1983 bis November 1991 erfolgte die Diagnosestellung bei ambulant und stationär behandelten Patienten nach dem multiaxialen Klassifikationsschema (MAS) auf der Basis des ICD-9 (deutsche Bearbeitung REMSCHMIDT & SCHMIDT, 1986). Seit Beginn des Jahres 1992 wurde das MAS durch die ICD 10-Kriterien ersetzt. Im Rahmen der durchgeführten Familienuntersuchungen wurden zur Diagnosestellung die aktuellen Forschungskriterien nach DSM III-R (APA, 1987), eine überarbeitete Version des DSM III (APA, 1980), zugrunde gelegt.

4.1.3 Retrospektives Kollektiv

Um eine große Anzahl verwertbarer Daten zu erhalten, wurde die Untersuchung sowohl retro- als auch prospektiv durchgeführt. Über vorhandene Dokumentationssysteme gelang es zunächst 122 Patienten (12 weibliche, 110 männliche) zu erfassen, die in dem Zeitraum von Januar 1983 bis Ende November 1991 mit der ICD 9 Diagnose "Tics" (307.2) verschlüsselt worden waren. Bei diesem Kollektiv handelte es sich um Patienten, denen auf der ersten Achse eine Ticstörung entweder als Haupt- oder Nebendiagnose zugeordnet worden war. Nicht erfasst werden konnten solche Ticstörungen, die lediglich auf Platz 3 der Diagnoserangordnung rangierten und sich so einer Verschlüsselung entzogen. Erschwerend in Hinblick auf die retrospektive Rekrutierung wirkte sich die Tatsache aus, dass ein Tourette-Syndrom nach ICD 9-Kriterien anders definiert wurde als nach den gegenwärtig gültigen klinischen Kriterien des

ICD 10. Letztere entsprechen im wesentlichen den DSM III-R-Kriterien. Das ICD 9 beschreibt das Tourette-Syndrom als eine eher schwere Verlaufsform einer Ticstörung mit komplexen vokalen Tics. Es war deshalb davon auszugehen, dass eine nicht unerhebliche Zahl der Patienten, die ehemals die Diagnose einer Tic-Störung erhalten hatten, nun unter Anwendung der DSM III-R-Kriterien ein Tourette-Syndrom aufweisen würden. Es erfolgte eine gründliche Durchsicht sämtlicher Krankengeschichten, um Informationen zur Person, zum Krankheitsbild und zur Familienanamnese zu erheben und in ein standardisiertes Dokumentationssystem zu übertragen.

Es fanden sich sieben (5,7%) Patienten, die bereits zum damaligen Behandlungszeitpunkt die Diagnose eines Tourette-Syndroms erhalten hatten. Wie zu vermuten war, handelte es sich dabei um vergleichsweise schwere Störungsbilder mit begleitender Koprolalie. Bei weiteren 42 Patienten wies die Krankengeschichte ebenfalls motorische *und* vokale Tics sowie in 66 Fällen isolierte motorische oder vokale Tics aus. Jedoch ließ sich die zur Diagnosestellung einer Chronischen Ticstörung erforderliche Erkrankungsdauer (>1 Jahr) nicht näher festlegen.

31 (6 weibliche, 25 männliche) der insgesamt 122 Patienten wurden im Rahmen der ersten Recherche aus der Stichprobe ausgeschlossen. In 15 Fällen ließ sich eine in der Kliniks-dokumentation verschlüsselte Ticstörung an Hand der Krankengeschichte nicht bestätigen. Hierbei ist unklar, ob der damals behandelnde Therapeut es unterließ, die Tics in den Unterlagen zu dokumentieren, oder ob ein Verschlüsselungsfehler zugrunde liegt. 14 weitere Patienten waren in Hinblick auf eine Teilnahme an der Untersuchung ungeeignet, da es sich bei ihnen um Adoptivkinder (n=1), um Patienten aus schwierigen familiären Verhältnissen (n=13) oder um solche mit einer schweren geistigen Behinderung (n=2) handelte. Zwei weitere Patienten waren inzwischen laut Vermerk in der Krankenakte verstorben. Das retrospektive Ausgangskollektiv (siehe Tabelle 10) umfasste letztlich noch 91 Patienten (85 männliche, 6 weibliche).

4.1.4 Prospektives Kollektiv

Parallel zur retrospektiven erfolgte eine prospektive Rekrutierung von Patienten mit einem Tourette-Syndrom beziehungsweise einer chronischen Ticstörung. Diese vollzog sich in enger Zusammenarbeit mit den im klinischen Bereich tätigen Ärzten, wobei die im poliklinischen oder stationären Rahmen beschäftigten Kollegen nicht nur entsprechende Patienten rückmeldeten, sondern vielfach auch eine erste Kontaktaufnahme in die Wege leiteten. Bei poliklinischen Patienten erfolgte eine erste Kontaktanbahnung häufig bereits im Rahmen der Erstvorstellung. Eine regelmäßige Abfrage der Datendokumentationssysteme sicherte darüber

hinaus eine möglichst umfassende prospektive Erfassung von Patienten. Es ist allerdings davon auszugehen, dass Ticstörungen im ambulanten Bereich, insbesondere bei leichterer Ausprägung, nicht immer erkannt und erfasst wurden. So stehen bei einer leichteren Ticstörung, die nicht der Anlass zur Vorstellung war, für den behandelnden Arzt naturgemäß andere Verhaltensauffälligkeiten von größerer klinischer Relevanz im Vordergrund. Auch werden Tics von Betroffenen aus einem Gefühl der Peinlichkeit heraus in derartigen Situationen häufig willkürlich unterdrückt.
Insgesamt umfasste die prospektive Stichprobe 69 Patienten. Tabelle 10 der vorhergehenden Seite zeigt den Untersuchungsstatus und die Geschlechtsverteilung des prospektiven Kollektivs.

Tabelle 10:
Behandlungsstatus* und Geschlechtsverteilung der Patienten im retro- und prospektiven Ausgangskollektiv

	Jungen (n)	**Mädchen (n)**	**Insgesamt (n)**
Retrospektiv	85	6	**91**
ambulant	78 (92%)	6 (100%)	84 (92%)
stationär	18 (21%)	2 (33%)	20 (22%)
teilstationär	2 (2%)	0 (0%)	2 (2%)
Prospektiv	60	9	**69**
ambulant	52 (87%)	7 (78%)	59 (86%)
stationär	15 (25%)	3 (33%)	18 (26%)
teilstationär	0 (0%)	1 (11%)	1 (2%)
Insgesamt	**145**	**15**	**160**

Legende: * Bei einigen Patienten erfolgte sowohl eine ambulante wie stationäre, vereinzelt auch eine zusätzliche teilstationäre Behandlung. Innerhalb des retrospektiven Kollektivs ergaben sich deshalb 15, innerhalb des prospektiven Kollektivs 8 Mehrfachnennungen. Die Prozentsätze ergänzen sich insofern nicht auf 100 Prozent.

4.1.5 Kontaktaufnahme

Ergab sich im Rahmen einer stationären oder ambulanten Behandlung beziehungsweise bei retrospektiver Vorgehensweise anamnestisch, d.h. nach ausführlicher Durchsicht der Krankengeschichte die Diagnose eines Tourette-Syndroms oder einer chronischen Ticstörung oder zumindest deutliche Hinweise auf das Vorliegen einer dieser beiden Störungsbilder, so wurde die entsprechende Familie mündlich oder schriftlich kontaktiert und nach ausführlicher Aufklärung um eine Teilnahme an der Untersuchung gebeten. Dabei wurden zunächst diejenigen Familien bevorzugt, die sich noch in aktueller Behandlung befanden oder alternativ solche, die in den letzten zwei Jahren vorstellig geworden waren und zusätzlich eine positive Familienanamnese aufwiesen. Jede der angeschriebenen Familien wurde erneut - diesmal telefonisch - kontaktiert, um bei gegebenem Einverständnis zur Teilnahme einen Termin für die Untersuchung abzusprechen. Für die Studie lag ein positives Votum der Ethikkomission der Philipps-Universität Marburg vor.

4.1.6 Das Nichtteilnehmer- und Verweigererkollektiv

Angeschrieben wurden alle 91 Patienten der retrospektiven Stichprobe; 59 hiervon schieden aus der Untersuchung aus (siehe Tab. 11).
In sieben Fällen scheiterte die Kontaktaufnahme mit den entsprechenden Familien, da diese entweder unbekannt verzogen oder bedingt durch Auslandsaufenthalte zum Untersuchungszeitpunkt nicht verfügbar waren. Bei sechs weiteren Patienten konnte nach telefonischer Rücksprache auf das Vorliegen einer transienten Ticstörung (Dauer der Ticstörung < 1 Jahr) geschlossen werden; die entsprechenden Familie wurden von einer Teilnahme an der Untersuchung ausgeschlossen. Weitere 46 (51%) Familien lehnten eine Teilnahme an der Untersuchung ab.
Die angegebenen Gründe für die Ablehnung waren unterschiedlich (siehe Tabelle 11). Bei deutlich gebesserter und vielfach nur noch schwach ausgeprägter Symptomatik sowie Fehlen einer offensichtlichen familiären Belastung erwies sich ein nicht unerheblicher Teil der Patienten beziehungsweise deren Eltern für eine Mitarbeit leider nur unzureichend motiviert. Der genetische Hintergrund der Studie war dagegen unerwarteterweise nur selten ein Ablehnungsgrund.
Das retrospektive Kollektiv reduzierte sich letztlich auf 32 Familien.

Bei den Patienten der prospektiven Stichprobe war die Bereitschaft zur Teilnahme deutlich größer. Die höhere Motivation, die sich insbesondere bei den stationär behandelten Patienten beziehungsweise deren Familien zeigte, war vielfach mit dem Wunsch nach ausführlicher

Information über das Krankheitsbild verknüpft. Bei stationären Patienten bot sich zudem die Möglichkeit, Eltern im Rahmen eines Besuches ihres Sohns/ihrer Tochter zu befragen, so dass diesen durch die Teilnahme an der Untersuchung kaum Unbequemlichkeiten entstanden.
Von den 69 prospektiv erfassten Familien lehnten insgesamt 23 (33%) eine Mitarbeit an der Untersuchung ab. Das Verweigererkollektiv umfasste ausschließlich Patienten aus dem poliklinischen Bereich. Die entsprechenden Ablehnungsgründe finden sich in Tabelle 11 dargestellt.
Prospektiv ergab sich damit ein verbleibendes Kollektiv bestehend aus 46 Patienten.

Tabelle 11:
Gründe für eine Nichtteilnahme an der Untersuchung im prospektiven (n = 69) und retrospektiven Patientenkollektiv (n = 91)

	Prospektiv	Retrospektiv
Angst vor einer Blutentnahme	n = 2	
Verzogen, nicht erreichbar		n = 7
Vorliegen einer ehemaligen transienten Ticstörung		n = 6
Zu großer Zeitaufwand	n = 5	n = 12
Unzufriedenheit mit der klinischen Behandlung		n = 4
Mangelnde Motivation bei leichter oder gebesserter Symptomatik	n = 3	n = 18
Genetische Hintergrund der Studie		n = 2
Angst, das Kind "damit" zu belasten	n = 2	
Unklare Vorbehalte/Ängste bei ausländischen Familien	n = 6	
"Davon nichts wissen zu wollen" (Jugendliche)	n = 5	n = 10
Insgesamt	**n = 23**	**n = 59**

Fazit der Rekrutierung: Nach Durchsicht der Krankengeschichten und einer ersten Kontaktaufnahme standen für eine Untersuchung noch 78 Probanden (46 prospektiv, 32 retrospektiv rekrutiert) und deren Familien zur Verfügung.

4.2. Durchführung der Datenerhebung

4.2.1 Untersuchungsinstrumente

Die Daten der Familienuntersuchung wurden zum großen Teil durch ein strukturiertes Interview erhoben. Benutzt wurde für die Untersuchung des Probanden und der Angehörigen eine übersetzte Version des "Child or Adult Schedule for Tourette and other Behavioral Disorders" (STOBS), welches speziell zur Durchführung von Familienuntersuchungen zum Tourette-Syndrom entwickelt wurde (PAULS & HURST, Yale University, 1987). Es enthält eine umfangreiche Sektion zu Tics und erfragt darüber hinaus weitere psychopathologische Störungen. Besonders ausführlich berücksichtigt werden dabei Zwangsstörungen und Zwangsphänomene, basierend auf der 1989 von GOODMAN et al. entwickelten Yale-Brown-Obsessive Compulsive Scale. Die für Kinder unter 15 Jahren verwandte Kinderversion ist weitgehend mit dem KIDDIE-SADS (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Epidemiological version; PUIG-ANTICH et al., 1980) identisch. Bei Probanden beziehungsweise Angehörigen ≥15 Jahren wurde zusätzlich das Leyton Obsessional Inventory (LOI; SNOWDON, 1980), ein Zwangsfragebogen, eingesetzt. Die Datenerfassung von jüngeren Geschwisterkindern (<15 Jahre) ohne anamnestischen Hinweis auf eine Tic- oder Zwangssymptomatik erfolgte weniger umfassend mittels eines semi-strukturierten Fragebogens.

4.2.2 Ablauf der Untersuchung

Je nach Vereinbarung wurde die Untersuchung zum abgesprochenen Termin entweder in der Klinik oder bei den Familien vor Ort durchgeführt. In Abhängigkeit vom Alter des Indexpatienten (Alter: ≥ 15 Jahre/ < 15 Jahre) wurde mit dem Patienten entweder selbst das Erwachsenen-Interview oder mit einem Elternteil - in der Regel mit der Mutter - das Kinderinterview durchgeführt. Bei den Indexpatienten wurden zusätzlich die entsprechenden Arztbriefe berücksichtigt. Hierdurch gelang es auch klinisch gestellte Diagnosen zu erfassen. Die Arztbriefe enthielten ferner Befunde der internistischen und neurologischen Untersuchung, EEG-Befunde und die Ergebnisse der psychologischen Untersuchungen (Leistungs- und Persönlichkeitsdiagnostik) sowie zusätzliche Angaben zu früheren und aktuellen Medikationen.
Sofern verfügbar wurden beide Elternteile einzeln mit dem Erwachsenen-Interview befragt. Geschwister wurden entweder selbst befragt oder die Eltern beantworteten das Kinderinterview beziehungsweise alternativ - sofern eine Ticsymptomatik nicht eruierbar war - einen semi-strukturierten Fragebogen. Alle Familienmitglieder über 15 Jahre wurden zudem gebeten das Leyton-Inventory (LOI; SNOWDON, 1980), einen Zwangsfragebogen, auszufüllen. Anschließend wurde mit beiden Eltern getrennt ein Stammbaum erhoben, wobei gezielt nach

Tics und anderen psychiatrischen Störungen bei Angehörigen gefragt wurde. Ergaben sich im Rahmen der Stammbaumerhebung keine Hinweise auf eine familiäre Belastung mit Tics bzw. Zwangsstörungen, wurde auf eine Rekrutierung weiterer Familienmitglieder verzichtet. Mit einer abschließenden Blutentnahme von 50 ml EDTA-Blut bei möglichst sämtlichen Familienteilnehmern zum Zwecke einer DNA-Isolierung beziehungsweise zur Anlage permanenter Zellinien war die Familienuntersuchung in einem solchen Fall beendet. Ergaben sich bei der Stammbaumerhebung Hinweise auf das Vorliegen von Tics und/oder Zwangsphänomenen bei Angehörigen der Eltern, wurden diese gebeten, ihre Verwandten um eine Teilnahme an der Untersuchung zu bitten. Im Falle einer Zusage wurden die betreffenden Familienmitglieder anschließend ebenfalls kontaktiert.

4.2.3 Ausführung der Interviews und der Blutentnahmen

An der Untersuchung nahmen 78 Familien teil. Die Interviews der ersten 26 Familien wurden von K. und/oder J. Hebebrand, die der nachfolgenden 52 Familien von B. Klug durchgeführt.
Wie aus Tabelle 12A ersichtlich wurden in diesem Rahmen 78 Patienten und 209 Familienangehörige, insgesamt also 287 Personen per Interview erfasst. Mit 32 Indexpatienten wurde ein persönliches Interview (Erwachsenen-Version) durchgeführt, von weiteren 46 liegt ein mit den Eltern geführtes Kinderinterview vor. Die Zahl der erstgradigen Angehörigen belief sich auf insgesamt 252, die der zweitgradigen Angehörigen auf 847 Personen. Zusammen mit den entfernteren Angehörigen wurden neben den Indexpatienten insgesamt 1698 Personen erfasst. 73 (93,6 %) Mütter, 64 (82,1 %) Väter, 28 (29,2 %) Geschwister und 44 (5,2 %) weitläufigere Angehörige wurden direkt interviewt. Die fehlenden 19 Elternteile lebten von der Kernfamilie getrennt, waren bereits verstorben oder lehnten eine Teilnahme an der Untersuchung ab; sie standen somit für ein Interview nicht zur Verfügung. Über diese sowie über die verbliebenen 68 Geschwister und 1413 Angehörige liegen lediglich indirekte Informationen vor, die nach der "family history"-Methode von Eltern, Ehepartnern, Indexpatienten und/oder Geschwistern erhoben wurden. Zum Zweck molekulargenetischer Untersuchungen erfolgten darüber hinaus insgesamt 284 Blutentnahmen.

Insgesamt 13 (16,7%) Kernfamilien kamen zur Untersuchung in die Klinik nach Marburg, 64 (82,1%) Patienten wurden zu Hause aufgesucht, bei einem Probanden (1,2%) fand das Interview an einem "neutralen" Ort statt. Insgesamt legte die Untersucherin (B.Klug) etwa 12.000 Kilometer zurück. Der nördlichste Punkt war Hamburg, der südlichste Meersburg am Bodensee, der östlichste Eschwege, in westlicher Richtung führte der Weg bis nach Löf.

Tabelle 12A:
Übersicht über den Untersuchungsstatus der Familienmitglieder

	Indexpatienten	Familienangehörige		Gesamt
Anzahl	**78**		**1620**	**1698**
		1. Grades	252	
		sonstige	1368	
Per Interview erfasst	**78**		**209**	**287**
		Väter	64	
		Mütter	73	
		Geschwister	28	
		sonstige	44	

4.2.4 Probleme bei der Durchführung

4.2.4.1. Diagnostische Schwierigkeiten

Diagnostik von Tics

Als ein grundsätzliches Problem erwies sich die Definition von Tics. Ab wann kann vom Vorliegen beispielsweise eines Blinzel- oder Räuspertics gesprochen werden? Wie häufig muß geblinzelt beziehungsweise geräuspert werden, um der Diagnose eines Tics zu genügen? Auch die Abgrenzung einer lebhaften Gesichtsmimik mit häufigem Lidschlag oder Augenweiten erwies sich gelegentlich als differentialdiagnostisch problematisch. Bei Zugrundelegung einer weiten Definition waren Tics außerordentlich häufig. Aus diesen Gründen wurde die Diagnose Tics restriktiv gehandhabt und Tics nur als solche gewertet, wenn davon auszugehen war, dass eine nicht in die Untersuchung eingeweihte Person diese eindeutig erkennen würde. Nicht selten gaben Probanden Phänomene an, die wie komplexe Tics anmuteten (z.B. ständiges Zupfen). Wenn jedoch nicht gleichzeitig ein einfacher Tic vorlag, wurde die Diagnose einer Ticstörung nicht gestellt. Gelegentlich wiesen Probanden eindeutige Tics auf, gaben diese jedoch im Interview nicht an. Dieser Sachverhalt macht deutlich, dass Tics offensichtlich teilweise nicht wahrgenommen oder deren Vorhandensein verdrängt wird. Der Eindruck, dass der Proband Tics

vor dem Untersucher versuchte zu verheimlichen, entstand dagegen nur sehr selten. Gerade bei dem oben beschriebenen Personenkreis bestand das Poblem der diagnostischen Zuordnung zu den im DSM-III-R aufgeführten Ticstörungen. In diesen Fällen mit unbekanntem Beginn und Andauern der Ticsymptomatik wurde jeweils restriktiv diagnostiziert (Transiente Ticstörung bei Jugendlichen, Nicht Näher Bezeichnete Ticstörung bei Erwachsenen).

Diagnostische Subkategorie "Obsessive Compulsive Symptoms"

Während die Diagnose einer Zwangsstörung keine größeren Schwierigkeiten bereitete (nach DSM III-R relativ eindeutige Kriterien), galt dies nicht für die nicht näher bezeichnete Diagnose "Obsessive Compulsive Symptoms" (OCS). Verstanden werden unter der diagnostischen Subkategorie OCS - wie bereits erläutert (siehe 2.4.5) - ritualisierte beziehungsweise zwanghafte Gedanken oder Handlungen, die das normale Maß überschreiten, jedoch nicht die zur Diagnosestellung einer Zwangsstörung oder zwanghaften Persönlichkeitsstörung notwendigen Kriterien erfüllen. Es wurde bereits an anderer Stelle darauf hingewiesen, dass diese diagnostische Subkategorie von mehreren Gruppen, die über das Tourette-Syndrom arbeiten, berücksichtigt wurde. In dieser Untersuchung wurde die Diagnose OCS für subklinische Formen einer Zwangsstörung, zwanghafte Persönlichkeitszüge und/oder sogenanntes "gedankliches Spielen" verwandt (siehe 2.4). In Anlehnung an die DSM III-R Kriterien für eine Zwangsstörung wurden für die Subkategorie OCS die folgenden diagnostischen Kriterien festgelegt:
.....wiederkehrende und anhaltende Gedanken, Impulse, Vorstellungen oder Verhaltensweisen, die von dem Betroffenen als sinnlos, unvernünfig und/oder eindeutig übertrieben beurteilt werden, aber nicht notwendigerweise als aufdringlich erlebt werden müssen. Im Gegensatz zu den Kriterien für eine Zwangsstörung erfordert die Diagnose OCS auch nicht, dass die Person versucht, diese Gedanken, Impulse, Vorstellungen oder Handlungen zu ignorieren, zu unterdrücken oder sie mit Hilfe anderer Gedanken oder Tätigkeiten zu neutralisieren. Isoliert auftretende motorische Phänomene, die als kompexe motorische Tics angesehen werden können, werden nicht in die Diagnose Zwangsstörung oder OCS miteinbezogen.

4.2.4.2 Schwierigkeiten bei der Erfassung größerer Familien

Als nicht ganz einfach erwies sich auch die erweiterte Untersuchung über die Kernfamilie hinaus. So bestand bei vielen Familien Angst vor " Gerede in der Familie" und eine Tendenz, die Erkrankung des Indexpatienten vor weiteren Familienangehörigen zu verheimlichen, zudem war vielfach eine Scheu vorhanden, andere Angehörige zu beanspruchen. Überzeugungsarbeit war häufig nötig, um die Bereitschaft zur Untersuchung zu wecken. Im Laufe der Untersuchung stießen die Untersucher gelegentlich auch auf Personen, die zwar am

Interview teilnahmen, jedoch unserem Eindruck nach ehemals oder zur Zeit vorhandene psychiatrische Symptome negierten. In seltenen Fällen waren Probanden den Fragen intellektuell nur eingeschränkt gewachsen.

4.2.5 Konsensuskonferenzen

Um eine einheitliche diagnostische Vorgehensweise zu gewährleisten, erfolgten in vier monatigen Abständen Konsensuskonferenzen, an denen neben Herrn Prof. Dr. J. Hebebrand sämtliche Untersucher der multizentrischen Studie teilnahmen. Im Rahmen dieser Treffen wurden die einzelnen Fallberichte der Indexpatienten wie die der Familienmitglieder vom Untersucher vorgestellt und unter Berücksichtigung sämtlicher relevanter Informationen diskutiert. Bei Uneinigkeit wurde ein Mehrheitsbeschluss gefasst. Unsicherheiten in der diagnostischen Einschätzung von Ticstörungen traten in der Regel bei unzureichender Information das Manifestationsalter beziehungsweise die Erkrankungsdauer betreffend auf. In diesen Fällen wurde die Diagnose streng konservativ gestellt. Ließ sich beispielsweise bei einer Person mit Augenzwinkern der Beginn dieser Symptomatik nicht eindeutig vor das 21. Lebensjahr datieren, so wurde die Diagnose einer Nicht Näher Bezeichneten Ticstörung (statt einer Chronischen Ticstörung) vergeben. Als differentialdiagnostisch schwierig erwies sich gelegentlich auch die Unterscheidung komplexer motorischer Tics von Zwängen beziehungsweise anderen motorischen Phänomenen. Die Diagnose einer Ticstörung wurde in diesen Fällen nur dann vergeben, wenn zusätzlich zur komplexen motorischen Entäußerung mindestens ein einfacher Tic nachweisbar war.

5. Methodik und Erhebung der Kontrollfamilien

5.1 Stichprobe: Auswahl und Beschreibung

In die Kontrollgruppe einbezogen wurden 100 Patienten und Patientinnen, die im Zeitraum von Oktober 1996 bis Januar 1997 in der Poliklinik der Kinder- und Jugendpsychiatrie der Philipps Universität Marburg vorstellig waren. Die Rekrutierung erfolgte zufällig anhand der konsekutiven Einbestellungen. War die Untersucherin (B.Klug) bedingt durch eine überdurchschnittliche poliklinische Beanspruchung nicht in der Lage, in dem zur Verfügung stehenden zeitlichen Rahmen alle vorstelligen Familien zu untersuchen, so wurde nach einer festgelegten alphabetischen Reihenfolge (erster, letzter, zweiter, zweitletzter usw. des Alphabets) rekrutiert. Bedingung für die Teilnahme an der Untersuchung war die Anwesenheit mindestens eines leiblichen Elternteils. Unzureichende Deutschkenntnisse (bei ausländischen Patienten/ Eltern), eine unmittelbar bevorstehende stationäre Aufnahme sowie eine geistige Behinderung beim Indexpatienten fungierten als Ausschlusskriterien. Auch sogenannte "Notfallpatienten" (z.B. Kriseninterventionen bei sexuellem Missbrauch, körperlicher Misshandlung, etc.) wurden nicht mit in die Untersuchung einbezogen.
Die Kontrollgruppe umfasste sowohl alte wie neue Patienten, davon waren 29 weiblich und 71 männlich. Bei sechs Patienten ergab sich im Rahmen der routinemäßig durchgeführten psychologischen Diagnostik der Sachverhalt einer geistigen Behinderung und damit im Nachhinein ein Ausschluss. Das Durchschnittsalter der übrigen 94 - 29 (30,9%) weiblichen und 65 (69,1%) männlichen - Patienten betrug 9,5 (2 – 21) Jahre, die Standardabweichung 3,6 Jahre.

5.2 Durchführung der Datenerhebung

5.2.1 Untersuchungsinstrumente

Das Kontrollkollektiv wurde mit spezifischen Modulen eines strukturierten Interviews sowie einem Zwangsfragebogen untersucht. Benutzt wurde die Tic- Sektion und das Zwangsstörungsmodul des "Child or Adult Schedule for Tourette and other Behavioral Disorders" sowie das Leyton Obsessional Inventory; diese Instrumentarien fanden bereits im Rahmen der Familienuntersuchung Anwendung (Näheres hierzu siehe unter 5.2.1).

5.2.2 Klassifikation

Zur Diagnosestellung von Ticstörungen wurden die DSM III-R-Kriterien (APA, 1987), für die sonstigen psychischen Störungen die ICD-10 Kriterien (DILLING, MOMBAUR, SCHMIDT, 1991) zugrundegelegt.

5.2.3 Ablauf der Untersuchung

Bei Bereitschaft zur Teilnahme wurden beide Elternteile, sofern verfügbar, einzeln mit dem Interview bzw. dem Fragebogen nach Tics und Zwangsphänomenen sowohl zur eigenen Person wie zur Person des Patienten befragt. Indexpatienten > 15 Jahre wurden gebeten das Leyton-Inventory persönlich auszufüllen. Ergänzend erfolgte mit beiden Eltern eine Stammbaumerhebung, bei der gezielt nach Tics und zwanghaften Verhaltensweisen bei weiteren Angehörigen gefragt wurde. Nicht anwesende Elternteile wurden durch den anwesenden Ehepartner um eine Teilnahme an der Untersuchung gebeten und im Falle einer Zusage zu einem späteren Termin telefonisch befragt. Bei den Indexpatienten wurden zusätzlich die jeweiligen Arztbriefe berücksichtigt.
Insgesamt wurden 120 Elternteile direkt und 41 weitere telefonisch interviewt. Drei Väter waren verstorben bzw. nicht erreichbar, 24 Elternteile lehnten eine Teilnahme an der Untersuchung ab. Mit Abschluß der Untersuchung lagen zu insgesamt 650 erstgradigen (n = 312) bzw. zweitgradigen (n = 338) Angehörigen des Indexpatienten direkte oder indirekte Informationen vor.

6. Ergebnisse

6.1 Beschreibung und Vergleich des Teilnehmer- und Verweigerer-kollektivs

In diesem Abschnitt soll in Form einer tabellarischen Übersicht der aus den Krankengeschichten rekonstruierte Status der nachuntersuchten (pro-/retrospektiven) Patienten zum Zeitpunkt ihrer klinischen Behandlung wiedergegeben werden. Gleichzeitig soll anhand einer Gegenüberstellung von untersuchten Patienten und Verweigerern überprüft werden, inwieweit die Repräsentativität der Ergebnisse durch die Gruppe der Verweigerer in Frage gestellt wird.

Tabelle 12B:
Gegenüberstellung der Teilnehmerstichprobe mit der Gruppe der Verweigerer

	78 ***Teilnehmer***		***69 Verweigerer***	
Geschlecht:				
weiblich	8	10,3%	7	10,1%
männlich	70	89,7%	62	89,9%
Durchschnittsalter bei Erstvorstellung:	11.2 Jahre		10.3 Jahre	
Untersuchungsstatus:				
retrospektiv	32	41,0%	46	66,7%
prospektiv	46	58,9%	23	33,3%
ambulant	48	61,5%	62	89,9%
stationär	30	38,5%	7	10,2%
Ausländer und Aussiedler	1	1,3%	7	10,0%
Ticstörung:				
Verdacht auf ein Tourette Syndrom (TS)	62	79,5%	30	43,5%
Verdacht auf eine Chronische Ticstörung (CT)	16	20,5%	39	56,5%
TS oder CT als Hauptdiagnose	49	62,8%	31	44,9%
TS oder CT als Nebendiagnose	29	37,2%	38	55,1%
Assoziierte Störungen	53	68,0%	32	46,4%
Intelligenz:				
IQ unter 85	10	12,8%	7	10,1%
IQ zwischen 85 und 115	51	65,4%	38	55,1%
IQ über 115	8	10,3%	14	20,3%
Keine Angabe	9	11,5%	10	14,5%

Wie die Tabelle 12B zeigt unterscheidet sich die Gruppe der Patienten, die an einer Familienuntersuchung teilnahmen von der Gruppe der Verweigerer in Hinblick auf die Stichprobenmerkmale „Untersuchungsstatus“ und „klinische Symptomatik“. So überwiegen in der Gruppe der Teilnehmer solche Patienten, die sich in einer laufenden, insbesondere stationären Behandlung befanden (38,5% versus 10,2%). Die Krankendaten dieser Gruppe liefern zudem erkennbar häufiger Hinweise auf das Vorliegen eines Tourette-Syndroms (79,5% versus 43,5%) und/oder einer Begleitsymptomatik (68% versus 46,4%). Als hemmende für eine Teilnahmebereitschaft präsentieren sich erwartungsgemäß ein retrospektiver Untersuchungsstatus und/oder ein ambulanter Behandlungsmodus und/oder eine Ticsymptomatik von mutmaßlich eher untergeordneter klinischer Bedeutung (Nebendiagnose). Eine Überrepräsentation von Indexpatienten mit einer schwerwiegenderen Tic- und/oder zusätzlichen Begleiterkrankung in der von mir untersuchten Stichprobe ist somit mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen.

6.2 Klinische Symptomatik der Indexpatienten der Familienuntersuchung

6.2.1 Ticstörungen

6.2.1.1 Diagnostische Einordnung der Ticstörungen

Die Untersuchung der Indexpatienten bestätigte in 64 (82,1%) Fällen die Diagnose eines Tourette-Syndroms, in den verbleibenden 14 (17,9%) Fällen bestand eine Chronische Ticstörung. Abweichend zu der ersten Einschätzung der Untersucherin ergab sich demnach bei zwei zusätzlichen Patienten ein Tourette-Syndrom, obwohl Informationen aus der Krankenakte anfänglich auf eine Chronische Ticstörung hingewiesen hatten (siehe Tabelle 12). Die Chronischen Ticstörungen beinhalteten ausschließlich motorische Tics; chronisch vokale Ticstörungen konnten dagegen nicht beobachtet werden. Bei fünf Tourette-Patienten fanden sich die diagnostischen Kriterien nur knapp erfüllt (zwei motorische und 1 vokaler Tic). Vergleichbares galt für vier Patienten mit einer Chronischen Ticstörung (ein isolierter motorischer Tic). Nähere Informationen zur diagnostischen Einordnung der Ticstörungen liefert Tabelle 13.

Tabelle 13:

Diagnostische Einordnung der Ticstörungen bei Indexpatienten (n = 78)

Diagnostische Einordnung der Ticstörung	**Gesamt n = 78**	**Jungen n = 70**	**Mädchen n = 8**
Chronisch motorische Ticstörung *bei einem Tic*	4 (5%)	4 (6%)	0 (0%)
Chronisch motorische Ticstörung *bei zwei oder mehr Tics*	10 (13%)	9 (13%)	1 (13%)
Chronisch vokale Ticstörung	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Chronische Ticstörungen	**14 (18%)**	**13 (19%)**	**1 (13%)**
Tourette-Syndrom *ohne komplexe Tics*	19 (24%)	16 (23%)	3 (38%)
Tourette-Syndrom *mit komplexen motorischen Tics*	42 (54%)	38 (54%)	4 (50%)
Tourette-Syndrom *nit komplexen motorischen und komplexen vokalen Tics*	24 (31%)	21 (30%)	3 (38%)
Tourette-Syndrom *mit mehr als 5 unterschiedlichen motorischen bzw. vokalen Tics*	55 (71%)	50 (71%)	5 (63%)
Tourette-Syndrom *mit mehr als 10 unterschiedlichen motorischen bzw. vokalen Tics*	18 (23%)	17 (24%)	1 (13%)
Tourette-Syndrom	**64*(82,1%)**	**57*(81,4%)**	**7*(87,5%)**

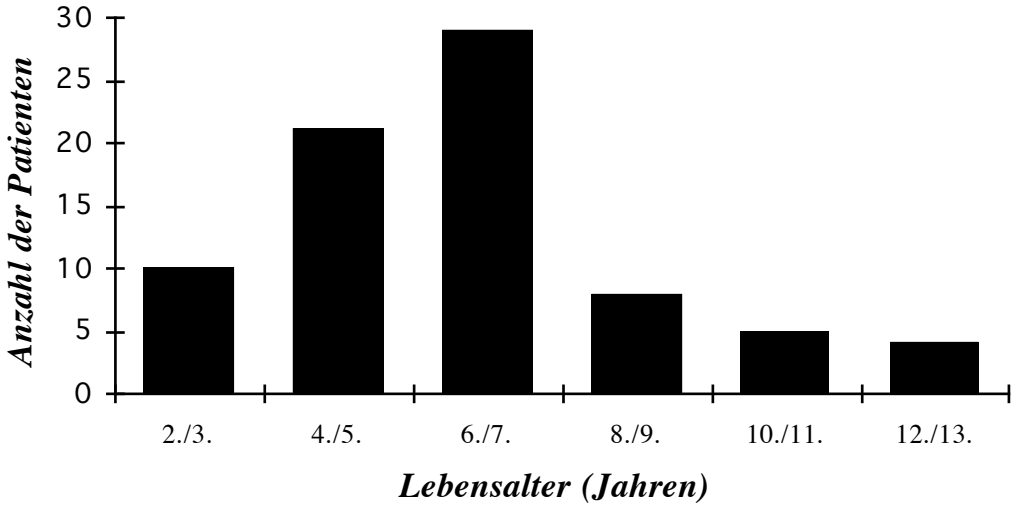
Legende: * Die Anzahl an männlichen und weiblichen Tourette-Patienten entspricht nicht der Summe der Subklassen, da in diesen Mehrfachnennungen enthalten sind.

6.2.1.2 Manifestation der Ticsymptomatik

Das Alter der Indexpatienten beim Auftreten erster Tics betrug durchschnittlich 6,15 Jahre (2-13 Jahre) mit einer Standardabweichung von 2,48 Jahren (siehe Abbildung 3). 51 (65%) der Patienten beschrieben als Erstsymptom einen Augentic, der entweder als einzelnes Symptom oder zusammen mit anderen aufgetreten war. Besonders verbreitet war ein Augenzwinkern oder Blinzeln, aber auch über Augenaufreißen beziehungswiese Rollen oder Verdrehen der Augen wurde berichtet. Gesichtstics, meist in Form von Grimassieren, Naserümpfen oder Zungerausstrecken, waren in 8 (10%) der Patienten das erste Symptom. In 14 % (n=11) der Fälle manifestierten sich die Tics an anderen Körperteilen (hauptsächlich Kopf, Schulter oder obere Extremitäten). Vokalisationen ließen sich in lediglich 8 (10%) der Probanden als eindeutiges Initialsymptom explorieren. Hierbei handelte es sich überwiegend um einfache vokale Tics wie Schniefen, Räuspern oder Grunzen. Komplex-vokale Tics (Echolalie) oder komplex-motorische Tics (Hüpfen, Berühren, bizarre Gangmuster) bildeten dagegen nur in 3% beziehungsweise 5% den Einstieg in die Erkrankung.

Abbildung 3:

Manifestationsalter bei Indexpatienten mit Tourette-Syndrom (n=63) und chronischer Ticstörung (n=15)



6.2.1.3 Klinisches Erscheinungsbild der Ticsymptomatik

Die Bandbreite der Symptomatik, die in der Stichprobe erhoben und/oder beobachtet wurde, war vielfältig und spiegelte das in der Literatur beschriebene Spektrum wieder. Insgesamt wurden von den 78 Indexpatienten (oder deren Eltern) bis zum Zeitpunkt der Erhebung 465 motorische und 208 vokale Tics angegeben. Das entspricht einer durchschnittlichen kumulativen Anzahl von 5,85 (Standardabweichung: 2,97) motorischen und 3,25 (Standardabweichung: 1,69) vokalen Tics pro Person. In einem Fall traten über 18 verschiedene Tics im Verlaufe der Erkrankung auf. Als bevorzugte Lokalisationsbereiche der Tics wurden das Gesicht sowie der Kopf- und der Nacken angegeben. Die häufigste klinische Erscheinungsform überhaupt stellte ein Augenzwinkern dar. Unter den vokalen Phänomenen nahm ein Räuspern beziehungsweise Hüsteln die Spitzenstellung (55%) auf der Häufigkeitsskala ein. Detailliertere Informationen zur Phänomenologie und Häufigkeit der erfassten Ticsymptomatik enthalten die Tabellen 14 und 15. Im Gegensatz zu den einfachen motorischen Tics wurden die einfachen vokalen Tics mit Ausnahme des Räusperns bzw. Hüstelns (s.o.) nicht differenziert in ihrer Häufigkeit erfasst. Da diese Lautphänomene stark individuell geprägt und infolge sehr mannigfaltig sind (siehe Tabelle 15), erschien ein solches Vorgehen bei zu kleiner Fallzahl nicht sinnvoll.

Komplexe motorische Bewegungen waren bei 46 (59%) der Probanden vorhanden beziehungsweise erinnerlich. Beschrieben wurden komplizierte Gangmuster wie ein plötzliches In-die Hocke-Gehen oder Herausstrecken des Gesäßes beim Laufen, ein intermittierendes Beinhochziehen, das Schlagen der Ferse an den Oberschenkel oder das Gesäß, ein unvermitteltes Hüpfen oder Hochspringen, das Ausführen von Trippelschritten oder aber ein abruptes Innehalten beim Gehen mit anschließendem Rotieren um die eigene Achse. Viele Patienten fühlten sich zudem innerlich dazu angetrieben, Objekte beziehungsweise Personen "anzutippen", zu beklopfen oder anderweitig zu berühren. Ein achtjähriger Junge kommentierte sein Verhalten mit den Worten, er "müsse halt alles *tackern,* was schön ist". Ein anderer Knabe fiel durch sein Bedürfnis auf, platt getretene Kaugummis von der Straße abzukratzen und erneut zu kauen, ein zweiter dadurch, dass er Gläser zerbiß. Weitere Formen komplex-motorischer Tics waren das Nesteln und Zupfen an der eigenen Kleidung, das Beriechen (oder auch Belecken) der eigenen Hände oder auch anderer Gegenstände, das Spielen an den Geschlechtsteilen zum Teil verbunden mit exhibitionistischen Handlungen oder das Nachahmen von Handlungen anderer Personen. In einem Fall wurden Tierbewegungen (und auch Laute) imitiert. Tics mit selbstmutilativem Charakter wie Kopfschlagen, Kratzen, Beißen (der Lippen oder anderer Körperteile), Vor-die-Wand-Treten oder -Schlagen oder sich selbst ins Gesicht oder vor den Brustkorb schlagen (bis hin zu Rippenfrakturen) fanden sich bei insgesamt 11 (14%) der Indexpatienten.

Tabelle 14:

Spezifikation der Ticsymptomatik in der Stichprobe (n = 78)

Tics:	Häufigkeit	
Einfache motorische Tics	**78**	**(100%)**
Augenblinzeln, -verdrehen, -rollen, -zwinkern	71	(91%)
Grimassieren	56	(72%)
Kopfbewegungen	55	(71%)
Schulterzucken	29	(37%)
Komplexe motorische Tics:	**46**	**(59%)**
Extremitätenbewegungen:	42	(54%)
obere Extremitäten	*36*	*(46%)*
untere Extremitäten	*19*	*(24%)*
Rumpf- und Bauchbewegungen	14	(18%)
Selbstmutilation	11	(14%)
Echopraxie	7	(9%)
Kopropraxie	3	(4%)
Einfache vokale Tics	**64**	**(82%)**
Komplexe vokale Tics:	**26**	**(33%)**
Echolalie	11	(14%)
Palilalie	20	(26%)
Koprolalie*	12	(15%)

Anmerkung: Ein Patient hatte stets mehrere Tics gleichzeitig und ist somit mehrfach erfasst.
* Nicht einbezogen wurden drei Fälle, in denen lediglich der Verdacht auf eine Koprolalie bestand.

Tabelle 15:
Klinisches Erscheinungsbild vokaler Symptome in der Stichprobe (n = 78)

Einfach-vokale Tics	Komplex-vokale Tics
• Räuspern, Hüsteln	• Worte, Sätze mit bestimmter Betonung sagen
• Schniefen	• Robotermäßige Datum- und Zeitansage "*Es ist Montag, der 22.3.1994, 9.45*
• Quieken, Grunzen, Bellen, Wiehern	• Selbstbestätigende Kurzaussagen "*Das ist richtig, ja ja.*" "*Alles in Ordnung, alles klar....*" "*Hm, hm...; bäh, bäh..., wie* "*Ich bin stark!...Bin ich stark?*".....
• Brummen, Murmeln, Brabbeln	
• Seufzen, Stöhnen	
• Schluckaufgeräusche ("*Hicksen*")	
• Pieptöne ("*Morsezeichen*")	
• unvermitteltes Lachen	
• Pusten, Schnaufen	• Wortschöpfungen mit bevorzugten Buchstaben "*Agolalalu*", "*Taps*", *etc.*
• in- und expiratorische Atemgeräusche	
• Pfiepen, Pfeifen	
• Stotterlaute "*t, t, t....*"	• Wiederholen des zuletzt gesprochenen Wortes
• Spucken	
• Schreie, "*archaische Urlaute*"	• Imperative: "*Sag´es ernst! Sag´es richtig!*"
• Schnalzen, Schmatzen	• Obszöne und aggressive Äußerungen (Koprolalie) *"Du Hure, du Fickarsch, schöne* ..."*Hier guck mal meinen Flipper*".... "*F, F, F....fix, fix.....ficken, ficken*

Nach JANKOVIC (1992) lassen sich motorische Tics in Abhängigkeit von der Dauer und Bewegungscharakteristik in klonische, tonische und dystone Phänomene unterteilen. Klonische Tics beinhalten kurze und abrupte, tonische und dystone Tics dagegen länger anhaltende Muskelkontraktionen. Dystone Tics gehen mit verdrehenden, pressenden Bewegungen einher, die in der Regel abnorme Haltungen zur Folge haben; tonische Tics sind dagegen nach JANKOVIC als isometrische Muskelanspannungen definiert, die ohne jegliche Bewegung auftreten.

Eine Zuordnung der Tic-Phänomenologie in der hier untersuchten Stichprobe (n = 78) ergab, daß die überwiegende Mehrzahl der berichteten Ticphänomene in der hier untersuchten Stichprobe sich der Gruppe der klonischen Tics zuordnen ließ. Jeder Proband zeigte zumindest einen klonischen Tic. Bei 14 (18%) der Probanden fanden sich darüber hinaus aktuell oder anamnestisch tonische Tics in Form von Muskelanspannungen im Bereich der Extremitäten und/oder der Bauchdecke. Über eine dystone Ticsymptomatik berichteten insgesamt 32 Patienten (41%). Dystone Tics imponierten hierbei als okuläre Phänomene wie Augenverdrehen oder -kneifen (n=9), als rotatorische Kopfbewegungen (n=9), als Gesichtsverziehungen wie beispielsweise anhaltendes Mundwinkelverziehen oder Mundaufreißen (n=9), als Zähneknirschen (n=2) oder als abnorme Haltungen der Extremitäten (n=4). JANKOVIC gibt für dystone Tics bei Patienten mit einem Tourette-Syndrom (Alter nicht spezifiziert) eine Rate von 57% an.

Tabelle 16:

Anzahl der Probanden mit klonischen, tonischen und/oder dystonen Tics in Gegenüberstellung zu den von Jankovic & Stone (1991) ermittelten Raten

	Stichprobe (n = 78)		**Jankovic & Stone (1991)**
	N	%	%
klonische Tics	78	100%	100%
tonische Tics	14	18%	keine Angabe
dystone Tics	32	41%	57%

Anmerkung: Ein Patient hat zum überwiegenden Teil mehrere Tics gleichzeitig und ist somit mehrfach erfasst.

6.2.1.4 Schweregrad der Ticsymptomatik

Neben einer genauen Erfassung der Tic-Phänomenologie erfolgte bei jedem Indexpatienten im Rahmen der Untersuchung auch eine Einschätzung des *aktuellen* Schweregrades der Ticsymptomatik. Kriterien für die Bewertung waren das Ausmaß der sozialen Beeinträchtigung beziehungsweise der Grad der Behandlungsbedürftigkeit. Es wurden drei Schweregrade unterschieden: Grad 1 umfasste Patienten, die sozial durch ihre Tics nicht beeinträchtigt erschienen und/ oder nach ärztlicher Einschätzung keine Medikation benötigten. Der Schweregrad 2 wurde vergeben, wenn aus der Ticsymptomatik eine soziale und/oder emotionale Beeinträchtigung und damit eine Behandlungsbedürftigkeit resultierte. Patienten, die aufgrund der Ticerkrankung unfähig waren einem altersentsprechenden Leben nachzugehen, erhielten den Schweregrad 3. Assoziierte psychiatrische Störungen blieben in dieser Beurteilung unberücksichtigt.

Das Ergebnis der Einschätzung unter gleichzeitiger Berücksichtigung der medikamentösen Behandlung ist in Tabelle 17 dargestellt. Es zeigt auf, dass bei der Mehrzahl der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt eine eher leichtgradige Ticstörung bestand; eine medikamentöse Behandlung wurde in dieser Gruppe - *aktuell und/oder in der Vergangenheit* - nur in 15,6% der Fälle durchgeführt. Die entsprechende Rate bei Patienten mit einer mittelschweren (Grad 2) Ticstörung lag dagegen bei weit über 80%; in dieser Subgruppe war zudem häufig (56%) der Einsatz verschiedener Neuroleptika - *in Folge und/oder in Kombination* - erforderlich. 4 Indexpatienten wurden als schwerst betroffen (Grad 3) klassifiziert. In einem dieser Fälle war bislang keine medikamentöse Therapie erfolgt; in einem weiteren Fall war diese erst vor kurzem initiiert worden. Bei den zwei verbleibenden Probanden dieser Gruppe erwiesen sich die bei Ticstörungen üblicherweise eingesetzten Medikamente als nur unzureichend wirkungsvoll.

Tabelle 17:
Einschätzung des aktuellen Schweregrades der Ticsymptomatik in der Stichprobe (n = 78) unter Berücksichtigung der medikamentösen Therapie

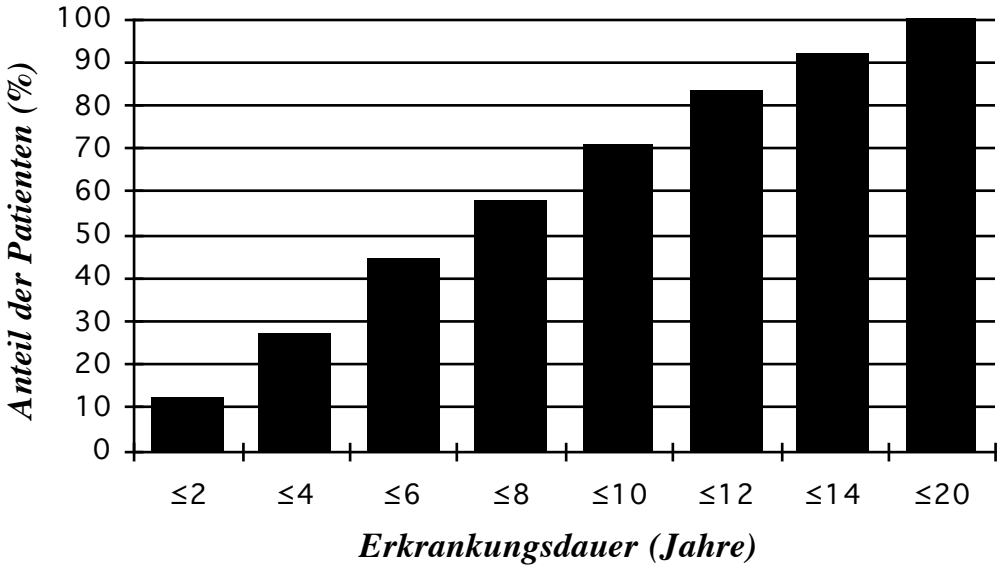
Schweregrad	Häufigkeit		Patienten mit medikamentöser Therapie*		Patienten mit >1 Medikament behandelt**	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Grad 1	45/78	(57,7%)	7/45	(15,6%)	1/45	(2,2%)
Grad 2	29/78	(37,2%)	25/29	(86,2%)	14/29	(48,3%)
Grad 3	4/78	(5,2%)	3/ 4	(75,0%)	3/ 4	(75,0%)

Legende: * aktuell und/oder in der Vergangenheit
** aktuell und/oder in der Vergangenheit, in Folge und/oder in Kombination

6.2.1.5 Dauer der Tic-Erkrankung

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Mittel 14,1 Jahre (Standardabweichung: 4,9 Jahre) alt; das Alter bei Erstkontakt in der Klinik betrug im Durchschnitt 11,2 Jahre (Standardabweichung: 4,6 Jahre) und lag zwischen 4,8 und 26,5 Jahren. Vom Auftreten erster Symptome bis zur Vorstellung bzw. Aufnahme in der Klinik waren im Mittel 5,3 Jahre (Standardabweichung: 4,0 Jahre) mit einer Schwankungsbreite von 2 Monaten bis 16 Jahren vergangen. Die Erkrankungsdauer der Ticsymptomatik in der Stichprobe ist in Abbildung 4 graphisch dargestellt. Sie belief sich im Mittel auf 8,0 Jahre (Standardabweichung: 4,6 Jahre) und schwankte zwischen 1 und 20 Jahren.

Abbildung 4:
Dauer der Ticerkrankung bei Indexpatienten (n = 78)



6.2.2 Assoziierte Störungen

Wie bereits dargestellt, finden sich Ticstörungen häufig mit anderen Verhaltensauffälligkeiten assoziiert. Im Rahmen der Untersuchung wurden aus diesem Grund bei Indexpatienten auch psychiatrische Störungen (DSM III-R) erfasst, die entweder aktuell bestanden oder sich aber aus der Vorgeschichte (Lebenszeit) erheben ließen. Eine isolierte Ticstörung bestand lediglich bei 14 der insgesamt 78 Patienten (18%) und zwar bei neun Indexpatienten mit einem Tourette-Syndrom und fünf Patienten mit einer Chronischen Ticstörung,.
Bei den mehrfach belasteten 64 Patienten wurden ingesamt 149 komorbide Störungen auf der I. oder II. Achse diagnostiziert. Bei 12 Patienten (15,4%) bestand eine einzelne zusätzliche Störung, 22 Patienten (28,2%) hatten zwei, 17 (21,7%) drei , 8 (10,2%) vier und fünf Patienten (6,4%) fünf oder mehr Begleitdiagnosen. Tabelle 18 gibt einen Überblick wie sich die assoziierten Störungen auf Patienten mit einem Tourette-Syndrom bzw. mit einer Chronischen Ticstörung verteilen. Den unten dargestellten Befunden zufolge scheinen Chronische Ticstörungen tendentiell häufiger als ein Tourette-Syndrom isoliert aufzutreten (35,7 versus 14,1 %). Im Falle einer Komorbidität findet sich die durchschnittliche Rate an Begleitstörungen bei Patienten mit einer Chronischen Ticstörungen allerdings leicht höher als bei Tourette-Patienten (2,8 versus 2,3 Erkrankungen/ Person); die Aussagekraft dieses Befundes ist aufgrund der kleinen Fallzahl der Patienten mit einer Chronischen Ticstörung eher kritisch zu beurteilen.

Tabelle 18:
Übersicht über die quantitative psychiatrische Komorbidität bei Indexpatienten mit einem Tourette-Syndrom bzw. einer chronischen Ticstörung

	Patienten		
Anzahl assozierter Störungen	mit **chronischer Ticstörung**	mit **Tourette-Syndrom**	**Insgesamt**
0	5/14 (35,7%)	9/64 (14,1%)	14
1	1/14 (7,1%)	11/64 (17,2%)	12
2	3/14 (21,4%)	19/64 (29,6%)	22
3	4/14 (28,6%)	13/64 (20,3%)	17
4	1/14 (7,1%)	7/64 (10,9%)	8
≥ 5	0/14 (0%)	5/64 (7,8%)	5

In 21 Fällen (35%) war die Ticerkrankung zum Zeitpunkt der Erhebung nicht die Hauptdiagnose, im Vordergrund standen stattdessen andere psychiatrische Störungen wie eine Hyperaktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung (n=6), eine autistische Störung (n=5), eine Zwangsstörung (n=4), eine Störung mit Überängstlichkeit, mit Kontaktvermeidung oder mit oppositionellem Trotzverhalten, eine dysthyme Störung und eine schizotype beziehungsweise passiv-aggressive Persönlichkeitsstörung.

In Tabelle 19 sind die assoziierten psychiatrischen Störungen und die entsprechenden Häufigkeiten der DSM-III-R Diagnosen bei den 78 Indexpatienten dargestellt. Die Erkrankungshäufigkeiten bei Patienten mit einer chronischen Ticstörungen finden sich kursiv und fett gedruckt hinter den Gesamthäufigkeiten angegeben (z.B. im Falle einer Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörung: 21/ ***1***).

Tabelle 19:
Lebenszeitdiagnosen* der I. und II. Achse von 78 Patienten mit einem Tourette-Syndrom (n=64) oder einer Chronischen Ticstörung (n=14) gemäß DSM III-R (APA, 1987)

Diagnostische Kategorien/ Störungen	***Indexpatienten***	
Achse I	**n**	**(%)**
Expansive Verhaltensstörungen	**23**	**(29,5)**
Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörung (314.01)	21/ ***1***	(26,9)
Störungen des Sozialverhaltens	2	(2,6)
Aggressiver Einzelgänger (312.00)	*2*	*(2,6)*
Störung mit Oppositionellem Trotzverhalten (313.81)	4	(5,1)
Individuen mit 2 Störungen aus dieser Kategorie	*4*	*(5,1)*
Angststörungen in der Kindheit oder Adoleszenz	**5**	**(6,4)**
Störung mit Trennungsangst (309.21)	2	(2,6)
Störung mit Überängstlichkeit (313.00)	2/ ***1***	(2,6)
Störung mit Kontaktvermeidung (313.21)	1/ ***1***	(1,3)

Störungen der Ausscheidung	**14**	**(18,0)**
Funktionelle Enuresis (307.60)	13/ ***3***	(16,7)
Funktionelle Enkopresis (307.70)	1	(1,3)
Nicht Andernorts Klassifizierte Sprechstörungen	**15**	**(19,2)**
Poltern und Stottern (307.00)	15/ ***5***	(19,2)
Andere Störungen im Kleinkindalter, in der Kindheit oder Adoleszenz	**6**	**(7,7)**
Undifferenzierte Aufmerksamkeitsstörung (314.00)	5	(6,4)
Elektiver Mutismus (313.23)	1/ ***1***	(1,3)
Störungen durch Psychotrope Substanzen	**2**	**(2,6)**
Affektive Störungen	**13**	**(16,7)**
Depressive Störungen		
Majore Depression , Einzelepisode (296.2x)	6	(7,7)
Majore Depression, rezidivierend (296.3x)	3	(3,9)
Dysthyme Störung (300.40)	3/ ***1***	(3,9)
Depressive Störung NNB (311.00)	*1*	*(1,3)*
Angststörungen*	**17**	**(20,5)**
Panikstörung ohne Agoraphobie (300.01)	3	(3,9)
Einfache Phobie (300.29)	4/ ***1***	(5,1)
Zwangsstörung (300.30)	12	(15,4)
*Zwanghafte Symptome (Obsessive compulsive symptoms)**	16/ ***2***	(20.5)
Generalisierte Angststörung (300.02)	2	(2,6)
Angststörung NNB (300.00)	2	(2,6)
Individuen mit 2 oder 3 Störungen aus dieser Kategorie	*6*	*(7,7)*
Schlafstörungen	**3**	**(3,9)**
Sonstige Störungen	**4**	**(5,1)**
(Schizophrenie, Essstörung NNB, Sexueller Masochismus, Fetischismus)		
Achse I: Insgesamt	**102**	

Achse II

Geistige Behinderung	**3**	**(3,9)**
Leichte geistige Behinderung (317.00)**	3/ ***1***	(3,9)
Tiefgreifende Entwicklungstörungen	**7**	**(9,0)**
Autistische Störung (299.00)	7/ ***1***	(9,0)
Umschriebene Entwicklungsstörungen*	**20**	**(25,6)**
Lernstörungen		
Entwicklungsbedingte Rechenstörung (315.10)	2	(2,6)
Entwicklungsbedingte Schreibstörung (315.80)	4/ ***2***	(5,1)
Entwicklungsbedingte Lesestörung (315.00)	3	(3,9)
Sprach- und Sprechstörungen		
Entwicklungsbedingte Artikulationsstörung (315.39)	13/ ***3***	(16,7)
Störung der motorischen Fertigkeiten		
Entwicklungsbezogene Störung der Koordination (315.40)	4/ ***1***	(5,1)
Individuen mit 2 Störungen aus dieser Kategorie	*6*	*(7,7)*
Persönlichkeitsstörungen	**17**	**(21,8)**
Narzißtische (301.81)	2	(2,6)
Zwanghafte (301.40)	3	(3,9)
Passiv-aggressive (301.84)	2	(2,6)
Persönlichkeitsstörung NNB (301.90)	4	(5,1)
Sonstige	6/ ***1***	(7,7)
Achse II: Summe	**47**	
Achse I und II: Summe (einschließlich Zwanghafter Symptome)	**149**	

Legende:

* Die Kategorie "Zwanghafte Symptome (Obsessive compulsive symptoms)" ist nicht Bestandteil des DSM III-R.

* * Ein Zustand, der keine mentale Störung beinhaltet.

Anmerkung: In den in der Tabelle dargestellten Gesamthäufigkeiten und den entsprechenden Prozentangaben sind Patienten mit einer chronischen Ticstörung enthalten.

6.2.2.1 Darstellung von Verlaufstypen

Nachfolgend sind exemplarisch einige klinische Verläufe wiedergegeben. Die kasuistischen Darstellungen wurden unter der Zielsetzung ausgewählt, die Verflechtung der Ticsymptomatik mit anderen psychiatrischen Symptomen zu veranschaulichen.

Kasuistik 2:

M. K. war 16 Jahre alt als sie stationär in der Klinik aufgenommen wurde. Aufnahmeanlass war eine depressive Entwicklung.

M. lebte mit ihrem 4-jährigen Halbbruder in neuer Ehe der Mutter. Ihre leiblichen Eltern waren seit 6 Jahren geschieden. Beim leiblichen Vater, der im gleichen Ort wohnte, suchte M. Anerkennung, wurde jedoch häufig enttäuscht und abgewiesen.

Schwangerschaft, Geburt und frühkindliche Entwicklung verliefen unauffällig. Im Weiteren reguläre Einschulung nach unproblematischem Kindergartenbesuch. In der Grundschule bestanden Konzentrations- und Leistungsprobleme, die die Wiederholung der 3. Klasse erforderlich machten. Zuletzt besuchte M. die 9. Klasse der Hauptschule, erreichte aber den Hauptschulabschluß nicht. In den ersten Schuljahren hatte sie auch Kontaktschwierigkeiten, die sich aber gebessert hätten. Inzwischen habe M. lockere Kontakte, wenn auch keine festen Freundinnen.

Mehrere Monate vor Aufnahme trat dann plötzlich ein Kopfschütteltic auf, der in Zusammenhang mit einigen familiären Problemen gesehen wurde. Trotz mehrerer Gespräche in einer Beratungsstelle nahm das Kopfschütteln zu. Darüberhinaus zeigten sich Symptome einer depressiven Verstimmung wie Lustlosigkeit, Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen und somatische Beschwerden, die sich auf die Gabe von Antidepressiva nicht besserten. Neben dem Kopfschütteltic, der zu Zeiten stärkster Intensität mehrfach in der Minute auftrat und nur geringfügig unterdrückbar war, zeigte M. gelegentlich abends nach anstrengenden Tagen Rumpfbewegungen. Auch zog sie schon immer permanent (alle 5 Minuten) die Nase hoch, dies wurde als "Angewohnheit" eingestuft. Dem Kopfschütteltic beziehungsweise Rumpftic gingen sehr intensive Gefühle voraus ("Kopf in Schraubzwinge bis zum Zerplatzen"). Bereits in der Kinderzeit waren Tics aufgetreten (Augenzwinkern mit 5 Jahren, später mit 7 Jahren zusätzlich Mundaufreißen und Naserümpfen). Diese Tics waren nicht unterdrückbar und verschwanden im 8. Lebensjahr. Bis zum Alter von 13 Jahren bestanden als Begleitsymptomatik Konzentrationsschwierigkeiten und starke motorische Unruhe.

Bei Erstkontakt litt M. sehr stark unter ihren Tics, mehr noch aber unter den dadurch bedingten Hänseleien wie z.B. "Schüttelbirne". Unter der Entlastung der stationären Aufnahme reduzierte sich die Tics sichtlich. Ferner wurde mit M. als Entspannungsverfahren die Technik der progressiven Muskelrelaxation eingeübt, die sie hilfreich in angespannten Situationen einzusetzen lernte. Es fiel auf, daß M. in Zusammenhang mit dem Klinikunterricht, den sie sehr unlustig anging, häufig über Kopfdruck klagte. Eine zusätzliche medikamentöse Behandlung mit Orap verringerte die Ticsymptomatik nochmals deutlich und zeigte nach Abklingen der initialen Müdigkeit zudem einen stimmungsausgleichenden Effekt. Besonders erleichtert erschien die Patientin dadurch, daß der leibliche Vater ihre Tics bei Entlassung als Krankheit akzeptierte und ihr infolge mehr Verständnis entgegenbrachte.

Kasuistik 3:

*In der 3. Schwangerschaft mit D. war Frau K. sehr nervös und hektisch, hatte sie doch Angst davor, die Arbeit mit den drei Kindern nicht zu schaffen. Die Geburt erfolgte komplikationslos zum errechneten Termin (*1978), D. war jedoch von Anfang an ein sehr unruhiger Säugling. Später, im Alter zwischen zwei und vier Jahren, hatte er praktisch täglich aus Wut oder Ärger heraus mit dem Kopf auf den Boden geschlagen. Die Symptomatik war teilweise so schlimm, dass Röntgenaufnahmen zum Ausschluß einer Fraktur erfolgten. Im Kindergarten imponierte eine deutliche Trennungsangst, D. isolierte sich und hielt sich nicht an die Regeln.*
Nach Einschulung im Alter von 6 Jahren traten bei Linkshändigkeit erhebliche Probleme mit der Schrift auf. Die Hausaufgaben wurden meist den ganzen Nachmittag über - teils mit erheblichem Widerwillen - einstudiert. D. wiederholte das 3. Schuljahr, da er sich während des Unterrichts praktisch abwesend verhielt. Er packte teilweise seinen Ranzen nicht aus, "man mußte ständig hinter ihm her sein, damit er seine Aufgaben erledigte". Zum Zeitpunkt der Vorstellung wiederholte D. gerade die 7. Hauptschulklasse. Bei ausgeprägtem Interesse für elektronische Geräte (Radios, Funkgeräte) beschrieb er Physik als das einzige Fach, das ihm Freude bereite. In der jetzigen Klasse gab es zudem erhebliche Verhaltensschwierigkeiten: D. verweigerte die Mitarbeit, kooperierte nur mangelhaft, beschimpfte seine Mitschüler, benutzte obszöne Ausdrücke und versuchte die Aufmerksamkeit auf sich zu lenken, indem er andere nachäffte, herumkasperte oder unaufgefordert im Unterricht sprach. Die Noten allerdings waren gut bis befriedigend. Aufgrund dieser Symptomatik waren die Eltern schon mehrfach von Seiten der Schule angeschrieben worden, wobei ihnen zuletzt angekündigt wurde, daß man D. nicht bis zum Hauptschulabschluß bringen könne.

Auch im häuslichen Bereich war die Situation durch das provozierende Verhalten gekennzeichnet. D. ärgerte seine Geschwister, benutzte dort ebenfalls die obszöne Sprache; ließ sich nichts sagen. In letzter Zeit hatte er Gegenstände von Familienangehörigen entwendet und z.T. auch zerstört. Bis jetzt war dieses Verhalten auswärts jedoch nicht aufgetreten.

Aufgrund der Symptomatik wurden mehrfach Schulpsychologen hinzugezogen. 1992 erfolgte eine sechswöchige Kur, im Rahmen derer D. sich weitgehend unauffällig verhielt. Eine nachhaltige Besserung trat hierdurch jedoch nicht ein.
Auf Tics angesprochen, die während der Anamneseerhebung auffielen, gaben die Eltern an, dass das Augenzwinkern und -verdrehen bereits seit dem 9. Lebensjahr bestehe. Zwischenzeitlich habe im Abstand von jeweils drei Monaten ein Tic den nächsten abgelöst. Hierzu gehörten Arm- und Beinstrecken, dystones Kopfdrehen, Mundaufreißen, Anstarren, Gesichts-grimassieren, Blasen, Luftausstoßen, Schulterzucken, Hüsteln und Räuspern. Darüber hinaus lag selbstverletzendes Verhalten in der Form vor, dass sich D. auf das heftigste vor die Brust schlug oder sich blutig kratzte. Die Ticsymptomatik hielt an. Art, Lokalisation und Intensität der Tics waren wechselhaft.
Die testpsychologische Untersuchung ergab eine massive Aufmerksamkeitsstörung bei normaler Intelligenz. Im weiteren wurden die Eltern sowie die Schule über die Tic-Erkrankung von D. ausführlich informiert; D. selbst wurde erfolgreich auf Tiapridex eingestellt.

Kasuistik 4:
*K.D., * 1973, wurde zum errechneten Geburtstermin nach unauffälliger Schwangerschaft geboren. Im Alter von fünf Jahren setzte ein vorübergehendes Stottern ein. Mit neun Jahren traten piepsende Laute in der Schule und zu Hause auf. Praktisch zeitgleich setzten auch motorische Tics in Form von Kopfnicken, Augenblinzeln (die Verschreibung einer Brille erbrachte keine Besserung), Mundaufreißen, Schulterzucken, Bauchtics und plötzliches In-die-Knie-Gehen ein. Parallel hierzu traten Konzentrationsschwierigkeiten und motorische Unruhe auf. Im Alter von zehn Jahren kam es zu einer mehrtägigen Periode, in der K.D. täglich schlafwandelte. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte auch eine stationäre Behandlung in einer kinder- und jugendpsychiatrischen Klinik; den Eltern wurde geraten, die erheblichen Spannungen in ihrer Ehe abzubauen.*
Die ausgeprägte Ticsymptomatik führte zu massiven Hänseleien. Trotz guter Schulleistungen musste die Patientin ein Jahr lang eine Schule für verhaltensgestörte Kinder besuchen; es kam zu einer erheblichen Traumatisierung. Auf Drängen der Eltern - der Vater ist Lehrer - kam K.D. wieder in die Hauptschule, in der sie jedoch weiterhin aufgrund ihrer Tics Hänseleien ausgesetzt war. K.D. hatte zu diesem Zeipunkt keine außerfamiliären Kontakte mehr. Den Hauptschulabschluß absolvierte sie mit sehr guten Noten.
Ihre Mutter hatte verschiedene Ärzte konsultiert, sie veranlasste auch eine abermalige stationäre Behandlung, wobei versucht wurde, die Ticsymptomatik mit Hypnose zu behandeln.
Nachdem Schwierigkeiten mit Arbeitskolleginnen im Rahmen einer begonnenen Ausbildung als Arzthelferin auftraten, unternahm K.D. einen Suizidversuch mit anschließender zweiwöchiger intensiv-medizinischer Behandlung. Sie brach die Ausbildung ab; es setzten schwere Schlafstörungen ein, die mit Aponal und Tranxilium behandelt wurden. Nach einem

abermaligen Suizidversuch gelangte sie über ein psychiatrisches Landeskrankenhaus für vier Monate in ein therapeutisches Heim für Kinder und Jugendliche. Im Mittelpunkt der dort erfolgten Psychotherapie stand die familiäre Problematik. Die Eltern hatten sich scheiden lassen, nachdem der Vater eine außereheliche Beziehung eingegangen war. Dem entsprechenden Arztbrief ist zu entnehmen, daß K.D. starke Somatisierungstendenzen und ein agierendes Verhalten zeigte (Diagnosen: Zustand nach Suizidversuch bei familiärer Konfliktsituation; hysterische asthenische Persönlichkeitsstruktur). Die Ticsymptomatik wurde nicht beschrieben, K.D. hatte zu diesem Zeitpunkt bereits Wege gefunden, besonders ihre vokalen Tics vor anderen zu verheimlichen. Aufgrund ungünstiger Vorerfahrungen verschwieg K.D. ihre Tics gegenüber Ärzten.

Nach der vorzeitigen Entlassung aus dem Heim absolvierte K.D. ein fünfmonatiges Praktikum als Krankenpflegehelferin, danach begann sie eine Lehre als Krankenschwester. Aufgrund der vokalen Tics wurde sie immer wieder kritisch am Arbeitsplatz beäugt; auf der Station zog sie sich immer wieder kurzfristig in leere Zimmer zurück, um die vokalen Tics (Schreie) auszustoßen. Mit ihrem Freund verbrachte sie nicht mehr als drei bis vier Stunden hintereinander, weil sie die Schreie nicht länger unterdrücken konnte und sie die Symptomatik verheimlichen wollte.

Von der zweiten Frau ihres Vaters, einer Niederländerin, erfuhr K.D. erstmals vom Tourette-Syndrom. Sie suchte einen Arzt in Rotterdam auf, der die Diagnose eines Tourette-Syndroms stellte und die Patientin an uns verwies. Bei K.D. steht heute die vokale Ticsymptomatik im Vordergrund. Sie reagierte euphorisch als mit Tiaprid eine deutliche Reduktion der vokalen Tics erreicht werden konnte ("endlich einmal einen Gang durchschreiten können, ohne den Impuls, Schreie ausstoßen zu müssen"). Wenige Wochen nach Therapiebeginn entwickelte sie eine depressive Symptomatik, die eine ambulante Behandlung erforderlich machte.

Neben den Tics bestehen bei K.D. erhebliche Einschlafstörungen (vorübergehende Benzodiazepinabhängigkeit), wobei sie häufig bis über 1000 zählt, um den Schlaf herbeizuführen. Zudem liegen diverse Zwangsphänomene vor. Ihr Zimmer muß ständig sehr ordentlich sein, "es darf kein Staubkorn herumliegen". Ihre Decke muß an einer ganz bestimmten Stelle hingelegt werden; obwohl sie diese Gedanken als unsinnig erlebt, muß sie gelegentlich aus dem Bett aufstehen, um entsprechende Verrichtungen vorzunehmen.

Erhebliche Probleme bereiten K.D., die mittlerweilen verheiratet ist, bis heute zwanghafte Suizidgedanken. ....." mit dem Leben aufzuhören und wie ich es am besten mache, weil es überhaupt keinen Sinn hat, sich das ganze Leben zu quälen,.....früher oder später müssen wir alle gehen. Und doch will ich das alles nicht, was ich da denke, bin glücklich und zufrieden, will leben und was erreichen....."

6.3 Deskriptive Familienanalyse

Die Mehrzahl der untersuchten Kernfamilien (55,1%) bestand aus vier Familienmitgliedern (Vater, Mutter, Proband, ein Geschwister). 18% der Familien waren sogenannte Drei-Kind-Familien, von 10,2% der Familien wurde diese Familiengröße überschritten, d.h. der Proband besaß drei oder auch mehr Geschwister. In den verbleibenden Kernfamilien (16,7%) war der Indexpatient ein Einzelkind.

6.3.1 Familiäre Belastung an Ticstörungen

In der Absicht die Ergebnisse früherer Studien zu replizieren, wurden die Familiendaten von Patienten mit einem Tourette-Syndrom (TS) und einer Chronischen Ticstörung (CT) getrennt voneinander analysiert. Erwartet wurde ein deutlich höheres Morbiditätsrisiko für ein Tourette-Syndrom unter erstgradigen Angehörigen bei Indexpatienten mit einem Tourette Syndrom.

6.3.1.1 Indexpatienten mit Tourette-Syndrom

In neun der insgesamt 64 Familien (14,1%) fand sich unter erstgradigen Angehörigen von Tourette-Indexpatienten *mindestens ein weiteres* Familienmitglied, das - aktuell oder anamnestisch - ebenfalls Symptome eines Tourette-Syndroms aufwies (siehe Tabelle 20). Wurde der Phänotyp um Chronische Ticstörungen und nachfolgend um sogenannte Nicht Näher Bezeichnete Ticstörungen (NNB) sowie ferner um Zwangsstörungen erweitert, erhöhte sich die Zahl der Familien mit mehreren betroffenen erstgradigen Angehörigen entsprechend auf 25 (39,1%), 35 (54,7%) beziehungsweise 37 (57,8%).

Unter erstgradigen Familienangehörigen wiesen 45,3% (n=29) der insgesamt 64 TS-Indexpatienten *keinen* weiteren Betroffenen mit einer klinisch relevanten Ticstörung (TS/CT/NNB), 43,8% (n=28) *einen einzigen* weiteren Betroffenen, 10,9% (n=7) sogar *zwei* weitere Betroffene unter ihren erstgradigen Angehörigen auf.
In Familien mit mehreren betroffenen Angehörigen waren in 3 Fällen (4,7%) beide Elternteile von einer Ticstörung betroffen. Hierbei ergaben sich die folgenden Konstellationen: In zwei Familien bestand bei den Eltern gleichermaßen eine Chronische Ticstörung beziehungsweise eine Nicht Näher Bezeichnete Ticstörung; in der verbleibenden Familie wurde bei der Mutter ein Tourette-Syndrom, beim Vater eine Chronische Ticstörung diagnostiziert.

Tabelle 20:

Absolute und prozentuale Häufigkeiten von Familien mit betroffenen (TS/CT/NNB/OCD) Familienmitgliedern bei Indexpatienten mit Tourette-Syndrom oder Chronischer Ticstörung

	Diagnosen unter erstgradigen Angehörigen							
	TS		**TS oder CT**		**TS, C T oder NNB**		**TS, CT, NNB oder OCD**	
Familientypen	N	%	N	%	N	%	N	%
Indexpatient mit TS (n = 64):								
ohne einen weiteren betroffenen Angehörigen	55	85,9	39	60,9	29	45,3	27	42,2
mit einem (oder >1) betroffenen Angehörigen	9	14,1	25	39,1	35	54,7	37	57,8
Indexpatient mit CT (n = 14):								
ohne einen weiteren betroffenen Angehörigen	14	100	13	92,9	11	78,6	11	78,6
Mit einem (oder >1) betroffenen Angehörigen	0	-	1	7,1	3	21,4	3	21,4

Legende: Tourette Syndrom (TS), Chronische Ticstörung (CT), Nicht Näher Bezeichnete Ticstörung (NNB), Zwangsstörung (OCD)

Ausgehend von Patienten mit einem Tourette-Syndrom (n = 64) wurden insgesamt **685** Familienangehörige erfasst; bei **209** Personen lag ein erstgradiges, bei **476** Personen ein zweitgradiges Verwandtschaftsverhältnis vor (siehe Abbildung 5).

Tabelle 21:
Ermittelte Raten für Ticstörungen in Familien von Indexpatienten mit Tourette-Syndrom (n = 64)

Ticstörung	Angehörige 1° (N= 209)		Angehörige 2° (N = 476)		Angehörige 1° und 2° (N = 685)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
TS	10	(4,8%)	6	(1,3%)	16	(2,3%)
CT	18	(8,6%)	22	(4,6%)	41	(5,9%)
NNB	13	(6,2%)	23	(4,8%)	36	(5,3%)
Insgesamt	41	(19,6%)	51	(10,7%)	93	(13,5%)

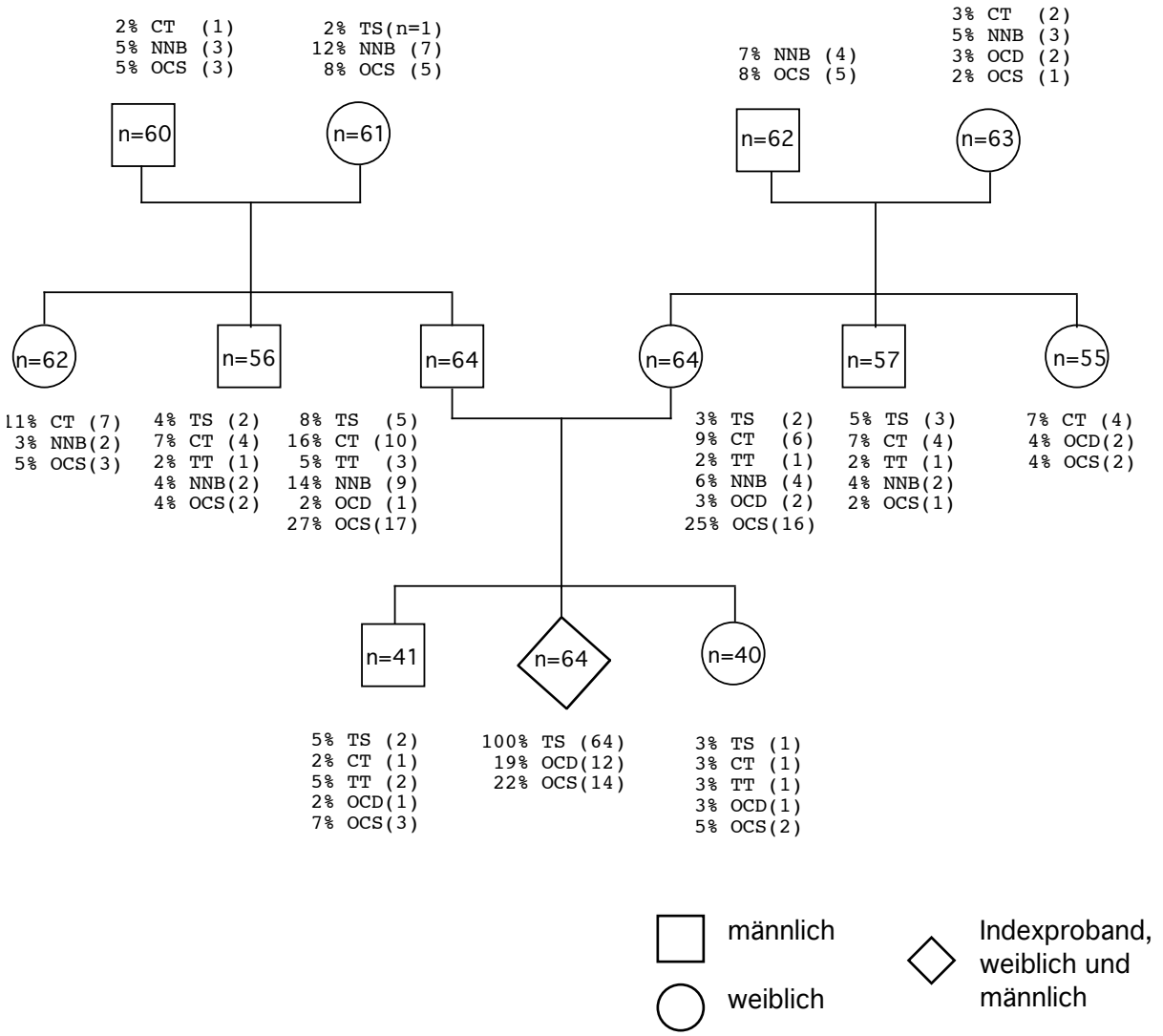
Legende: Tourette-Syndrom (TS), Chronische Ticstörung (CT), Nicht Näher Bezeichnete Ticstörung (NNB)

Tourette-Syndrom: Von den 10 (4,8%) der insgesamt 209 erstgradigen Angehörigen, die die Lebenszeit-Diagnose Tourette-Syndrom erhielten, führten die damit verbundenen Symptome nur in fünf Fällen zu einer ärztlichen Vorstellung. In der überwiegenden Zahl der Betroffenen war das Tourette-Syndrom jedoch deutlich geringer ausgeprägt als bei dem entsprechenden Indexpatienten.

Chronische Ticstörung: Unter den 18 (8,6%) Familienmitgliedern 1. Grades, bei denen aktuell oder anamnestisch eine chronische Ticstörung bestand, fanden sich vier Personen, die aufgrund der Symptomatik einen Arzt konsultiert hatten. Insgesamt zwei betroffene Individuen berichteten über einen einzelnen motorischen Tic, 11 über multiple motorische Tics, drei über einen einzelnen vokalen und zwei über multiple vokale Tics. Motorische Tics betrafen in der Mehrzahl aller Fälle den Gesichtsbereich und äußerten sich hauptsächlich in Form von Zwinkern oder einem Verziehen oder Aufreißen des Mundes. Darüber hinaus traten Kopf- Schulter-, Arm- und Handbewegungen sowie Spannungszustände verschiedener Körperpartien auf. Vokale Tics imponierten als Schniefen, Räuspern, Hüsteln oder Grunzen.

Abbildung 5:

Absolute und prozentuale Häufigkeiten von Ticstörungen, Zwangsstörungen und Zwangsphänomenen in erst- und zweitgradigen Angehörigen von Indexpatienten mit Tourette-Syndrom (n = 64)



Legende:

Tourette-Syndrom (TS), Chronische Ticstörung (CT), Transiente Ticstörung (TT), Nicht Näher Bezeichnete Ticstörung (NNB), Zwangsstörung (OCD), Zwangsphänomene (OCS).

Zwei Mütter und fünf Väter waren jeweils adoptiert oder erlebten eine frühe Trennung von einem Elternteil. In diesen Fällen standen in der jeweiligen elterlichen Linie nur unzureichende Informationen über die zweitgradigen Angehörigen zur Verfügung; die entsprechenden Personen (sechs Großväter und vier Großmütter) finden sich deshalb in den obigen Daten nicht berücksichtigt.

Nicht Näher Bezeichnete Ticstörung: In 13 (6,2%) erstgradigen Angehörigen waren die Kriterien für eine Nicht Näher Bezeichnete Ticstörung erfüllt (siehe Abbildung 5). Hierbei stützte sich die Diagnose einer Nicht Näher Bezeichneten Ticstörung in acht Fällen auf die Tatsache, dass die entsprechenden Probanden und/oder ihre Familienangehörigen sich nicht imstande sahen, den Beginn der Ticstörung definitiv vor das 21. Lebensjahr zu datieren. Drei Angehörigen waren Tics erst nach dem 21. Lebensjahr erinnerlich. Die übrigen zwei Familienmitglieder mit einer Nicht Näher Bezeichneten Ticstörung wiesen während der Untersuchungssituation eindeutige Tics auf, gaben diese jedoch im Interview nicht an. Bei Nachfragen ergab sich, dass ihnen die Symptomatik nicht bewusst war.
Die Symptomatik einer Nicht Näher Bezeichneten Ticstörung imponierte als ein einzelner motorischer Tic (n = 2), als multiple motorische Tics (n = 2), als ein einzelner vokaler Tic (n = 6) beziehungsweise als ein einzelner motorischer *und* ein einzelner vokaler Tic (n = 2). In einem Fall bestanden zwei motorische Tics *und* ein vokaler Tic. Keiner der Angehörigen mit einer Nicht Näher Bezeichneten Ticstörung war wegen seiner Tics ärztlich behandelt worden. Motorische Tics umfassten vorrangig Zwinkern, Grimassieren sowie Kopf- und Schulterzucken; vokale Tics Räuspern und Hüsteln.

Unter Einbeziehung aller klinisch relevanter Ticstörungen ergab sich somit unter erstgradigen Verwandten eines TS-Indexpatienten insgesamt eine Erkrankungsrate von 19,6% (42/209, siehe Tabelle 21). Hierbei fiel auf, dass Ticstörungen unter Vätern (37,5%) doppelt so häufig auftraten wie unter Müttern (18,8%; siehe Abbildung 5). Unter Geschwistern wurde ein solcher Geschlechtsunterschied allerdings nicht deutlich. Das Erkrankungsrisiko unter Geschwistern eines Tourette-Indexpatienten betrug 6,2%; Brüder zeigten hier ein nur unbedeutend höheres Risiko als Schwestern (7,3% versus 5%).

Wurden neben den erstgradigen auch zweitgradige Angehörige in die Analyse einbezogen, wiesen nunmehr nahezu dreiviertel (n=45; 70,3%) der TS-Indexpatienten ein weiteres Familienmitglied mit einer klinischen relevanten Ticstörung (TS/CT/NNB) auf. In 18,8% der Familien (n=12) erfüllte zumindest ein weiteres Familienmitglied ebenfalls die Kriterien für die Lebenszeit-Diagnose eines Tourette-Syndroms (siehe Abbildung 5). Dabei waren es überwiegend Männer (12 von 16 Tourette-Fällen), die von dieser Erkrankung betroffen waren, während chronische Ticstörungen und Nicht Näher Bezeichnete Ticstörungen in beiden Geschlechtern etwa gleich häufig auftraten.
Unter zweitgradigen Angehörigen betrug die ermittelte Rate für eine Ticstörung durchschnittlich 10,7% (51/476, siehe Tabelle 21). Die niedrigsten Raten fanden sich bei Tanten mütterlicherseits (5,7%), die höchsten bei Onkeln mütterlicherseits (12,2%). Bilinealität wurde in multipel belasteten Familien unter Berücksichtigung von erst- und zweitgradigen Angehörigen in 13 von 64 Fällen (20,3%) beobachtet.

6.3.1.2 Indexpatienten mit Chronischer Ticstörung

Bei Indexpatienten mit einer chronischen Ticstörung (n=14) wurden insgesamt **164** Angehörige erfasst; **43** Personen waren erst- und **121** zweitgradig verwandt (siehe Abb. 6). Ein Tourette-Syndrom trat unter Familienmitgliedern von Indexfällen mit einer chronischen Ticstörung weder unter erst- noch unter zweitgradigen Angehörigen auf. In 21,4% (n=3) der Familien waren weitere erstgradige Verwandte von einer chronischen (n=1) oder einer Nicht Näher Bezeichneten Ticstörung (n=2) betroffen (siehe Tabelle 20). Unter zusätzlicher Berücksichtigung von zweitgradigen Verwandten betrug die entsprechende Zahl 42,9% (n=6). Damit zeigte die Mehrzahl der Familien mit einem CT-Indexpatienten in der ersten und zweiten Generation eine leere Familienanamnese für Tics (57,1%; n=8, siehe Tabelle 22). Die ermittelte Rate für eine Ticstörung betrug unter Familienmitgliedern 1. Grades 6,9% (n=3), unter Angehörigen 2. Grades 3% (n=5). Diese Raten liegen um den Faktor drei niedriger als die entsprechenden Raten in Familien von Tourette-Indexpatienten. Familien von CT-Indexpatienten wurden aufgrund dieser Differenzen nicht in die weiteren Analysen einbezogen.

Tabelle 22:

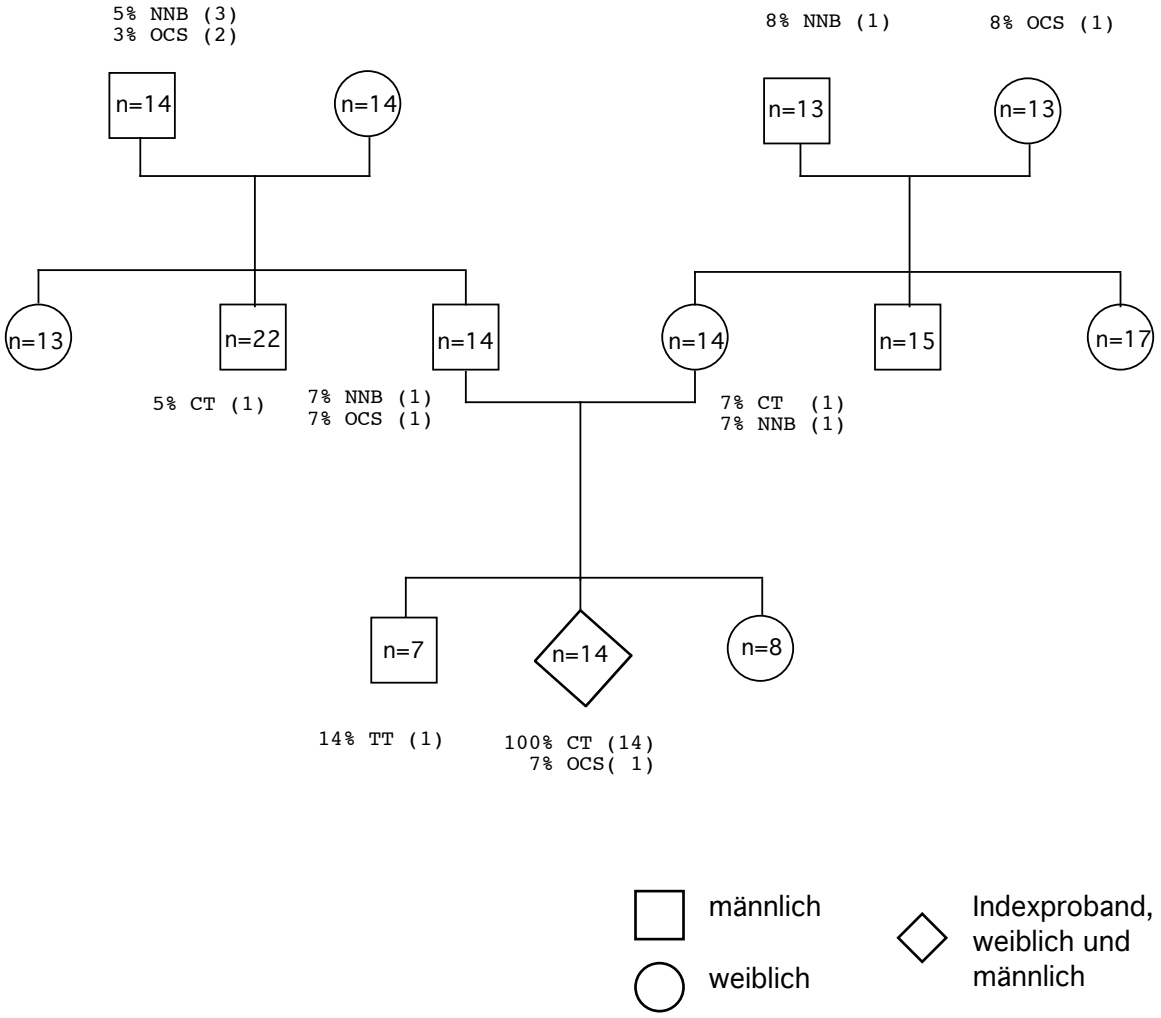
Ermittelte Raten für Ticstörungen in Familien von Indexpatienten mit Chronischer Ticstörung (n = 14)

Ticstörung	**Angehörige 1°** (N = 43)		**Angehörige 2°** (N = 121)		**Angehörige 1° und 2°** (N = 164)	
	N	**(%)**	**N**	**(%)**	**N**	**(%)**
TS	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)
CT	1	(2,3%)	1	(0,6%)	2	(1,2%)
NNB	2	(4,6%)	4	(2,4%)	6	(3,6%)
Insgesamt	3	(6,9%)	5	(3,0%)	8	(4,8%)

Transiente Ticstörungen: Insgesamt vier Eltern (drei Väter, eine Mutter) und drei Geschwister der Gesamtstichprobe (n = 78; 64 Indexpatienten mit TS und 14 Indexpatienten mit CT) gaben transiente Tics an. Transiente Tics werden gemeinhin nicht dem Spektrum eines Tourette-Syndroms zugeordnet und werden daher in den nachfolgenden Analysen nicht weiter berücksichtigt.

Abbildung 6:

Absolute und prozentuale Häufigkeiten von Ticstörungen, Zwangsstörungen und Zwangsphänomenen in erst- und zweitgradigen Angehörigen von Indexpatienten mit einer Chronischen Ticstörung (n = 14)



Legende:

Tourette-Syndrom (TS), Chronische Ticstörung (CT), Transiente Ticstörung (TT), Nicht Näher Bezeichnete Ticstörung (NNB), Zwangsstörung (OCD), Zwangsphänomene (OCS).

Eine Mutter war adoptiert; in der jeweiligen elterlichen Linie standen nur unzureichende Informationen über die zweitgradigen Angehörigen zur Verfügung standen. Der entsprechende Großvater beziehungsweise die Großmutter mütterlicherseits finden sich in den Daten nicht berücksichtigt.

6.3.1.3 Darstellung von Familien mit multipler Belastung an Ticstörungen

Ausgehend von Indexpatienten mit einem Tourette-Syndrom fand sich in einigen Familien eine ausgesprochene Häufung an Ticstörungen. Exemplarisch sind nachfolgend einige Stammbäume von multipel belasteten Familien wiedergegeben. Die Stammbaumabbildungen 7 (TMR 639) und 8 (TMR 644) wurden ausgewählt, da sie eine isolierte Belastung der väterlichen Linie aufzeigen. In Abbildung 9 (TMR 660) ist ausschließlich die mütterliche Seite von Ticstörungen betroffen; dies kam in der vorliegenden Studie vergleichsweise selten vor. Die Abbildungen 10 (TMR 608) und 11 (TMR 615) zeichnen sich durch eine bilineale Tic-Belastung aus. Entsprechendes gilt auch für den Stammbaum TMR 629 (Abb. 12), der zusätzlich durch das Fehlen von erstgradigen Betroffenen gekennzeichnet ist.
Um zudem ein Beispiel für einen typischen Familienbefund zu geben, soll der Stammbaum Nummer 7 nachfolgend detailliert dargestellt werden.

Familienbefund TMR 639:

II.2: Seit Tod des Ehemannes wegen Depressionen in psychiatrischer Behandlung; 1972 Tod durch Suizid. Laut III.8 und 9 sei bei ihr von jeher ein Räuspern und Schniefen auffällig gewesen, welches von III.4 allerdings nicht sicher erinnert wird.

III.2: 7-Monats-Kind. Juvenile Diabetikerin. Lebenslanges Lispeln und Stottern; letzteres sei von Rumpfbewegungen begleitet gewesen. Bis zum Tode habe ein "Kopfschnicken" bestanden, dessen Beginn sich nicht eindeutig in die Kindheit datieren lässt.

III.4: Nach Angaben von Frau K. (III.5) räuspere und hüstele ihr Mann schon seit sie ihn im Alter von 17 Jahren kennengelernt habe, wobei die Symptomatik anfangs allerdings nur sehr diskret gewesen sei. Gestört gefühlt habe sie sich hierdurch erst viele Jahre später (etwa 1986), als die Geräusche im Verlauf der gemeinsamen Ehe häufiger und "tiefgehender" aufgetreten seien. Ihr Mann knirsche zudem nachts mit den Zähnen. Herr K. (III.4) selbst gibt an, dass ihm die Symptomatik lange Jahre nicht bewusst gewesen sei. Die ständigen Ermahnungen seiner Ehefrau habe er bis vor einigen Jahren als Übertreibung angesehen und demzufolge ignoriert.
Erst durch ein Erlebnis mit seinem Neffen S. (IV.6) sei er mit seinen eigenen vokalen Tics ernsthaft konfrontiert worden: S. habe ihm 1989 in den Sommerferien bei Dacharbeiten geholfen. Dabei habe er so massiv und permanent gehüstelt, dass Herr K. ihn schließlich, hiervon sichtlich genervt, schroff dazu aufgefordert habe, dies doch zu unterlassen. Sein Neffe habe daraufhin entrüstet geantwortet: " Du müsstest Dich erst einmal selber hören!" Seither versuche Herr K. das Räuspern bewusst zu kontrollieren.

Abbildung 7: Stammbaum der Familie TMR 639

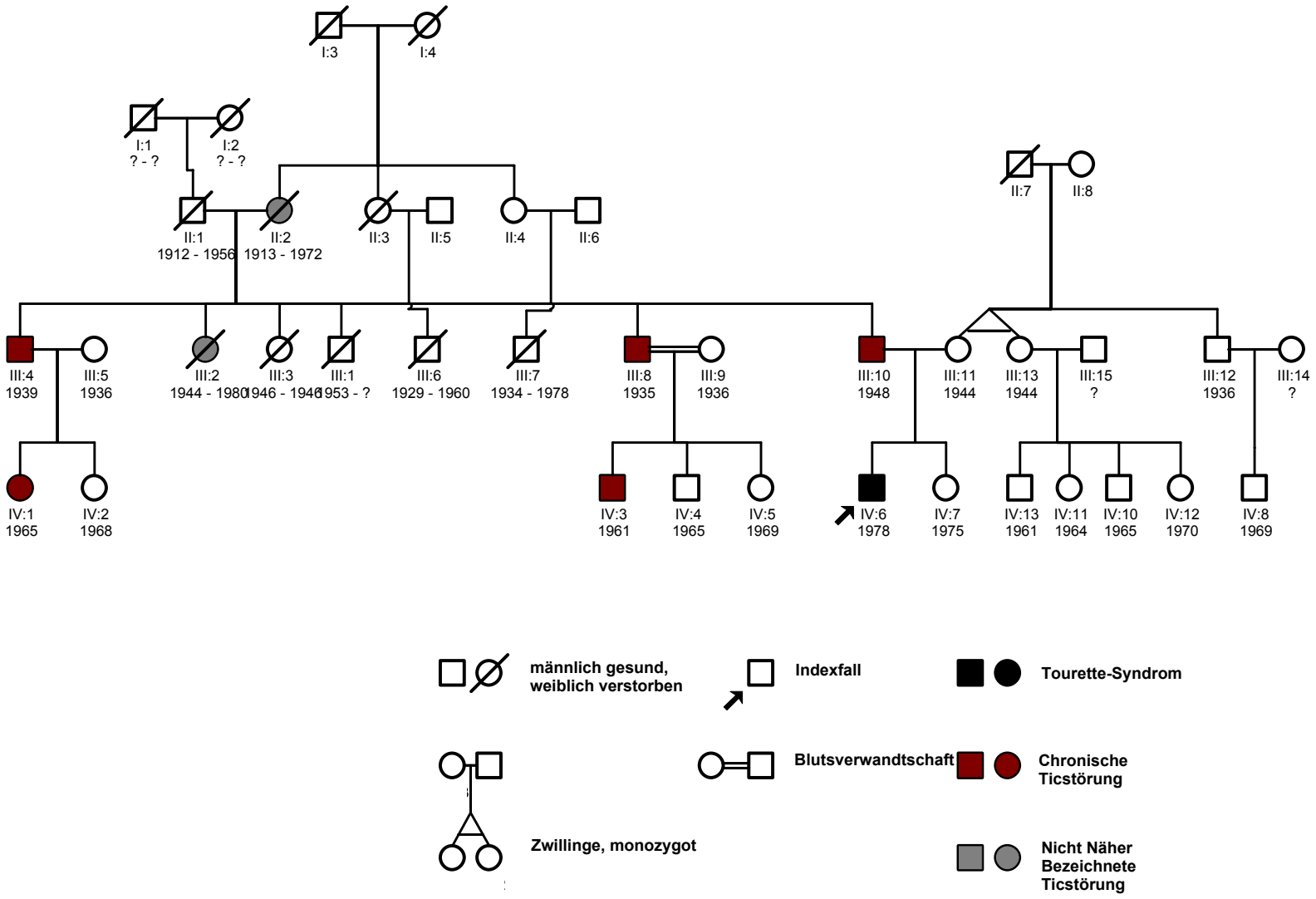


Abbildung 8: Stammbaum der Familie TMR 644

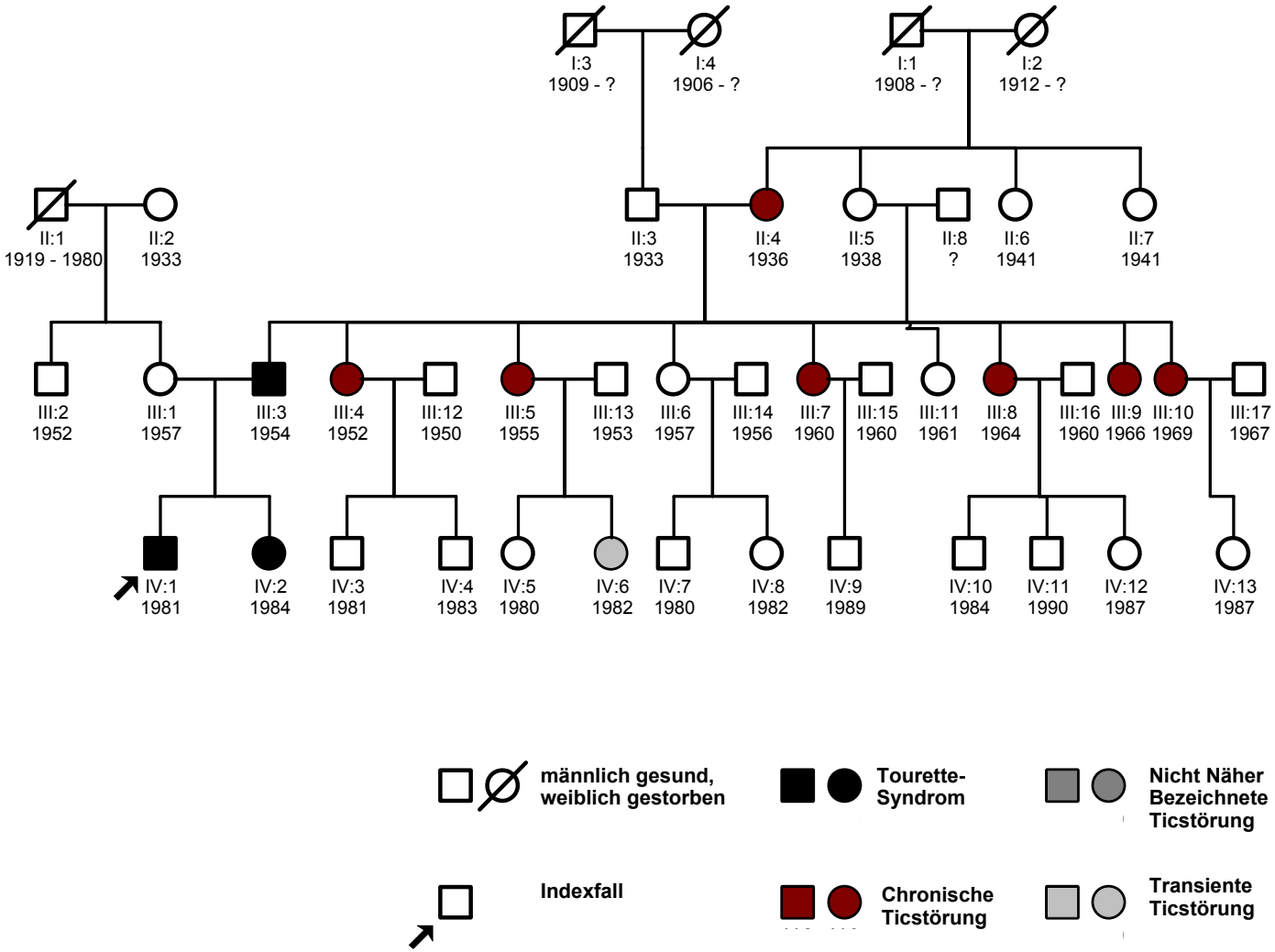


Abbildung 9: Stammbaum der Familie TMR 660

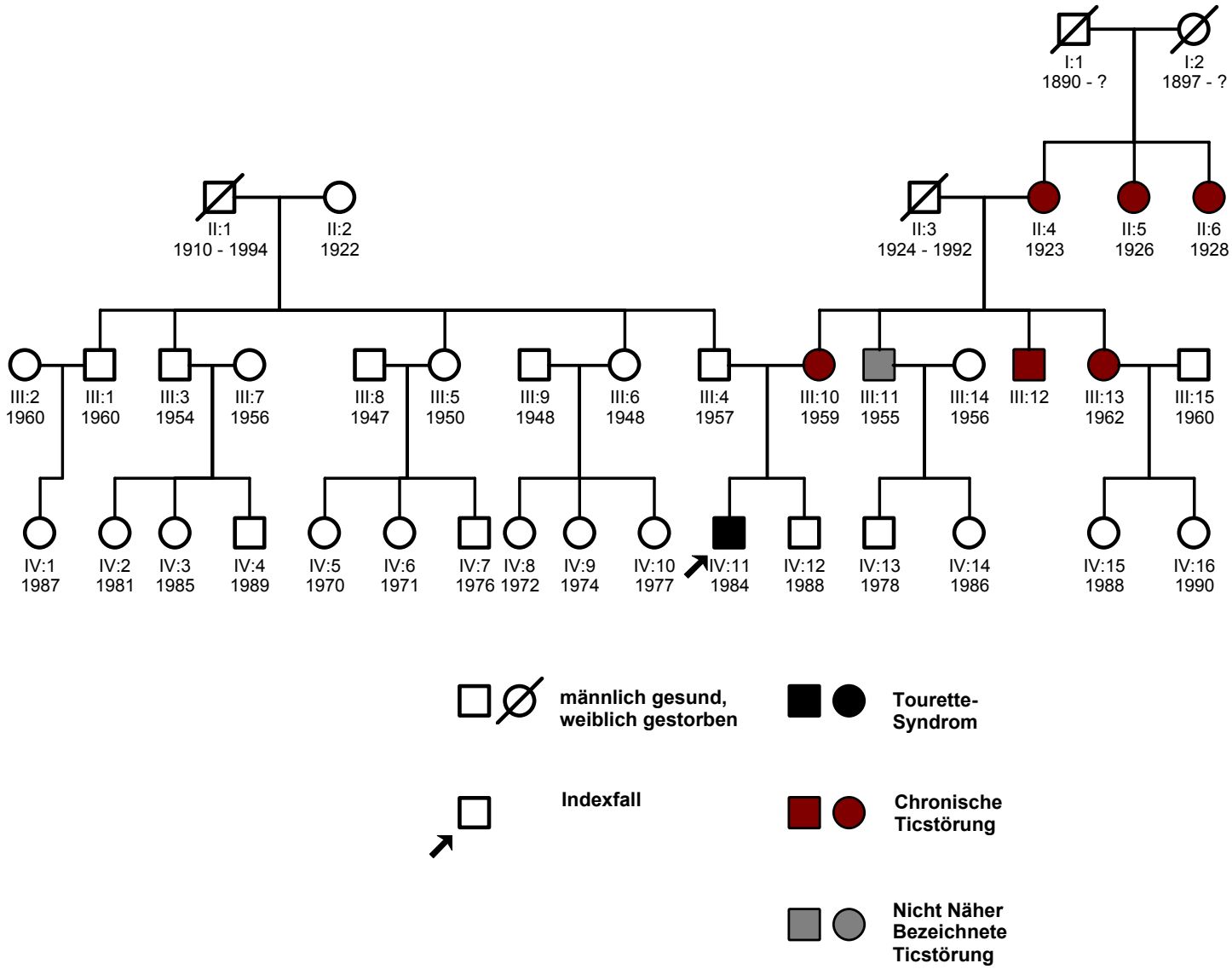


Abbildung 10: Stammbaum der Familie TMR 608

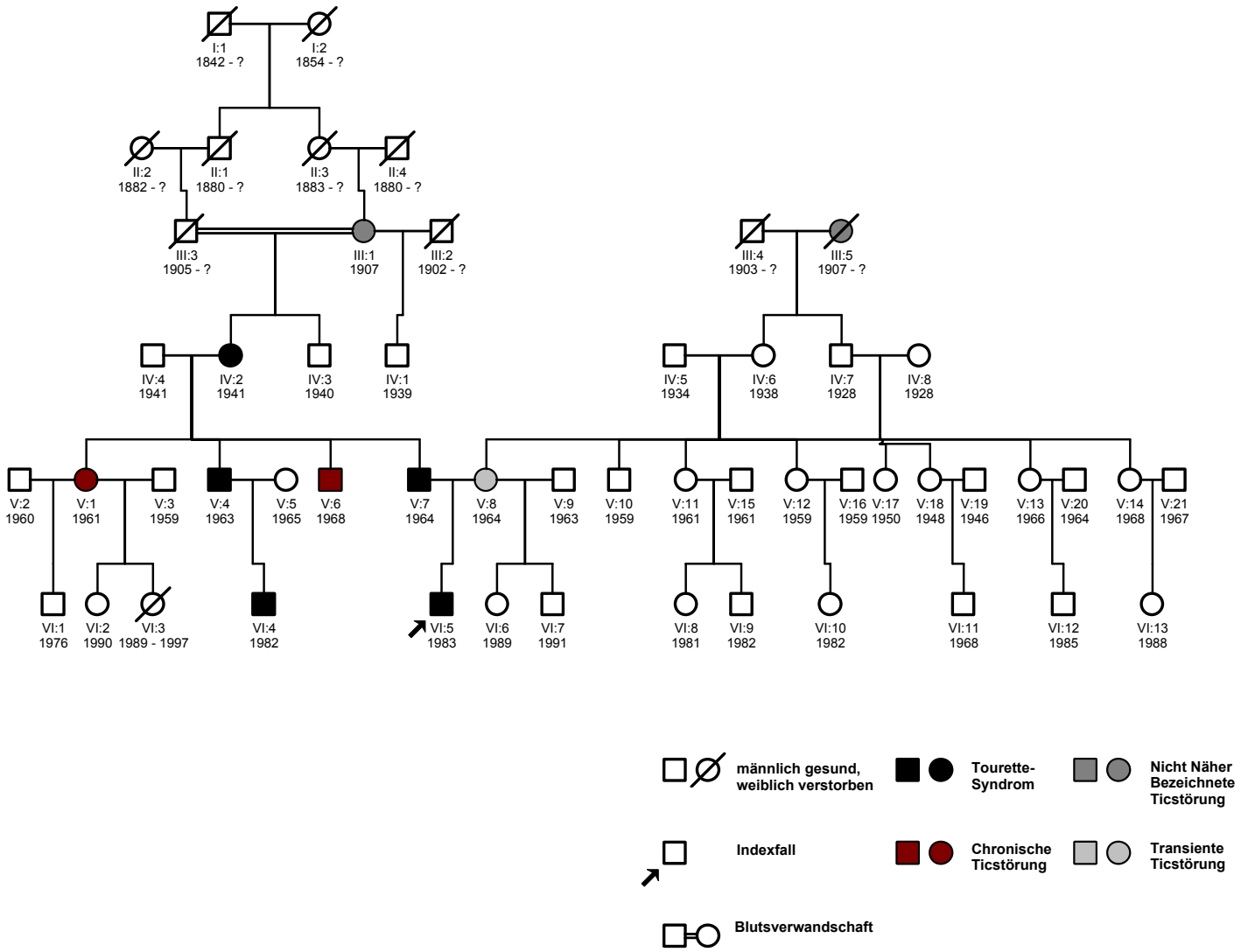


Abbildung 11: Stammbaum der Familie TMR 615

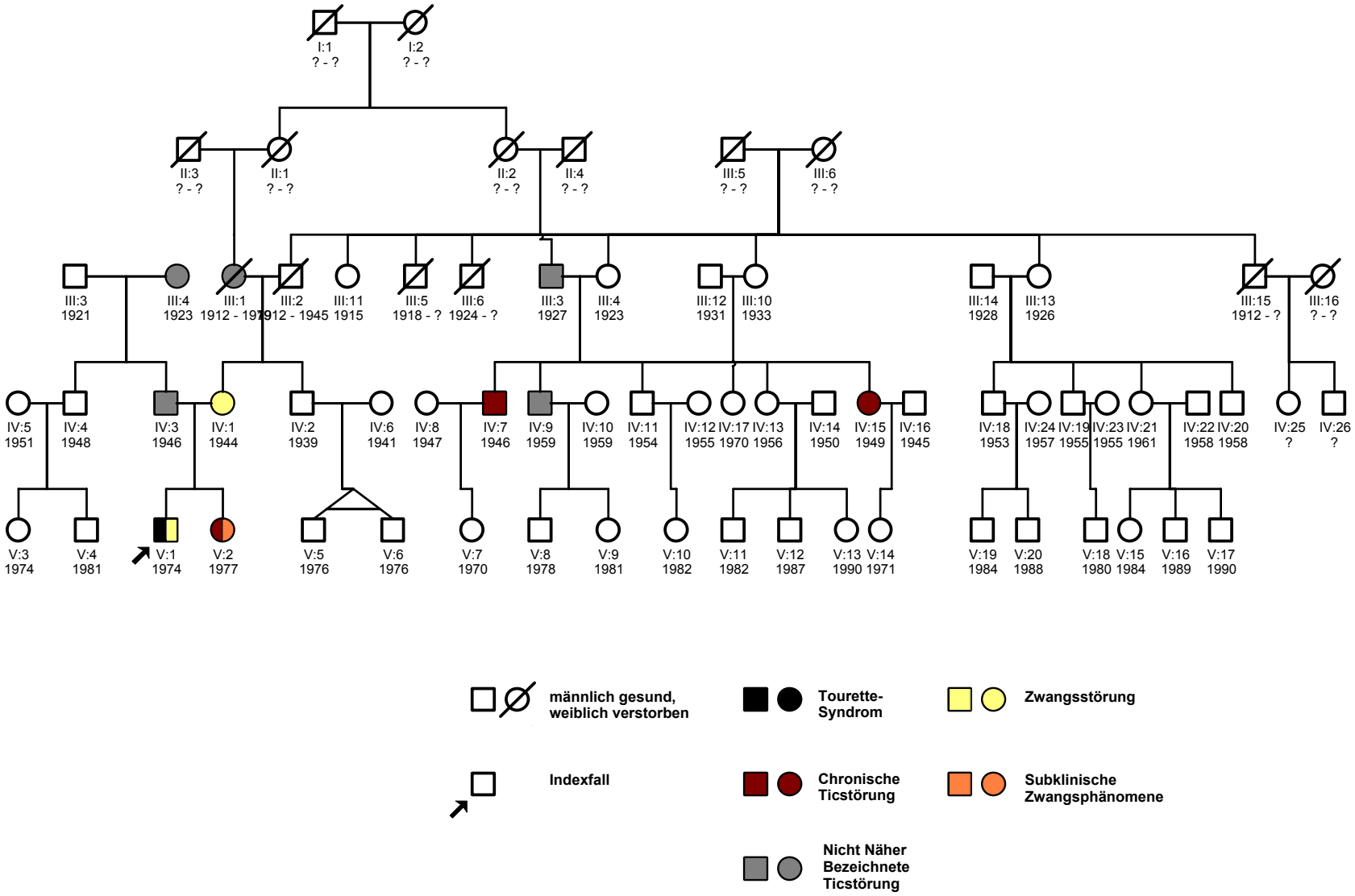
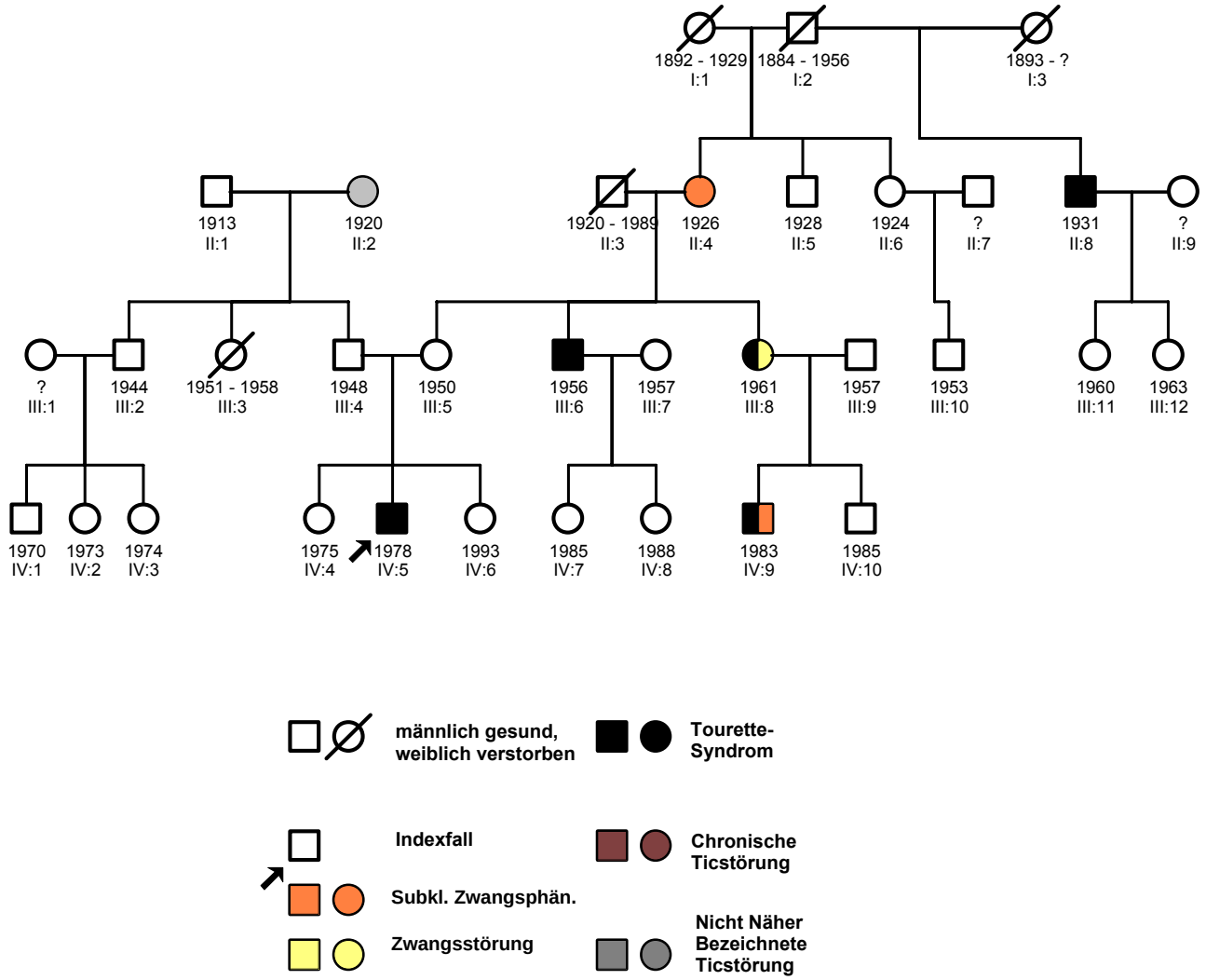


Abbildung 12: Stammbaum der Familie TMR 629



III.8 Töne habe Herr K. (III. 8) eigenen Schilderungen zufolge bereits als Kind von sich gegeben, motorische Tics kenne er dagegen nicht. Ein häufiges Räuspern und Hüsteln sei schon früh der Grund für eine - allerdings erfolglose - Vorstellung bei einem Hals-Nasen-Ohren-Arzt gewesen. Dieses Räuspern und Hüsteln, bevorzugt unter Anspannung auftretend, habe ihn bis heute begleitet, in seiner Intensität aber deutlich abgenommen. Es gehe in der Regel mit Mißempfindungen im Hals einher, die er seit Jahren dadurch bekämpfe, dass er nahezu ständig Bonbons lutsche. In seiner Kindheit seien vermutlich darüber hinaus noch andere Laute auffällig gewesen, an die Herr K. sich im Detail aber nicht mehr zu erinnern vermöge. Jedoch klinge ihm noch heute ein häufiger Ausspruch seiner Mutter im Ohr: " Mit seinem Gebrumme bringt mich der Bub noch ins Grab!" Frau K. (III.9), die entfernt mit ihrem Mann verwandt ist und ihn daher schon seit seiner Jugend (ca. 16. Lebensjahr) näher kennt, merkt hierzu an, dass ihr von ihrer eigenen Mutter damals mit den Worten: "...mit dem stimmt was nicht!" von einer engeren Freundschaft mit ihrem jetzigen Ehemann abgeraten worden sei.

Von anderen Familienangehörigen (Brüder) wird Herr K. (III.8) übereinstimmend als zwanghaft und perfektionistisch beschrieben. So bereite er als Lehrer seit nunmehr 34 Jahren Berufstätigkeit stets minutiös geplant seinen Unterricht vor, dulde dabei absolut keine Störung und bestehe auf völliger Ruhe. Dieser Umstand habe seine Frau früher, als die Kinder noch klein gewesen seien, dazu veranlasst, die Nachmittage möglichst außerhäuslich zu verbringen. Er sei auch ansonsten sehr auf Ordnung und Exaktheit bedacht. Unter anderem wird beschrieben, daß er Knödel nach einer erstellten Papiervorlage forme, um zu gewährleisten, dass alle möglichst gleich groß seien. Herr K. (III.8) selbst erscheint auf die Frage nach zwanghaften Verhaltensweisen, wenig offen und streitet mit den beschriebenen Sachverhalten konfrontiert alles ab.

III.10: Nach Angaben von Herrn K. (III.10) bestehe sein eigenes Hüsteln eigentlich seit er denken könne. "Das sei eine Familienkrankheit." Neben dem zweitältesten, sei auch der älteste Bruder (III.8), der Lehrer an der gleichen Schule sei wie er, von dieser Symptomatik betroffen. Im Kollegium seien die Brüder bekannt dafür, dass man sie schon vor dem Betreten des Lehrerzimmers erkennen, bei gleicher "Klangmelodie" allerdings nicht unterscheiden könne. Auch während seiner Marinezeit sei Herr K. wegen seines vokalen Tics aufgefallen. "K. jetzt lassen Sie doch mal endlich dieses elendige Gekrächze!", habe ihn beispielsweise während einer Besprechung der Vorgesetzte unvermittelt angefahren. Bei Stress und Anspannung sei die vokale Symptomatik deutlich stärker ausgeprägt. Motorische Tics habe Herr K. (III.10) dagegen bei sich bislang nicht beobachten können.

Ergänzend berichtet er über eine “Platzangst”, die ihn auch im beruflichen Alltag beeinträchtige. So müsse sein Pult während des Unterrichts stets einen bestimmten Mindestabstand von der Tafel, aber auch von den Sitzreihen seiner Schüler haben. Im gemeinsamen Gespräch werden darüber hinaus auch zwanghafte Phänomene offenkundig: Berichtet wird über skrupulöses

Verhalten verbunden mit zwanghaften Grübeleien bis hin zu schlaflosen Nächten, im weiteren über ein großes Bedürfnis Gegenstände auf bestimmte Weise anzuordnen. Jedes Teil auf dem Esstisch habe beispielsweise seinen vorbestimmten Platz. Auch könne Herr K.(III.10) es nur schwer ertragen, irgendwo Staub, Fusel oder Krümel liegen zu sehen; obwohl es ihm selbst übertrieben erscheine, sei er immer erst dann zufrieden, wenn er derartige "Unregelmäßigkeiten" entfernt habe. Während seiner Ausführungen ist Herr K. beständig und ungeniert bemüht, die umgeschlagenen Seiten des Fragebogens der Untersucherin exakt übereinander auszurichten.

IV.1: Bei Wechsel von der Grundschule auf das Gymnasium habe C. (IV.1), die von ihren Eltern als motorisch unruhig und zudem sehr risikobereit beschrieben wird, kurzzeitig gestottert. Etwa zeitgleich begann ein "sehr tiefschürfendes" Schniefen, später nach der Pubertät ein Räuspertic. Letzterer sei phasenweise sehr ausgeprägt gewesen und habe die Eltern sehr belastet. Beide Phänomene bestünden in diskreter Form auch heute noch.

IV.3: Die Geburt von H.-M.(IV.3) erfolgte per Forceps; im weiteren deutlich verzögerte motorische und sprachliche Entwicklung. Eine "motorische Ungeschicklichkeit" besteht bis heute. Enuresis nocturna bis zum 16 Lebensjahr, bis zum Alter von 10 Jahren Kopf- und Rumpfjaktationen in der Einschlafphase. Darüberhinaus seit frühester Kindheit ein häufiges, "Wände durchdringendes" Summen, das nach Abschluss der Grundschulzeit sistierte. Bis heute ist H.-M. ein Einzelgänger mit Sonderinteressen.

IV.6: Ausgesprochen unruhig und lebhaft sei der Indexpatient S. eigentlich schon von jeher. Im Kindergarten wurden zudem zeitweilig starke Wutanfälle und ein vermehrtes Maß an Ablenkbarkeit beklagt, die den Umgang mit dem Jungen zusätzlich erschwerten. 8 Wochen vor Erstvorstellung, mit nunmehr 10,5 Jahren, sistierte eine Enuresis nocturna. Aktuell, in der 5. Klasse eines Gymnasiums bestehen Leistungsprobleme, insbesondere im Fach Englisch und Deutsch. Die psychologische Testung zeigt eine eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit auf und bestätigt die Verdachtsdiagnose einer Legasthenie; als "Nebenbefund" werden in der Untersuchungssituation Tics offenkundig.

"Merkwürdige Angewohnheiten" kenne man bei S. bereits seit seiner Einschulung. Damals - so erinnern sich die Eltern - sei S. auf dem Weg zur Schule häufig unvermittelt stehengeblieben; weitergegangen sei er jedesmal erst, nachdem er eine Drehung um die eigene Achse gemacht habe. Zwischenzeitlich habe er geblinzelt, später nervös mit den Schultern gezuckt, nach einem grippalen Infekt über Monate nicht aufgehört "nervtötend" zu hüsteln und zu räuspern. Momentan seien diese Dinge in den Hintergrund getreten, gelegentlich lasse sich nur ein leichtes Kopfschütteln und spielerisches "Fingerknacksen" beobachten. S. "drehe, nestele und knibbele" darüber hinaus gern: Er drehe beispielsweise die Flusen von Frotteehandtüchern ab, nestele beständig an seinem T-Shirt oder knibbele so lange an sich herum, bis er blute. S. selbst gibt an, daß er nur zucke, wenn er "hibbelig" sei. Vorausgehend spüre er dann ein Wärmegefühl im

Kopf und ein Kribbeln in den Fingerspitzen - "als würde man sich in der Sauna einen Horrorfilm" – ansehen; unterdrücken könne er die Bewegungen und Laute aber nur teilweise.

Bei den verbleibenden Familienmitgliedern ergeben sich anamnestisch keine Hinweise auf eine Tic- oder Zwangssymptomatik.

Beurteilung:

Bei II.2 und III.2 ist nach formalen Diagnosekriterien von einer Nicht Näher Bezeichneten Ticstörung auszugehen: Anamnestisch finden sich hier übereinstimmend Hinweise auf eine vokale beziehungsweise motorische Ticstörung (Räuspern, Schniefen/ Kopfschnicken), wobei der genaue Manifestationszeitpunkt der Symptomatik allerdings in beiden Fällen unklar bleibt. Im Fall von III.4 besteht ein langjähriges Räuspern und Hüsteln im Sinne einer chronischen Ticstörung. Die vermutlich früher eher diskret ausgeprägten Vokalisationen waren dem Betroffenen selbst lange Zeit nicht bewusst, sie fielen wohl aber schon früh (sicher mit 17 Jahren) seiner engeren Umwelt auf.

6.3.1.4 Vergleich der Indexpatienten mit und ohne familiäre Belastung an Ticstörungen

Ingesamt 19 der 64 TS-Indexpatienten (29,7%) zeigten unter Berücksichtigung sowohl erst- wie zweitgradiger Angehöriger eine völlig leere Familienanamnese für eine klinisch relevante Ticstörung. Dieser Sachverhalt änderte sich - von einer einzelnen Familie (drittgradige Angehörige mit TS bzw. NNB) abgesehen - auch dann nicht, wenn zusätzlich weitläufigere Verwandte mit in die Analysen einbezogen wurden.
Es erschien interessant, dieses Subkollektiv genauer zu untersuchen. Verschiedene Parameter wie Alter des Indexpatienten zum Zeitpunkt der Untersuchung, Manifestationsalter der Erkrankung, Behandlungsstatus, Phänomenologie und Schweregrad der Ticsymptomatik, Lebenszeitdiagnosen sowie die Familiengröße wurden deshalb separat vom übrigen Kollektiv analysiert und anschließend den entsprechenden Daten der familiär belasteten Familien gegenübergestellt. Eine Übersicht zu diesem Vergleich ist in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23:
Gegenüberstellung von TS-Patienten mit und ohne familiäre Belastung an Ticstörungen

	Indexpatienten			
	ohne familiäre Belastung (n = 19)		**mit familiärer Belastung** (n = 45)	
Alter des Indexpatienten				
zum Untersuchungszeitpunkt	17,4 Jahre		12,7 Jahre	
bei Erkrankungsbeginn	7,6 Jahre		5,3 Jahre	
Dauer der Erkrankung	9,8 Jahre		7,4 Jahre	
Behandlungsstatus				
ambulant	6	(31,6%)	29	(64,4%)
stationär	13	(68,4%)	16	(35,6%)
Diagnostische Einordnung*				
Tourette-Syndrom				
• ohne komplexe Tics	6	(31,6%)	3	(6,7%)
• mit komplexen motorischen Tics				
bei Fehlen komplexer vokaler Tics	4	(21,1%)	14	(31,1%)
• mit komplexen motorischen,				
zuzügl. komplexen vokalen Tics	7	(36,8%)	17	(37,8%)
• mit ≤10 unterschiedlichen Tics	7	(36,8%)	44	(97,8%)
• mit >10 unterschiedlichen Tics	8	(42,1%)	10	(22,2%)
Schweregrad der Ticsymptomatik				
leicht (**1**)	9	(47,4%)	23	(51,1%)
mittel (**2**)	9	(47,4%)	19	(42,2%)
schwer (**3**)	1	(5,3%)	3	(6,7%)

Fortsetzung Tabelle 23:

	Indexpatienten			
	ohne familiäre Belastung (n = 19)		**mit familiärer Belastung** (n = 45)	
Spezifikation der Ticsymptomatik*				
Augenblinzeln, -verdrehen, -rollen	18	(94,7%)	40	(88,8%)
Grimassieren	13	(68,4%)	34	(75,6%)
Kopfbewegungen	18	(94,7%)	31	(68,9%)
Schulterzuckungen	11	(57,8%)	16	(35,6%)
Extremitätenbewegungen:	12	(63,2%)	25	(55,5%)
obere Extremitäten	*10*	*(52,6%)*	*22*	*(48,9%)*
untere Extremitäten	*7*	*(36,8%)*	*10*	*(2,2%)*
Rumpf- und Bauchbewegungen	6	(31,6%)	7	(15,6%)
Komplexe motorische Tics:	11	(57,9%)	31	(68,9%)
Selbstmutilation	*4*	*(30,8%)*	*10*	*(22,2%)*
Echopraxie	*2*	*(10,5%)*	*5*	*(11,1%)*
Kopropraxie	*0*	*(0%)*	*3*	*(6,7%)*
Einfache vokale Tics	19	(100,0%)	45	(100,0%)
Komplexe vokale Tics:	9	(47,4%)	17	(37,8%)
Echolalie	*6*	*(31,6%)*	*5*	*(11,1%)*
Palilalie	*8*	*(42,1%)*	*12*	*(26,7%)*
Koprolalie	*4*	*(21,1%)*	*8*	*(17,8%)*

Fortsetzung Tabelle 23:

	Indexpatienten			
	ohne familiäre Belastung (n = 19)		**mit familiärer Belastung** (n = 45)	
Lebenszeitdiagnosen				
Achse 1				
Expansive Verhaltensstörungen	6	(31,5%)	22	(48,9%)
Angststörungen in Kindheit/Adoleszenz	0	(0%)	4	(8,9%)
Störungen der Ausscheidung	2	(10,5%)	11	(24,4%)
Nicht Andernorts Klassifizierte Sprechstörungen	3	(15,8%)	10	(22,2%)
Affektive Störungen	4	(21,1%)	12	(26,7%)
Angststörungen	5	(26,3%)	16	(35,5%)
Zwanghafte Symptome (OCS)***	6	(31,5%)	7	(15,6%)
Achse 2				
Tiefgreifende Entwicklungsstörungen	5	(26,3%)	1	(2,2%)
Umschriebene Entwicklungsstörungen	3	(15,8%)	12	(26,7%)
Persönlichkeitsstörungen	7	(36,8%)	9	(20,0%)
Familiengröße:				
Geschwister	21		60	
Angehörige 1°	59		150	
Angehörige 2°	104		372	

Legende: * Ein Patient wurde z.T. mehrfach erfasst.
** Die Darstellung beschränkt sich auf Diagnosen mit einer Fallzahl >1.
*** Die Kategorie "Zwanghafte Symptome (OCS)" ist nicht Bestandteil des DMS III-R.

Wie Tabelle 23 zeigt, ergaben sich zwischen der Gruppe der Indexpatienten ohne familiäre Belastung an Ticstörungen und der Gruppe der familiär belasteten Patienten in Hinblick auf einige Stichprobenmerkmale tendentiell Unterschiede. So waren Patienten aus unbelasteten Familien bei bereits späterem Beginn ihrer Ticerkrankung (ca. + 2 Jahre) zum Untersuchungszeitpunkt nicht nur durchschnittlich deutlich älter (+ 5 Jahre), sondern entstammten zudem doppelt so häufig dem stationären Klientel wie ihre Vergleichsgruppe. In Bezug auf den aktuellen Schweregrad der Ticerkrankung ergaben sich zwischen den beiden Kollektiven keine relevanten Unterschiede.

Vergleichsweise hoch erschien unter familiär nicht belasteten Patienten jedoch der Anteil an Patienten mit einer tiefergreifenden Entwicklungsstörung. Unter den insgesamt sechs Patienten mit diesem Störungsbild, das überwiegend als ein Asperger-Syndrom in Erscheinung trat, zeigte lediglich ein einziger eine positive Familienanamnese für Tics. Andere Lebenszeitdiagnosen wie eine umschriebene Entwicklungsstörung, eine Nicht Andernorts Klassifizierte Sprechstörung und/oder eine Störung der Aussscheidung ergaben sich bei Indexpatienten mit fehlender familiärer Belastung dagegen seltener.
Bei zu berücksichtigender niedriger Fallzahl dieses Subkollektivs (n=19), dürfte dieser Sachverhalt zumindest teilweise in der höheren Rate (4/19, 21%) an Indexpatienten mit Asperger-Syndrom begründet sein. Patienten mit einem Asperger-Syndrom sind typischerweise eher selten von sprachlichen oder kognitiven Entwicklungsverzögerungen betroffen (ICD 10). Der Literatur zufolge findet sich bei ihnen allerdings oftmals eine Echolalie und Palilalie, ein Befund, der sich auch in obiger Tabelle wiederspiegelt. So zeigten Patienten ohne eine familiäre Belastung für eine Ticstörung bei ansonsten vergleichbarer Ticsymptomatik eine deutlich höhere Auftretenshäufigkeit für gerade diese beiden komplexen vokalen Ticphänomene.

Bei knapp einem Drittel (n = 6; 31,6%) der Patienten mit fehlender familiärer Belastung an Tics fiel eine vergleichsweise leichte Ticsymptomatik auf. Bei ihnen bestanden ausschließlich *einfache* motorische und vokale Tics. In vier dieser Fälle waren die diagnostischen Kriterien für ein Tourette-Syndrom (mindestens zwei motorische und ein vokaler Tic) nur knapp erfüllt, in einem Fall handelt es sich dabei um einen Patienten mit einer tiefgreifenden Entwicklungsstörung. Eine ähnlich milde Ticsymptomatik lag unter familiär belasteten Probanden in lediglich 6,7% der Fälle vor. Darüber hinaus zeigten sich bezüglich der in Tabelle 23 aufgeführten Merkmale keine weiteren bedeutsamen Unterschiede zur Gruppe der familiär belasteten Indexpatienten.

6.3.1.5 Intrafamiliärer Vergleich der Phänomenologie von Ticstörungen

Im Verlauf der Familienuntersuchungen gewann die Untersucherin wiederholt den Eindruck, dass die Ticsymptomatik unter den verschiedenen betroffenen Angehörigen einer Familie eine zum Teil nicht unerhebliche Ähnlichkeit zeigte. Vielfach wiesen bereits die Familienmitglieder selbst im Rahmen des gemeinsamen Interviews auf gewisse Parallelen hin. So waren folgende Aussagen: "Das hab´ ich als Kind ganz genauso gemacht."....."Der schneidet absolut die gleichen Grimassen wie mein Bruder als er jung war; die beiden ähneln sich auch im Charakter!"....."Meine Brüder klingen beide vom Tonfall genau gleich, wenn die sich vor der Tür *einräuspern,* können Sie sie nicht unterscheiden".... keine Seltenheit.

Auf solche Ähnlichkeiten haben bereits ELDDRIDGE und Mitarbeiter (1977) in einer frühen Arbeit hingewiesen. Sie fanden bei immerhin sieben ihrer insgesamt 21 Patienten deutliche intrafamiliäre Ähnlichkeiten in Bezug auf die Ticsymptomatik. HAJAL & LEACH (1981) machten in einer weiteren Familie ähnliche Beobachtungen. Sie interpretierten diese Phänomene jedoch als ein Tourette-typisches Imitationsverhalten im Sinne einer Echolalie beziehungsweise Echopraxie, was letztlich auch der Grund dafür sein mag, dass derartige Beobachtungen in Fachkreisen bislang keinerlei Beachtung gefunden haben.

In den von der Untersucherin persönlich befragten 52 Familien wiesen insgesamt neun Familien glaubhafte intrafamiliäre Ähnlichkeiten hinsichtlich der Ticphänomenologie auf. Die Symptomatik der jeweils betroffenen Familienmitglieder ist in Tabelle 24 dargestellt. Es wird ersichtlich, dass bis auf eine Ausnahme immer der Indexpatient von den meisten Tics betroffen war und neben den "charakteristischen Familientics", die sich vereinzelt wie ein roter Faden durch mehrere Generationen zogen, noch weitere Tics aufwies.
Nicht in allen dargestellten Fällen ließ sich allerdings sicher ausschließen, dass die aufgezeigten Parallelen in Bezug auf die Ticsymptomatik ursächlich nicht auf Imitationsverhalten innerhalb der einzelnen Familien oder auf ein zufallsbedingtes Zusammentreffen einzelner Tics zurückzuführen sind. Gegen eine solche Vermutung sprechen jedoch die zum Teil sehr spezifischen und komplexen Bewegungsabläufe sowie die Tatsache, dass der "Initiator" die Tics häufig schon abgelegt hatte bevor der vermeintliche "Imitator" sie hätte nachahmen können. Eine Interviewsituation, die nachfolgend auszugsweise wiedergegeben wurde, macht gerade diesen letzten Punkt deutlich:

Tabelle 24:

Intrafamiliärer Vergleich der Phänomenologie von Ticstörungen

Familie 629:

Indexpatient	***Onkel ms***	***Tante ms***	***Cousin ms***
Augenzwinkern	Augenzwinkern		Augenzwinkern
Mundaufreißen	Mundaufreißen	Mundwinkelziehen links	Mundaufreißen, Mundwinkelziehen links
Räuspern	Räuspern	Räuspern	
	Spucken	Spucken	Spucken
zusätzlich:			*zusätzlich:*
Schulterzucken,			*Kopfschütteln,*
diverse Vokaltics,			*dystones Augenkneifen links*
Hände beriechen			

Familie 639:

Indexpatient	***Vater***	***Onkel vs***	***Onkel vs***	***Tante vs***	***Oma vs***	***Cousine vs***
Räuspern,	Räuspern	Räuspern, Brummen	Räuspern,		Räuspern	Räuspern
"Kopfschnicken"				"Kopfschnicken"		
					Schniefen	Schniefen
				Stottern		Stottern
zusätzlich:						
Blinzeln,						
Schulterzucken,						
Gangmuster,						
Selbstmutilation						

Tabelle 24: Fortsetzung

Familie 640:

Indexpatient	***Vater***	***Tante ms***
Räuspern	Räuspern	
Augenzwinkern		Augenzwinkern
dystones Kopfdrehen links		dystones Kopfdrehen links
Armbewegungen		Armbewegungen
---	---	---
zusätzlich:		*zusätzlich:*
Grimassieren, Selbstmutilation		*Schulterrucken*
Beinbewegungen, Vokaltics		*Kinn-/ Kopfvorstrecken*

Familie 645

Indexpatient	***Onkel vs***
Augenzwinkern, "Pusten"	Augenzwinkern, "Pusten"
"Zucken von Mund und Nase"	"Zucken von Mund und Nase"
---	---
zusätzlich:	*zusätzlich:*
diverse Vokaltics, Kopfschütteln	*diverse Vokaltics, Berühren von Gegenständen*

Familie 654:

Indexpatient	***Vater***
Augenzwinkern, Naserümpfen + Schniefen	Augenzwinkern, Naserümpfen + Schniefen
---	---
zusätzlich:	
Mundöffnen, Kopfschütteln	
diverse Vokaltics, Zähneknirschen	

Tabelle 24: Fortsetzung

Familie 660:

Indexpatient	***Mutter***	***1. Onkel ms***	***2. Onkel ms***	***Tante ms***	***Oma ms***	***1. Großtante ms***	***2. Großtante ms***
Naserümpfen		Naserümpfen			Naserümpfen		
+ Schniefen		+ Schniefen			+ Schniefen		
Zwinkern			Zwinkern		"Häschen"		Zwinkern
Mundziehen	Mundziehen			Mundziehen		Mundziehen	
rechtsseitig	rechtsseitig			rechtsseitig		rechtsseitig	
Schulterrucken	Schulterrucken						
Armbewegungen	Armbewegungen						
---	---	---	---	---	---	---	---
zusätzlich:							
Kopfschütteln							
Stirnrunzeln							
Vokaltics							

Familie 677:

Indexpatient	***Vater***
Blinzeln	Blinzeln
Grimassieren	Grimassieren
---	---
zusätzlich:	
Anspannen der Oberarme	

Tabelle 24: Fortsetzung

Familie 663:

Indexpatient	***1.Onkel ms***	***2. Onkel ms***	***Tante ms***
Zwinkern + dystones Augenkneifen			Augenzwinkern + dystones Augenkneifen
Mundaufreißen	Mundaufreißen	Mundaufreißen	
Kopfschütteln	Kopfschütteln		

zusätzlich:
diverse Muskelanspannungen
Vokaltics
Armanziehen

Familie 667:

Indexpatient	***Mutter***	***Vater***
Zwinkern	Zwinkern	Zwinkern
Mundaufreißen + Blickwendung nach rechts oben	Mundaufreißen + Blickwendung nach rechts oben	
Kopfrucken		Kopfrucken
"Boxen", "Treten"	"Boxen", "Treten"	
Kaugummis von Straße aufheben und kauen	Kaugummis von Straße aufheben und kauens	

zusätzlich:
Spucken, Vokaltics (u.a. Koprolalie), Kopropraxie,
Berühren von Gegenständen, Nesteln,
Selbstmutilation

.....Frau R. hatte bereits über diverse Tics ihres 6jährigen Sohnes berichtet, als ihr plötzlich noch etwas einfällt: ....."Ja, und dann macht M. noch etwas. Eine Nachbarin hat es eigentlich zuerst beobachtet und mich darauf angesprochen, weil es so ekelig sei. M. kratzt nämlich plattgetretene Kaugummis von der Straße, um sie wieder zu kauen……..
Das Merkwürdigste an dieser Sache ist aber, dass ich als Kind ganz genau dasselbe gemacht habe; es war damals für mich wie ein unwiderstehbarer Zwang, der allerdings irgendwann von alleine verschwunden ist. Gemerkt hat dies niemand, selbst meine Mutter nicht....." Im weiteren Gespräch lassen sich bei Frau R. noch andere einfache und komplexe, motorische und vokale Tics erheben, die im nachhinein die Diagnose eines Tourette-Syndroms rechtfertigen, darüber hinaus aber auch weitere Parallelen zu ihrem Sohn erkennen lassen.

6.3.2 Familiäre Belastung an Zwangsstörungen und subklinischen Zwangsphänomenen

Im Gegensatz zu vorhergehenden Befunden (PAULS & LECKMAN, 1986; PAULS et al., 1991) zeigten die hier durchgeführten Familienuntersuchungen keine erhöhte Rate an ***Zwangsstörungen (OCD)*** *in Familien von Tourette-Indexpatienten* (siehe Abbildung 4). Die Diagnose einer Zwangsstörung ergab sich unter erstgradigen Angehörigen lediglich in sechs Fällen. Betroffen waren ein Vater, zwei Mütter, eine Schwester und ein Bruder. Die ermittelte Rate, die sich hieraus errechnete, betrug 2,4% (5/209). Diese Rate entspricht nahezu der Häufigkeit an Zwangsstörungen, die im Rahmen einer epidemiologischen Untersuchung in einer deutschen Bevölkerungsstichprobe ermittelt wurde (2,1% ± 0.66; WEISSMAN et al., 1994).

Weitaus höher war die Anzahl der Familienmitglieder ersten Grades, die von einer ***subklinischen Zwangssymptomatik (OCS)*** betroffenen waren (n=38, 18,1%). Insgesamt 17 Väter (26,6%), 16 Mütter (25,0%), 2 Schwestern (5,0%) und 3 Brüder (7,3%) erfüllten die breitere und weniger spezifische Klassifikation OCS.

Damit erhöhte sich das Risiko für eine Zwangssymptomatik unter erstgradigen Angehörigen von Tourette-Indexfällen letztlich auf 20,6%, wenn neben Zwangsstörungen im weiteren auch subklinische Zwangsphänomene mitberücksichtigt wurden. Eltern männlicher Indexpatienten erschienen dabei unwesentlich häufiger (16,1%) von Zwangssymptomen (OCD/OCS) betroffen als Eltern weiblicher Indexpatienten (12,5%).

Unter zweitgradigen Familienmitgliedern wiesen insgesamt 26 Individuen Zwangssymptome auf: In vier Fällen bestand eine Zwangsstörung, in den verbleibenden 22 Fällen eine subklinische Zwangssymptomatik (OCS). Die Häufigkeit von Zwangsphänomenen (OCD/OCS) unter Verwandten zweiten Grades belief sich somit auf 5,5% (26/476) und lag damit etwa vierfach niedriger als unter Eltern und Geschwistern. Ebenso wie unter erstgradigen Angehörigen, ergaben sich hinsichtlich der ermittelten Rate keine relevanten Geschlechtsunterschiede zwischen weiblichen (15/241; 6,2%) und männlichen Individuen (11/235; 4,7%).

Eine Übersicht zur familiären Belastung an Zwangsphänomenen (OCD/OCS) in Familien von Indexpatienten mit Tourette-Syndrom liefert Tabelle 25. Wie hieraus ersichtlich trat eine Zwangssymptomatik in einigen Familien deutlich gehäuft auf.

Insgesamt 28,1 % der Familien wiesen gemäß Tabelle 25 unter Eltern und Geschwistern mehr als einen Betroffenen mit einer Zwangssymptomatik auf. 16 der ingesamt 26 (61,5%) Indexpatienten mit der Begleitdiagnose OCD oder OCS besaßen zumindest einen weiteren erstgradigen Angehörigen mit einer Zwangsstörung oder einer subklinischen Zwangssymptomatik. Entsprechendes traf für 17 Indexpatienten mit isoliertem Tourette-Syndrom zu (n=38; 44,7%). In vier Familien erhielten beide Elternteile die Diagnose OCS.

Eine multiple Belastung fand sich in einzelnen Familien allerdings bevorzugt dann, wenn auch zweitgradige Angehörige in die Analysen mit einbezogen wurden. Eine Zwangssymptomatik betreffend zeigten hiernach lediglich zehn Familien (15,6%) eine völlig leere Familienanamnese; unter ausschließlicher Berücksichtigung erstgradiger Verwandter lag die entsprechende Zahl der Familien dagegen exakt doppelt so hoch (31,3%).

Eine zum überwiegenden Teil (85,7%) leere Familienanamnese für zwanghafte Verhaltensweisen zeigten dagegem *Familien von Indexpatienten mit einer chronischen Ticstörung* (n=14). Die Diagnose ***subklinische Zwangsphänomene*** wurde lediglich in vier Fällen gestellt (zwei Indexpatienten, ein erst- und ein zweitgradiger Angehöriger). Eine ***Zwangsstörung*** ließ sich unter den Indexpatienten mit einer chronischen Ticstörung beziehungsweise deren Angehörigen nicht beobachten.

Tabelle 25:

Übersicht zur familiären Häufung von Zwangsphänomenen (OCD/OCS) in Familien von Indexpatienten mit Tourette-Syndrom

	unter Angehörigen 1. Grades		**unter Angehörigen 1. und 2. Grades**	
Familientypen:	**n = 64**	**%**	**n = 64**	**%**
ohne einen betroffenen Angehörigen	20 (0)*	31,3%	10 (0)	15,6%
mit 1 betroffenen Angehörigen	26 (12)	40,6%	30 (9)	46,9%
mit 2 betroffenen Angehörigen	13 (9)	20,3%	15 (11)	23,4%
mit 3 betroffenen Angehörigen	4 (4)	6,3%	6 (4)	9,4%
mit 4 betroffenen Angehörigen	1 (1)	1,6%	3 (2)	4,7%

Legende: Die Zahlen in Klammern geben Auskunft darüber, wie häufig in den belasteten Familien der Indexfall selbst Zwangsphänomene (OCD/OCS) aufwies.

6.3.2.1 Phänomenologie subklinischer Zwangsphänomene

Wie bereits an anderer Stelle (siehe Abschnitt 4.2.4.1) ausgeführt, unterliegt die Kategorie "Zwangsphänomene" (obsessive compulsive symptoms oder behavior, OCS) bislang keinen einheitlichen Diagnosekriterien. Im Rahmen der hier vorgestellten Arbeit wurden daher für diese Entität in Anlehnung an die DSM III-R-Kriterien für eine Zwangsstörung eigens diagnostische Kriterien festgelegt . Unter Anwendung derselben fanden sich in den 64 von uns untersuchten Tourette-Familien insgesamt 74 betroffene Individuen (einschließlich 14 Indexpatienten). Aktuell oder anamnestisch bot sich uns oftmals das Bild einer sehr bizarren und zeitaufwendigen Zwangssymptomatik, die von den Betroffenen als ebenso aufdringlich wie unangemessen, d.h. "ego-dyston" beurteilt wurde. Nicht selten ließ lediglich ein mangelnder Leidensdruck beziehungsweise eine fehlende Beeinträchtigung die Diagnose einer Zwangsstörung nicht zu. Von den zum Teil sehr beeindruckenden Fallberichten sei nachfolgend exemplarisch eine Kasuistik wiedergegeben.

Kasuistik 5:

.....seit Jahren bestanden bei der 20jährigen Indexpatientin verschiedene Ordnungs- und Anordnungsrituale: Kleidungsstücke wie Hosen, Jacken, Blusen etc. wurden von ihr stets nach Abteilungen und Farben getrennt in den Kleiderschrank gehängt, ein bestimmter Abstand zwischen den einzelnen Kleiderbügeln war vorgeschrieben und wurde regelmäßig kontrolliert. Pullover waren exakt auf dieselbe Größe und bei Fehlversuchen nicht selten wiederholt zu falten, um dann akurat " in eine Linie gebracht" zu werden. Kleinste Unregelmäßigkeiten bewirkten Irritation; ein Fusel auf dem Fußboden wurde automatisch entfernt, die Fernbedienung im rechten Winkel zur Tischecke ausgerichtet. Die Zahlen vier und sieben besaßen die Eigenschaft Unglück zu bringen und wurden wie einige durch vier oder sieben teilbare Zahlen gemieden. Komplex wie bizarr mutet darüber hinaus ihr immer gleich ablaufendes Abendritual an, das nach einer Kontrolle des Kleiderschrankes und dem Berühren bestimmter Gegenstände, zusätzlich das mehrfache laute Ablesen des familieneigenen Autokennzeichens beinhaltete. Obwohl C.H. die Autonummer mittlerweilen auswendig kannte, musste sie hierzu bei gefordertem Blickkontakt zum Fahrzeug - im Sommer wie im Winter - vor die Haustür treten. Obige Verhaltensweisen verursachten keinen Leidensdruck.

In Anbetracht der Tatsache, dass von einzelnen Untersuchern (EAPEN et al., 1993) nicht nur Zwangsstörungen, sondern auch subklinische Zwangsphänomene als eine variable Expressionsform des putativen Tourette-Gens angesehen werden, erschien es zudem interessant, das Erscheinungsbild subklinischer Zwangsphänomene näher zu untersuchen und nicht zuletzt dem von Zwangsstörungen gegenüberzustellen. Eine Übersicht dieses Vergleichs liefert Tabelle 26.

Tabelle 26:

Phänomenologie von Zwangsstörungen (OCD) und subklinischen Zwangsphänomenen (OCS) unter Indexpatienten mit Tourette-Syndrom und Angehörigen ersten und zweiten Grades

	Individuen mit OCD* n = 21 (%)	Individuen mit OCS** n = 74 (%)
Wiederkehrende Gedanken, Bilder, Impulse		
Neutralen Inhalts:		
• "Gedankliches Spielen"	2 (10%)	7 (10%)
• Unsinnige Geräusche oder Musik	3 (14%)	6 (8%)
Verbotenen, aggressiven, sexuellen Inhalts	6 (29%)	4 (5%)
Glücks- oder Unglückszahlen	0 (0%)	5 (7%)
Angstbesetzten Inhalts:		
• Schmutz, Keime, Umweltgifte betreffend	4 (19%)	3 (4%)
• Eigene körperliche Verunreinigung oder Ausscheidung (Urin, Stuhl, Schweiß)	2 (10%)	2 (3%)
• Die eigene oder eine geliebte Person betreffende Befürchtungen (Tod, Feuer, Krankheit)	11 (52%)	13 (18%)
• Sich selbst oder Anderen zu schaden	5 (24%)	5 (7%)
• Skrupelhaftigkeit, moralische Bedenken (Zweifeln, Grübeln, Beten, etc.)	7 (33%)	10 (14%)
• Abergläubische Gedanken	3 (14%)	2 (3%)
• Bezüglich Essen, Ernährung	2 (10%)	2 (3%)

Fortsetzung Tabelle 26:

	Individuen mit OCD* n = 21 (%)	Individuen mit OCS** n = 74 (%)
Wiederkehrende Handlungen		
• Exzessive oder ritualisierte Körperpflege (Händewaschen, Duschen, etc.)	7 (33%)	10 (14%)
• Maßnahmen, um den Kontakt mit Verunreinigungen zu vermeiden	2 (10%)	0 (0%)
• Maßnahmen, um Schaden von sich selbst oder Anderen abzuwenden	1 (5%)	1 (1%)
• Berühren	5 (24%)	3 (4%)
• Ordnung, Anordnung, Symmetrie	2 (10%)	30 (41%)
• Reinigen, Putzen, Sauberkeit	11 (52%)	12 (16%)
• Kontrollieren	11 (52%)	25 (33%)
• Zählen	8 (38%)	7 (10%)
• Festgelegte, sich wiederholende Handlungsabläufe oder Rituale	2 (10%)	21 (28%)
• Wiederholtes Fragen (zur Bestätigung)	0 (0%)	4 (5%)
• Sonstige Zwänge (Schreiben, Bewegen, Sprechen, Sparen, etc.)	10 (48%)	13 (18%)
• Horten oder Sammeln	2 (10%)	6 (8%)

Legende: * einschließlich 12 Indexpatienten
** einschließlich 14 Indexpatienten

Wie in Tabelle 26 ersichtlich fanden sich Patienten mit einer Zwangsstörung tendentiell häufiger mit Zwangsgedanken und auch -handlungen belastet als Individuen mit einer subklinischen Zwangssymptomatik. Die detaillierte Analyse der Phänomenologie konnte einerseits Übereinstimmungen, andererseits aber auch Unterschiede zwischen beiden Gruppen aufzeigen:

Als auffallend ähnlich erwies sich insbesondere das gedankliche Zwangsprofil. Bei insgesamt sehr buntem Erscheinungsbild rangierten hier die eigene oder eine geliebte Person betreffende Befürchtungen (52%) neben skrupulösen und von moralischen Bedenken geprägte Gedanken (33%) mit Abstand an erster beziehungsweise zweiter Stelle. Uneinheitlicher imponierte das Bild zwischen beiden Gruppen in Bezug auf Zwangshandlungen. Hier konzentrierten sich die Handlungen von Patienten mit einer Zwangsstörung - vielfach aus der existentiellen Angst heraus, sich zu kontaminieren oder sich bereits kontaminiert zu haben - gleichwertig im Bereich Kontrollieren (52%), Sauberkeit, Reinigen und Putzen (52%). Bei Individuen mit einer subklinischen Zwangssymptomatik lag der Handlungsschwerpunkt dagegen mehr im Bereich des Ordnens, Anordnens und der Symmetrie; das Kontrollieren nahm in dieser Gruppe mit 33% den Platz 2 ein. Für den Untersucher ergab sich in besagter Gruppe in der Regel weniger das Gefühl einer zugrundeliegenden Angst, sondern vielmehr ein gesteigertes Bestreben nach Perfektionismus beziehungsweise ein Bedürfnis Gewohntes eben so zu erhalten.

6.3.3 Komorbidität von Tic- und Zwangsstörungen beziehungsweise subklinischen Zwangsphänomenen

Interessant erschien ferner die Frage, inwieweit Familienmitglieder mit einer Zwangssymptomatik zusätzlich eine Ticstörung aufweisen. Danach fand sich eine Zwangsstörung unter erst- und zweitgradigen Angehörigen in lediglich zwei Fällen mit einer Ticstörung assoziiert (1 TS: Bruder, 1 NNB: Großmutter mütterlicherseits). Individuen mit subklinischen Zwangssymptomen - insbesondere die Väter - waren dagegen vergleichsweise oft von Tics betroffen. So wiesen über 40% der Väter (7 von 17) mit einer subklinischen Zwangssymptomatik zusätzlich eine Ticstörung auf (1 TS, 4 CT, 2 NNB). Die entsprechenden Raten unter Müttern, Geschwistern und zweitgradigen Angehörigen lagen demgegenüber deutlich niedriger (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27:

Gemeinsames Vorkommen (Lebenszeitdiagnosen) von Zwangsphänomenen (OCS)* und klinisch relevanten Ticstörungen (TS, CT, NNB) unter Familienangehörigen von Indexpatienten mit Tourette-Syndrom**

Familienangehörige	OCS (total) N	OCS + TS N (%)	OCS + CT N (%)	OCS + NNB N (%)	Summe
Väter N = 64	17	1 (6%)	4 (24%)	2 (12%)	7/17
Mütter N = 64	16	0 (0%)	3 (19%)	1 (6%)	4/16
Geschwister N = 81	5	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	1/ 5
Angehörige 2° N = 476	26	3 (12%)	2 (8%)	2 (8%)	7/26

Legende: *OCS = subklinische Zwangsphänomene, ** TS = Tourette-Syndrom, CT = Chronische Ticstörung, NNB = Nicht Näher Bezeichnete Ticstörung.

6.3.4 Zusammenhang zwischen klinischem Status des Indexpatienten und der familiären Erkrankungsrate

Ein weiteres Ziel der Untersuchung war es zu überprüfen, ob die Erkrankungsrate für eine Ticstörung oder eine Zwangssymptomatik unter erstgradigen Familienmitgliedern möglicherweise davon abhängt, ob beim Indexpatienten selbst eine Zwangssymptomatik vorliegt oder nicht.

Hierzu wurden die Raten an Ticstörungen, Zwangsstörungen und subklinischen Zwangsphänomenen unter erstgradigen Angehörigen in Abhängigkeit vom klinischen Status des Indexpatienten (TS mit OCD/OCS, TS ohne OCD/OCS) entsprechend erfasst und miteinander verglichen (siehe Tabelle 28).

Tabelle 28:

Vergleich der Raten an Ticstörungen, Zwangsstörungen und subklinischen Zwangsphänomenen unter erstgradigen Angehörigen von Tourette-Patienten mit und ohne assoziierte Zwangsstörung/ -symptomatik

	Anzahl der Patienten N	**Anzahl der erstgradigen Angehöriger** N	***Diagnosen unter erstgradigen Angehörigen***				
			Ticstörungen (TS/CT/NNB) N (%)	***OCD*** N (%)	***OCS*** N (%)	***OCD/OCS*** N (%)	***Keine der vorgenannten Störungen*** N (%)
Gesamtheit der Indexpatienten	**64**	**209**	**41 (19,6)**	**5 (2,4)**	**38 (18,2)**	**43 (20,6)**	**138 (66,6)**
Diagnostische Subkategorie:							
Patienten ohne OCD/OCS	38	127	24 (18,9)	2 (1,6)	19 (15,0)*	21 (16,5)	90 (70,9)
Patienten mit OCS	14	47	7 (14,9)	1 (2,1)**	10 (21,3)***	11 (23,4)	31 (66,6)
Patienten mit OCD	12	35	10 (28,6)	2 (5,9)	9 (25,7)	11 (31,4)	17 (48,5)
Patienten mit OCD/OCS	26	82	17 (20,7)	3 (3,6)	19 (23,2)	22 (26,8)	48 (58,5)

Legende: TS=Tourette-Syndrom, CT=Chronische Ticstörung, NNB=Nicht Näher Bezeichnete Ticstörung, OCD=Zwangsstörung, OCS=subklinische Zwangssymptome

* Bei acht der 19 Angehörigen mit einer subklinischen Zwangssymptomatik bestand zusätzlich eine Ticstörung. ** Dieser Zwangsstörung war eine Ticstörung assoziiert. *** Bei drei der zehn Angehörigen mit einer sublinischen Zwangssymptomatik bestand zusätzlich eine Ticstörung. Diesen Angaben entsprechend sind insgesamt 12 Angehörige doppelt erfasst.

Wie aus Tabelle 28 ersichtlich ergibt sich unter Angehörigen ersten Grades insbesondere dann eine höhere Erkrankungsrate für eine Zwangssymptomatik, wenn der Indexpatient aktuell oder anamnestisch selbst von einer Zwangsstörung (OCD) oder subklinischen Zwangsphänomenen (OCS) betroffen ist. Familienmitglieder von OCD-Indexpatienten zeigten sich hierunter am stärksten belastet: Mit einer Rate von 31,4% versus 16,5 % waren sie doppelt so häufig von einer Zwangssymptomatik betroffen wie erstgradige Verwandte von Indexpatienten, die die Diagnose OCD oder OCS nicht erhalten hatten.

Die Unterschiede hinsichtlich der familiären Belastung an Ticstörungen waren demgegenüber weniger eindeutig. Auch hier wiesen erstgradige Angehörige von Indexpatienten mit einer Zwangsstörung leicht höhere Raten auf als diejenigen Angehörigen von Indexpatienten ohne eine Zwangssymptomatik (28,6% versus 18,9%). Wurden allerdings Familienmitglieder von OCD-Patienten und OCS-Patienten gemeinsam berücksichtigt und mit den entsprechenden Angehörigen von Indexpatienten ohne eine Zwangssymptomatik verglichen, so ergaben sich innerhalb der beiden Kollektive vergleichbare Raten an Ticstörungen (20,7% versus 18,9%).

6.4 Beschreibung der Kontrollfamilien

Die Mehrzahl der untersuchten Kontrollfamilien (n = 46; 48,9%) bestand aus 4 Familienmitgliedern (Vater, Mutter, Patient, ein Geschwister). 29,8% waren sogenannte 3-Kind-Familien, von 7,5% der Familien wurde diese Familiengröße überschritten, d.h. der Patient besaß drei (n = 6) und einmalig auch vier Geschwister. In den verbleibenden Kontrollfamilien (13,8%) war der Indexpatient ein Einzelkind.

6.4.1 Klinische Störungen bei Patienten der Kontrollgruppe

Bei 85 (90,4%) der untersuchten Kontrollpatienten ließ sich anhand des durchgeführten Interviews für Ticstörungen sowie der entsprechenden Arztbriefe aktuell oder in der Vorgeschichte (Tics betreffend) mindestens eine klinische Diagnose (ICD 10) aus dem kinder- und jugend-psychiatrischen oder neurologischen Formenkreis (siehe Tabelle 29) erheben. Neun (9,6%) Patienten wiesen keine psychischen oder neurologischen Störungen auf.

Ingesamt fanden sich 170 Erkrankungen; der einzelne Patient (n = 85) war damit durchschnittlich von zwei Störungsbildern betroffen.

Tabelle 29:

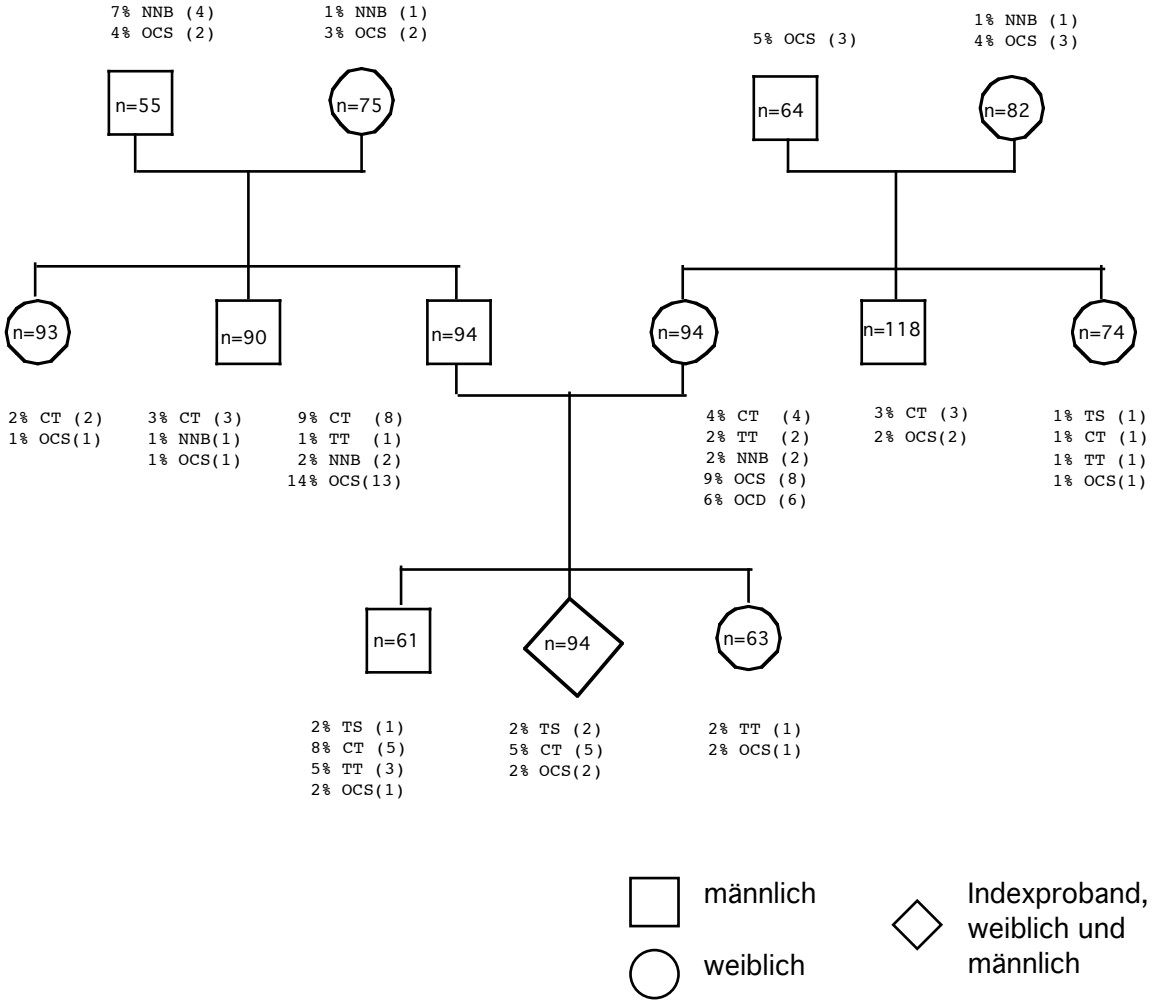
Klinische Diagnosen von 85 Kontrollpatienten gemäß ICD 10

Psychische Störungen		**Anzahl**
F4	**Neurotische-, Belastungs- und somatoforme Störungen:**	**1**
F40.2	Spezifische (isolierte) Phobie	1
F5	**Verhaltensauffälligkeiten mit körperlichen Störungen und Faktoren**	**2**
F50.0	Anorexia nervosa	1
F51.4	Pavor nocturnus	1
F7	**Intelligenzminderung**	**7**
	Lernbehinderung*	7
F8	**Entwicklungsstörungen**	**73**
F80.0/1	Artikulationsstörung/ expressive Sprachstörung	9
F81.0-2	Lese- und Rechtschreib-/ Rechtschreib-/ Rechenstörung	25
F82	Umschriebene Entwicklungsstörung der motorischen Funktionen	37
F83	Kombinierte umschriebene Entwicklungsstörungen	1
F84.5	Tiefgreifende Entwicklungsstörung (Asperger-Syndrom)	1
F9	**Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend**	**76**
F90.0	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung	14
F91.0-3	Störung des Sozialverhaltens	3
F92.8	Kombinierte Störungen des Sozialverhaltens und der Emotionen	2
F93.0-8	Emotionale Störungen des Kindesalters	26
F95	*Ticstörungen***	*20*
F98.0-1	Enuresis/ Enkopresis	11
G	**Krankheiten des Nervensystems**	**9**
G40	Epilepsien	5
G43	Migräne	4
Sonstiges (Adipositas)		**2**

Legende: * Lernbehinderung ist keine offizielle Rubrik der ICD 10-Kriterien.
* * Bei Ticstörungen handelt es sich im Gegensatz zu den anderen Diagnosen um Lebenszeitdiagnosen

Abbildung 13:

Absolute und prozentuale Häufigkeiten von Ticstörungen, Zwangsstörungen und Zwangsphänomenen in erst- und zweitgradigen Angehörigen ambulanter kinder- und jugendpsychiatrischer Patienten (n = 94)



Legende:

Tourette-Syndrom (TS), Chronische Ticstörung (CT), Transiente Ticstörung (TT), Nicht Näher Bezeichnete Ticstörung (NNB), Zwangsstörung (OCD), Zwangsphänomene (OCS).

Die 124 Geschwistern der Indexpatienten beinhalten sieben Halbbrüder (väterlicherseits: 2/ mütterlicherseits: 5) und drei Halbschwestern (sämtlich väterlicherseits). Über die zweitgradigen Angehörigen standen aus verschiedenen Gründen (bereits verstorben, kein Kontakt, etc.) zum Teil nur unzureichende Informationen zur Verfügung; die entsprechenden Personen finden sich im obigen Stammbaum nicht enthalten (väterlicherseits: 19 Großmütter, 39 Großväter, je 4 Tanten bzw. Onkel; mütterlicherseits: 12 Großmütter, 30 Großväter, je 4 Tanten bzw. 4 Onkel).

Tabelle 30:

Klinisches Erscheinungsbild der Ticsymptomatik bei Patienten des Kontrollkollektivs (n = 20)

Diagnose		Symptomatik	Manifestationsdauer
Tourette-Syndrom	1.	Kopfschütteln, Blinzeln, Räuspern	> 5 Jahre
	2.	Blinzeln, Kopfrucken, Räuspern, Knurren, Laute	ca. 5 Jahre
Chronische Ticstörung	1.	Räuspern	ca. 1 1/2 Jahre
	2.	Augenzwinkern	ca. 2 Jahre
	3.	Augenzwinkern	ca. 15 Jahre
Nicht näher bezeichnete Ticstörung	1.	Augenzwinkern, Räuspern	ca. 9 Jahre
	2.	Naserümpfen, Räuspern	ca. 3 Jahre
Transiente Ticstörung	1.	Augenkneifen, Kopfschütteln	keine Angabe*
	2.	Zwinkern	ca. 2 Monate
	3.	Räuspern	6-9 Monate
	4.	Räuspern	ca. 5 Monate
	5.	Lippen "spannen"	ca. 6 Monate
	6.	Zwinkern	6-12 Monate
	7.	Grimassieren	keine Angabe*
	8	Zwinkern	ca. 6 Monate
	9.	Räuspern	ca. 6 Monate
	10.	Augenzwinkern	ca. 3 Monate
	11.	Hüsteln	4-6 Monate
	12.	Mundaufreißen	ca. 6 Monate
	13.	"Schluckauf-Geräusch"	ca. 6 Monate

Legende: * Hier waren die Tics in der Untersuchungssituation klar erkennbar, den Eltern aber bislang nicht bewusst, so dass keine Angaben über den Beginn der Symptomatik eruierbar war.

6.4.2 Belastung an Ticstörungen bei Patienten der Kontrollgruppe

Wie aus Tabelle 29 ersichtlich konnte bei 20 (21,3%) der insgesamt 94 Patienten des Kontrollkollektivs eine Ticstörung nachgewiesen werden; in 17 Fällen war die Symptomatik zum Untersuchungszeitpunkt präsent, in den verbleibenden drei Fällen lediglich in der Vorgeschichte eruierbar. Bei zwei (2/94; 2,1%) Patienten bestand ein Tourette-Syndrom, bei drei (3/94; 3,2%) weiteren eine chronische Ticstörung, in zwei (2/94; 2,1%) Fällen ergab sich die Diagnose einer nicht näher bezeichneten Ticstörung, in 13 Fällen (13/94; 13,8%) die einer aktuell oder vormals bestehenden transienten Ticstörung (siehe Abbildung 13). Die Symptomatik trat bei sämtlichen Betroffenen eher mild in Erscheinung; nur in zwei Fällen (transiente Ticstörungen) bot sie Anlass für eine ärztliche Vorstellung, ohne das jedoch eine weitergehende Behandlung erfolgte (siehe Tabelle 30).
Knaben fanden sich von einer Ticstörung nahezu doppelt so häufig (16/65; 24,6%) betroffen wie Mädchen (4/29; 13,8%). Die Symptomatik beim weiblichen Geschlecht imponierte entweder als chronische (n = 1) oder als transiente (n = 3) Ticstörung.

6.4.3 Familiäre Belastung an Ticstörungen im Kontrollkollektiv

In 38 der insgesamt 94 Kontrollfamilien (40,4%) zeigte sich in der Kernfamilie (einschließlich Indexpatient) – aktuell oder anamnestisch - zumindest ein Mitglied von einer Ticstörung betroffen. In neun Familien (9/94; 9,6%) ließ sich unter erstgradigen Angehörigen bei zwei Personen, in einer Familie (1/94; 10,6%) sogar bei drei Personen die Lebenszeitdiagnose einer Ticstörung stellen. Einmalig waren der Indexpatient und ein Bruder (TT/CT), zweimalig der Indexpatient und seine Mutter (CT/TT; TT/NNB) und viermalig der Indexpatient und sein Vater (CT/CT; TT/CT; CT/CT; TT/CT) betroffen. In der letztgenannten Konstellation bestand in einer Familie zusätzlich bei einem Bruder ein Tourette-Syndrom (TT/CT/TS). In zwei Familien wies der Indexpatient selbst keine Ticerkrankung auf, wohl aber seine beiden Brüder (TT/CT) beziehungsweise ein Bruder und die Kindesmutter (CT/CT).
Im direkten Vergleich fanden sich erstgradige Familienangehörige von Indexpatienten, die die Diagnose einer Ticstörung erhalten hatten, häufiger an einer Ticsymptomatik erkrankt als erstgradige Verwandte von nicht betroffenen Indexpatienten (siehe Tabelle 32).

Ausgehend von den Indexpatienten des Kontrollkollektivs wurden insgesamt 963 Familienangehörige ersten und zweiten Grades erfasst; bei 312 Personen (männlich: 155, weiblich: 157) lag ein erstgradiges, bei 651 Personen (männlich: 327, weiblich: 324) ein zweitgradiges Verwandtschaftsverhältnis vor (siehe Abbildung 13).

Von den insgesamt 312 erstgradigen Angehörigen des Indexpatienten erhielten 29 (29/312; 9,3%) die Lebenszeitdiagnose einer Ticstörung (siehe Tabelle 31). Die Diagnosen bei Eltern ergaben sich mit einer Ausnahme ausschließlich im persönlichen Kontakt, das heißt im Rahmen eines direkten oder telefonischen Interviews; lediglich bei einem Vater erfolgt die Diagnose einer nicht näher bezeichneten Ticstörung aufgrund der Fremdanamnese der Ehefrau.

Männliche Familienmitglieder (n = 20) waren von einer Ticstörung mit einer ermittelten Erkrankungsrate von 12,9% (20/155) doppelt so häufig betroffen wie weibliche (5,7%; 9/157). Der Geschlechtsunterschied trat insbesondere unter Geschwistern (14,8% versus 1,6%), weniger deutlich dagegen unter Eltern (11,7% versus 8,5%) zutage.
In einem Fall lag ein Tourette-Syndrom (1/312; 0,3%) vor, ansonsten trat am häufigsten eine chronische Ticstörung (17/312; 5,5%) auf, darüber hinaus bei sieben Personen eine transiente Ticstörung (2,2%) und in vier Fällen eine nicht näher bezeichnete Ticstörung (1,3%). Die Symptomatik fand sich durchgängig eher gering ausgeprägt, oftmals in Form eines einzelnen einfachen motorischen oder vokalen Tics. Maximal, im Fall des Tourette-Syndroms, wurden vier verschiedene Tics berichtet. Die Ticsymptomatik führte nur sehr selten zu einer ärztlichen Vorstellung, letztlich aber nie zu einer Behandlung.

Tabelle 31:

Ermittelte Rate für Ticstörungen in Familien von kinder- und jugendpsychiatrischen Patienten (n = 94)

Ticstörung	**Angehörige 1°** (N = 312)		**Angehörige 2°** (N = 651)		**Angehörige 1° und 2°** (N = 963)	
	N	**(%)**	**N**	**(%)**	**N**	**(%)**
TS	1	(0,3%)	1	(0,2%)	2	(0,02%)
CT	17	(5,5%)	10	(1,5%)	27	(2,8%)
NNB	4	(1,3%)	6	(0,9%)	10	(1,0%)
TT	7	(2,2%)	1	(0,2%)	8	(0,8%)
Insgesamt	29	(9,3%)	18	(2,8%)	47	(4,9%)

Legende: TS = Tourette-Syndrom, CT = Chronische Ticstörung, NNB = Nicht Näher Bezeichnete Ticstörung, TT = Transiente Ticstörung.

Tabelle 32:

Absolute und prozentuale Häufigkeiten von Familien mit betroffenen (TS/CT/NNB/TT/OCD) Familienmitgliedern einer ambulanten kinder- und jugendpsychiatrischen Inanspruchnahmepopulation

	Diagnosen unter erstgradigen Angehörigen									
	TS		**TS oder CT**		**TS, CT oder NNB**		**TS, CT, NNB oder TT**		**TS, CT, NNB, TT oder OCD**	
Familientypen	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Indexpatient mit Ticstörung (n = 20):										
ohne einen weiteren betroffenen Angehörigen	19	95,0	15	75,0	14	70,0	13	65,0	12	60,0
mit einem (oder ≥1) betroffenen Angehörigen	1	5,0	5	25,0	6	30,0	7	35,0	8	40,0
Indexpatient ohne Ticstörung (n = 74):										
ohne einen weiteren betroffenen Angehörigen	74	100	63	85,1	61	82,4	56	75,7	53	71,6
mit einem (oder ≥1) betroffenen Angehörigen	0	-	11	14,9	13	17,6	18	24,3	21	28,4

Legende: Tourette Syndrom (TS), Chronische Ticstörung (CT), Nicht Näher Bezeichnete Ticstörung (NNB), Transiente Ticstörung (TT), Zwangsstörung (OCD)

Wurden neben den erstgradigen auch zweitgradige Angehörige in die Analyse einbezogen, wiesen nunmehr 43 Familien (45,7%) der Kontrollgruppe mindestens ein Mitglied auf, das aktuell oder anamnestisch die klinischen Kriterien für eine Ticstörung erfüllte. In fünf Familien zeigten sich ausschließlich zweitgradige Angehörige betroffen. Die Diagnose einer Ticstörung ergab sich in einer Familie (1/94; 1,1%) gleich fünf Mal (siehe Abbildung 9); in den übrigen Familien fanden sich vier (1/94; 1,1%; siehe z.B. Abbildung 10), drei (3/94; 3,2%), zwei (11/94; 11,7%) oder auch nur eine Person von Tics betroffen (27/94; 28,7%). Letzteres war in 12 Familien isoliert der Indexpatient. Bilineal trat die Ticsymptomatik in zwei Familien (2/94; 2,1%) in Erscheinung; betroffen waren in einem Fall der Patient, die Mutter und eine Tante väterlicherseits, im anderen Fall beide Elternteile, ein Onkel und ein Cousin mütterlicherseits.
Unter zweitgradigen Angehörigen betrug die ermittelte Erkrankungsrate wie aus Tabelle 31 ersichtlich durchschnittlich 2,8% (18/561). Die niedrigsten Raten ergaben sich in väterlichen Großmüttern (1/75; 1,3%), die höchsten in väterlichen Großvätern (4/55; 7,3%).

6.4.4 Familiäre Belastung an Zwangsstörungen und subklinischen Zwangsphänomenen in Kontrollfamilien

Die Diagnose einer ***Zwangsstörungen (OCD)*** ergab sich unter erstgradigen Angehörigen von Indexpatienten des Kontrollkollektivs in 6 Fällen. Die sich hieraus ergebende Rate von 1,9% (6/312) entspricht dem Ergebnis einer epidemiologischen Untersuchung in der deutschen Bevölkerung (2,1% ±0,66; WEISSMAN et al., 1994). Als augenfällig imponierte, dass ausschließlich Mütter betroffen waren. Beim Patienten selbst ließ sich in keinem Fall eine Zwangsstörung nachweisen. ***Subklinische Zwangsphänomene (OCS)*** traten vergleichsweise häufiger auf. Eine entsprechende Symptomatik fand sich bei insgesamt 23 Verwandten ersten Grades (23/312; 7,4%): Betroffen waren eine Schwester (1,6%), ein Bruder (1,6%), 13 Väter (13,8%) und acht Mütter (8,5%). Zusätzlich war auch der Indexpatient selbst in zwei Fällen (2/94; 2,1%) betroffen.
Die Erkrankungsrate für eine Zwangssymptomatik unter erstgradigen Angehörigen von Patienten der Kontrollgruppe lag damit insgesamt bei 9,3%, wenn neben Zwangsstörungen im weiteren auch subklinische Zwangsphänomene berücksichtigt wurden. Ein relevanter Geschlechtsunterschied hinsichtlich der ermittelte Rate zwischen weiblichen (15/157; 9,6%) und männlichen Individuen (14/155; 9,3%) war nicht zu beobachten. Die Tatsache jedoch, dass nur Frauen eine Zwangsstörung aufwiesen, deutet allerdings auf Unterschiede im Schweregrad der Zwangssymptomatik zu Ungunsten weiblicher Personen hin.
Anzumerken bleibt, dass die Diagnose einer Zwangsstörung beziehungsweise einer subklinischen Zwangssymptomatik mit einer Ausnahme ausschließlich im persönlichen Kontakt, also im Rahmen eines direkten oder telefonischen Interviews gestellt wurde; lediglich bei einem Vater erfolgt die Diagnose OCS aufgrund der Fremdanamnese der Ehefrau.

Abbildung 14: Stammbaum der Familie TKO 091

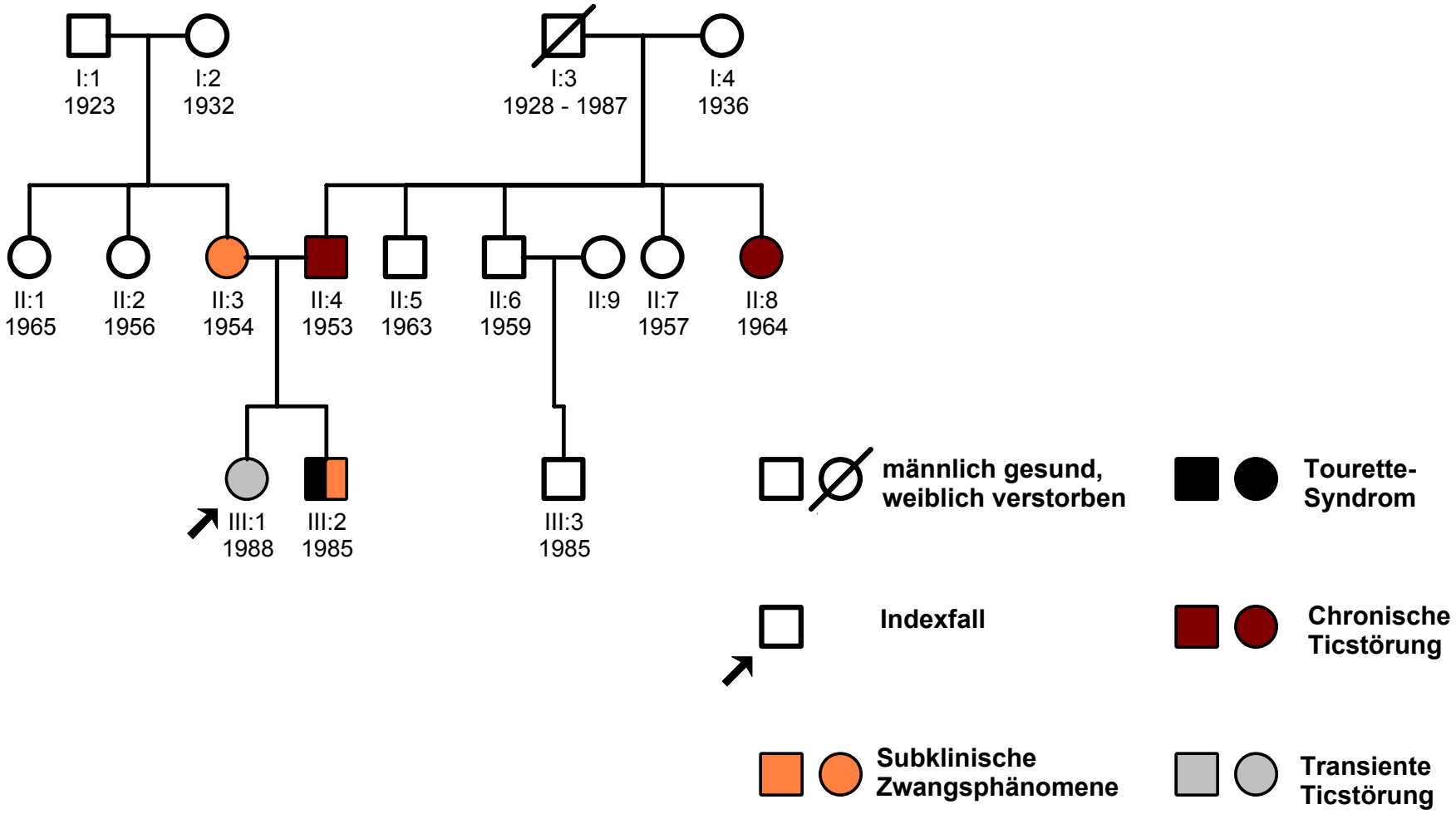


Abbildung 15: Stammbaum der Familie TKO 084

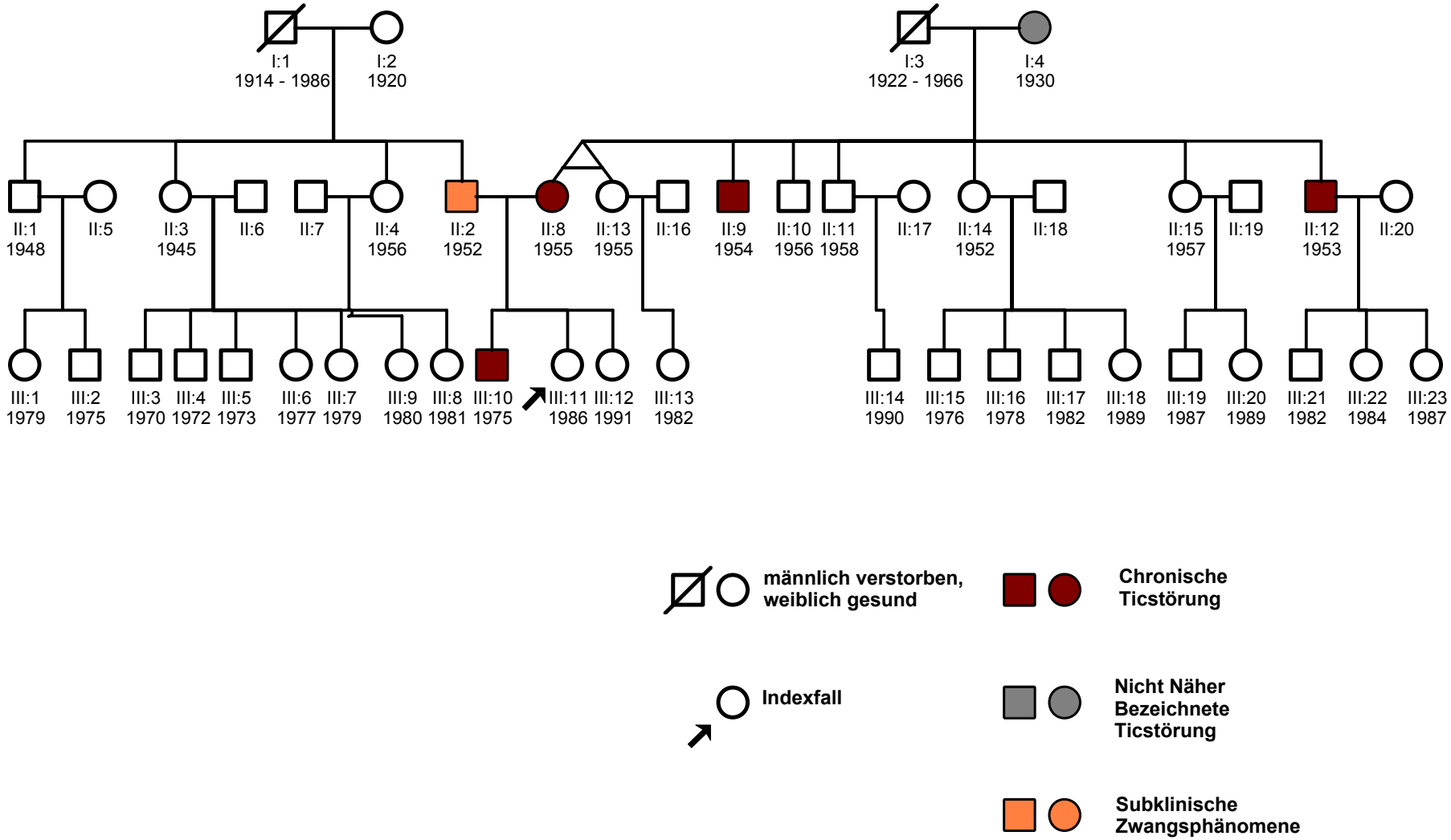


Abbildung 16: Stammbaum der Familie TKO 041

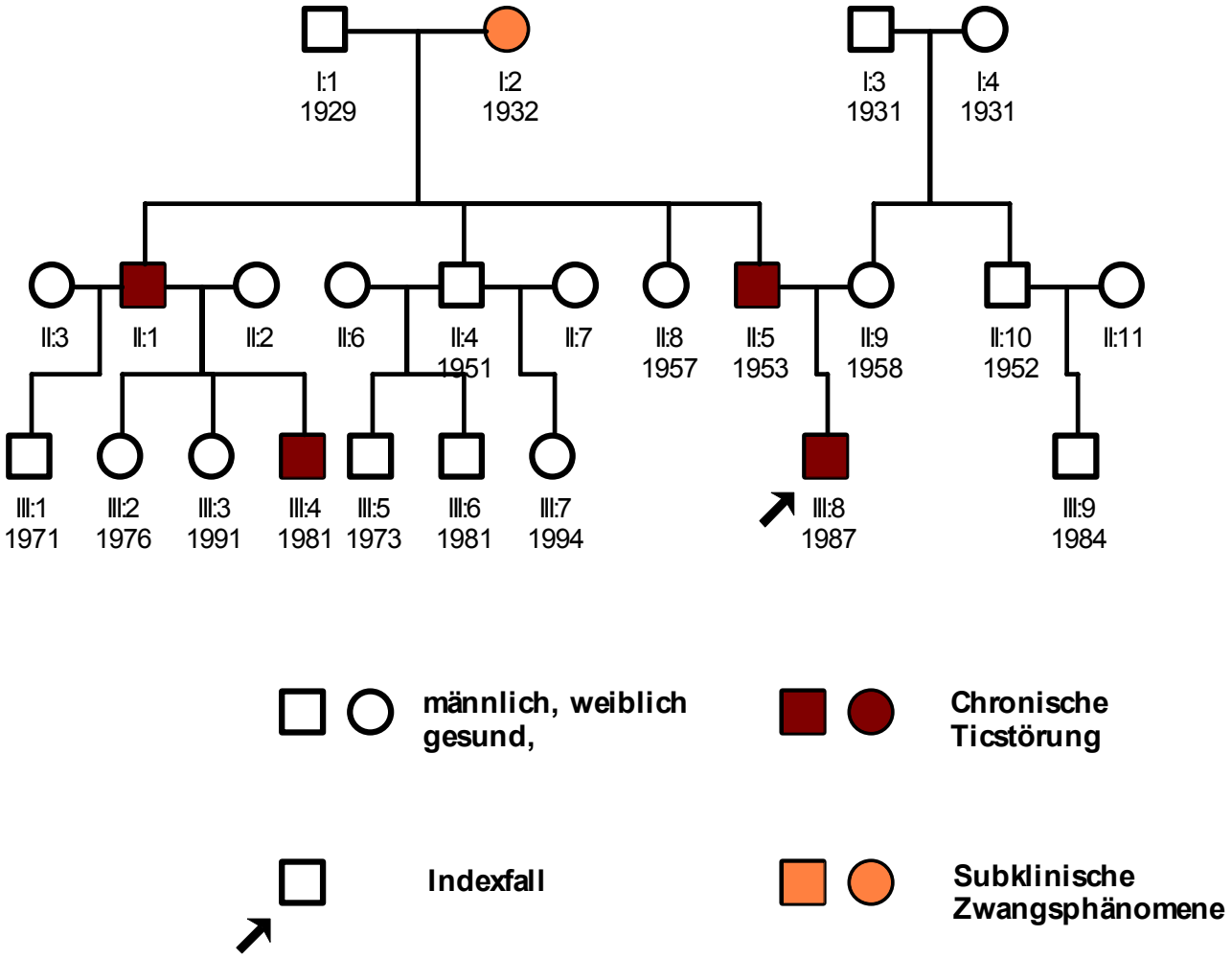


Tabelle 33:

Übersicht zur familiären Häufung von Zwangsphänomenen (OCD/OCS) in Familien einer ambulanten kinder- und jugend-psychiatrischen Inanspruchspopulation (n = 94)

	unter erstgradigen Angehörigen		unter erst- und zweitgradigen Angehörigen	
Familientypen	**n**	**%**	**n**	**%**
ohne einen betroffenen Angehörigen	68 (1)*	72,3%	58 (1)	61,7%
mit 1 betroffenen Angehörigen	23 (1)	24,5%	28 (1)	29,8%
mit 2 betroffenen Angehörigen	3 (0)	3,2%	7	7,5%
mit 3 betroffenen Angehörigen	0	0 %	1	1,1%
mit 4 betroffenen Angehörigen	0	0 %	0	0 %

Legende: * Die Zahlen in Klammern geben Auskunft darüber, wie häufig in den belasteten Familien der Indexfall selbst Zwangsphänomene (OCD/OCS) aufwies.

Unter zweitgradigen Familienmitgliedern wiesen insgesamt 15 Individuen Zwangssymptome auf; es handelte sich in allen Fällen um eine subklinische Zwangssymptomatik. Die Häufigkeit von Zwangsphänomenen unter Verwandten zweiten Grades belief sich somit auf 2,3% (15/651) und lag damit um die Hälfte niedriger als unter Eltern und Geschwistern. Dabei waren die ermittelten Raten bei männlichen (8/327; 2,5%) und weiblichen Personen (7/324; 2,2%) nahezu identisch. In einzelnen Familien fand sich unter Berücksichtigung zweitgradiger Angehöriger eine multiple Belastung für Zwangssymptome (siehe Tabelle 33).

6.4.5 Komorbidität von Tic- und Zwangsstörungen beziehungsweise subklinischen Zwangsphänomenen

Unter den erst- und zweitgradigen Angehörigen von Patienten der Kontrollgruppe fand sich in sechs Fällen eine Zwangssymptomatik mit einer Ticstörung assoziiert (drei Mütter: TT/OCD, CT/OCS, NNB/OCS; zwei Väter: CT/OCS; NNB/OCS; ein Bruder: TS/OCS und ein Onkel väterlicherseits: CT/OCS).

7. Diskussion

7.1 Kritische Gegenüberstellung des Studiendesigns der vorliegenden und früheren Familienuntersuchungen zum Tourette-Syndrom

Um die Ergebnisse der hier vorgelegten Familienuntersuchung adäquat mit den Resultaten anderer Studien diskutieren zu können, muss überprüft werden, ob und inwieweit sich die Stichprobe beziehungsweise das Studiendesign von anderen Studien unterscheidet, da mögliche Unterschiede in der Ausgangsstichprobe oder im Untersuchungsdesign zum Teil divergierende Ergebnisse erklären könnten.

Folgenden Merkmalen ist in diesem Zusammenhang größere Aufmerksamkeit zu widmen:

1. ***- Rekrutierungsstatus***
2. ***- Alter der Probanden***
3. ***- Manifestationsalter, Erkrankungsdauer und Schweregrad der Ticsymptomatik.***
4. ***- Assoziierte Störungen***
5. ***- Ausfallsquote***
6. ***- Methodik***
7. ***- Diagnostische Kriterien***
8. ***- Definition des Phänotyps***
9. ***- Kontrollgruppe***

7.1.1 Rekrutierungsstatus

Eine zwingende Notwendigkeit für den Vergleich verschiedener Familienstudien ist eine möglichst exakte Beschreibung der Ausgangsstichproben. Hinterfragt werden muss in diesem Zusammenhang zunächst der Erfassungsmodus früher untersuchter Kollektive. Dabei zeigt sich, dass bisherige Familiendaten ausschließlich von selektiven Stichproben, bestehend aus Mitgliedern von TS-Selbsthilfegruppen (PRICE et al. 1985; KIDD et al., 1980; ELDRIDGE et al., 1977; PAULS et al. 1984, 1986, 1991) oder aber von klinischen Kollektiven (WASSMAN et al., 1978; GOLDEN, 1978; BARON et al., 1981; PAULS et al. 1981; COMINGS & COMINGS, 1983; PITMAN et al. 1987; EAPEN et al., 1993; ROBERTSON et al., 1990; WALKUP et al., 1996; KURLAN et al., 1994) stammen und damit sämtlich auf Populationen basieren, die nicht auslesefrei erfaßt wurden. Infolge ist mit spezifischen Selektionsfehlern zu rechnen. Selbiges gilt auch für die vorgelegte Studie, die an selektierten

Familien einer kinder- und jugendpsychiatrischen Inanspruchnahmepopulation durchgeführt wurde.

Patienten, die um ärztliche Hilfe ersuchen oder Kontakt zu einer Selbsthilfegruppe aufnehmen, leiden in der Regel unter einer oder mehreren Störungen, die in irgendeiner Form zu einer Beeinträchtigung geführt hat beziehungsweise haben. Es ist anzunehmen, daß solche Patienten überdurchschnittlich häufig unter einer schwerwiegenden Ticstörung und/oder zusätzlichen Begleiterkrankungen (Berkson-Bias) leiden. Bei klinischen Stichproben dürfte dieser Bias insbesondere bei stationär behandelten Patienten eine größere Rolle spielen. In der vorliegenden Studie lag der Anteil stationär behandelter Probanden bei 38,5% (n=30). Vergleichende Angaben über den klinischen Status der Probanden finden sich jedoch kaum in der Literatur und sind selbst in neueren Studien nur sehr lückenhaft und wenig detailliert dargestellt (z.B.:"new and old patients", "new cases", "current and former patients", "currently under the care").

Neben der klinischen Symptomatik des Indexpatienten mag auch der familiäre Hintergrund in Hinblick auf die ärztliche Vorstellung von Bedeutung sein. So dürfte die Ticsymptomatik eines Kindes, dessen Eltern oder Geschwister unter einer psychiatrischen (oder auch anderen) Erkrankung leiden, in der Regel eher zu einer familiären Beeinträchtigung und damit zu einem Arztbesuch führen als die eines Kindes mit gesunden, belastungsfähigen Familienmitgliedern. In diesem Zusammenhang erscheint interessant, daß ältere Familienuntersuchungen eine erhöhte Inzidenz an psychopathologischen Störungen unter Eltern von Kindern mit Tics aufzeigen konnten (CORBETT et al., 1969). Neuere Befunde deuten zudem darauf hin, dass schwere Verlaufsformen eines Tourette-Syndroms überdurchschnittlich häufig bei solchen Patienten auftreten, bei denen sowohl der väterliche wie der mütterliche Elternteil von einer Tic- oder Zwangsstörung betroffen sind (KULRAN et al., 1994). Dieser Sachverhalt lässt vermuten, dass besonders in Fachkliniken und TS-Selbsthilfegruppen Betroffene mit einer familiären Belastung überrepräsentiert sein dürften.

Summa summarum bergen besagte Kollektive also die Gefahr, die Schwere und Chronizität sowie die Komorbidität von Ticstörungen tendentiell zu überschätzen. Ähnliches ist auch für die ermittelten familiären Raten an Ticstörungen anzunehmen.

7.1.2 Alter der Probanden

In Hinblick auf Komorbidität und Rate an psychiatrischen Auffälligkeiten unter Geschwistern stellt auch das Alter der Indexpatienten eine wichtige Größe dar. So ist bei einigen komorbiden Störungen im Rahmen eines Tourette-Syndroms eine deutliche Altersabhängigkeit zu erkennen (siehe Kapitel 2.4). Jüngere Indexpatienten, denen in der Regel noch eigene Nachkommen fehlen und deren Geschwister vergleichsweise jünger sind (letztere haben das

Manifestationsalter für eine Tic- oder Zwangsstörung häufig noch nicht erreicht), dürften zudem zwangsläufig weniger betroffene erstgradige Angehörige aufweisen. Bei Familienuntersuchungen ausgehend von erwachsenen Patienten lassen die ermittelten Komorbiditätsraten und Angaben zur familiären Häufigkeit betreffend auf der anderen Seite allerdings Zweifel an ihrer Repräsentativität aufkommen. Die Tatsache, dass ein Tourette-Syndrom sich typischerweise im Kindesalter manifestiert, sich aber - wie wiederholt beschrieben wurde - im Erwachsenenalter in etwa zwei Drittel aller Fälle zurückbildet (BURD et al., 1986; BRUUN, 1988), lässt nicht zuletzt die Vermutung zu, dass erwachsene Patienten im klinischen Sinne eine Subgruppe darstellen.

In der vorliegenden Studie wurden Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene im Alter von sechs bis 26 Jahren untersucht. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug 14,1 Jahre (Standardabweichung 4,9 Jahre). Die Mehrzahl früherer Familienuntersuchungen beziehen sich auf Patienten unterschiedlicher Altersklassen; die Altersspannen innerhalb der diversen Stichproben erstrecken sich dabei zum Teil von zwei bis zu 70 Jahren. Das durchschnittliche Alter der anderen Patientenkollektive schwankt ensprechend zwischen 18 und 27 Jahren (BARON et al., 1981; COMINGS & COMINGS, 1983; PRICE et al., 1985; PAULS et al., 1986; PITMAN et al., 1987; PAULS et al., 1991). Der deutliche Altersunterschied muss bei der anschließenden Gegenüberstellung und Interpretation der Ergebnisse in Rechnung gestellt werden. Eine jüngere Studie von WALKUP et al. (1996) berücksichtigte dagegen ebenfalls ausschließlich Familien einer kinder- und jugendpsychiatrischen Inanspruchnahmepopulation. Die von WALKUP et al. untersuchten Patienten waren sämtlich unter 18 Jahre alt; das Alter männlicher Patienten (n=46) betrug zum Zeitpunkt der Untersuchung durchschnittlich 11,2 Jahre, das der weiblichen (n=7) 11,6 Jahre. Diese Altersangaben entsprechen recht gut der von uns untersuchten Stichprobe; eine Vergleichbarkeit erscheint deshalb am Besten gewährleistet.

7.1.3 Manifestationsalter, Erkrankungsdauer und Schweregrad der Ticstörung

Weitere wichtige Merkmale umfassen darüber hinaus das Manifestationsalter, die Erkrankungsdauer und die Schwere der Ticsymptomatik. Unterschiedliche Befunde deuten darauf hin, dass vor allem das Erkrankungsalter eng mit einer genetischen Disposition korreliert ist. So zeigte sich beispielsweise im Rahmen von Zwillingsuntersuchungen bei monozygoten, konkordanten Paaren eine eindeutige Korrelation in Bezug auf das Manifestationsalter (PRICE et al., 1985). Anderen Untersuchungen zufolge sollen insbesondere Familienangehörige sehr jung erkrankter TS-Probanden ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für ein Tourette-Syndrom, eine Chronische Ticstörung oder eine Zwangsstörung aufweisen (SANTANGELO et al., 1996). In diesem Zusammenhang erscheint auch eine Beobachtung von GOLDEN et al. (1978) interessant: Patienten ohne eine familiäre Belastung für eine Ticstörung waren hiernach überdurchschnittlich häufig erst jenseits des 10. Lebensjahres erkrankt. CORBETT et al. (1969)

fanden darüber hinaus, dass das Erkrankungsalter signifikant mit der Prognose korrelierte. Unter Patienten mit einer Ticstörung (nicht ausschließlich TS) erlebten bevorzugt solche eine komplette Remission, die zwischen dem 6. bis 8. Lebensjahr erkrankt waren. Der Anteil an sogenannten transienten Ticstörungen, die bekanntermaßen mit einer hohen Spontanremissionsrate verbunden sind, ist in dieser Arbeit allerdings nicht spezifiziert.

In der vorliegenden Studie betrug das Alter der Probanden bei Beginn der Erkrankung im Mittel 6,2 Jahre (Standardabweichung: 2,5 Jahre). Dies entspricht früheren Studien, in denen ein Erkrankungsbeginn zwischen dem 6. und 8. Lebensjahr beobachtet wurde (ELDRIDGE et al., 1977; KIDD et al., 1980; SHAPIRO et al., 1972). Mit einem durchschnittlichen Manifestationsalter von 11 Jahren repräsentiert das von WALKUP et al. (1996) untersuchte Kollektiv dagegen einen vergleichsweise späten Erkrankungsbeginn. Leider fehlt in dieser letztgenannten Untersuchung - wie auch in vielen anderen - eine genaue Angabe zur Erkrankungsdauer.
In der vorliegenden Studie betrug die Erkrankungsdauer bei vergleichbarem Alter der Probanden durchschnittlich 8,0 Jahre (Standardabweichung: 4,6 Jahre). Angaben anderer Autoren zur Erkrankungsdauer bewegen sich sogar zwischen 12,6 (BARON et al., 1981) und 17,6 Jahren (ELDRIDGE et al., 1977). Diese ganz erheblichen Unterschiede dürften wesentlich durch die Zusammensetzung der diversen Untersuchungskollektive bedingt sein. Insbesondere im direkten Vergleich mit der von WALKUP et al. (1996) untersuchten Stichprobe, erscheint daher von Bedeutung, daß 41% unserer Patienten retrospektiv - mit Intervallen bis zu zehn Jahre nach Diagnosestellung - erfasst wurden. Die bereits in einem anderen Abschnitt dieser Arbeit dargestellte Verweigereranalyse (Tabelle 12) lässt vermuten, dass ein solches Vorgehen mit einer Überrepräsentation von schwereren und stärker chronifizierten Verläufen verbunden sein könnte.

Ebenfalls eher selten sind in vergleichbaren Studien Informationen zum Schweregrad der Ticsymptomatik. Diesbezügliche Angaben sind zudem teilweise unzureichend präzise (WALKUP et al, 1996) dargestellt. In Hinblick auf einen Vergleich erschwerend wirken sich zusätzlich wenig transparente Bewertungskriterien und mangelnde Angaben zum Behandlungsstatus aus Zusammenfassend gewinnt man letztlich den Eindruck (Tabelle 34), daß frühere Kollektive mehrheitlich schwerer betroffene Probanden (SHAPIRO et al.,1972) umfassten, Untersuchungen der jüngeren Zeit wie beispielsweise die von WALKUP et al. (1996) oder auch die vorliegende Studie stattdessen überwiegend auf leichten bis mäßig-schweren Fällen basieren. Diese Entwicklung, die dem zunehmenden Bewusstsein für die Erkrankung unter Ärzten wie in der Öffentlichkeit enspricht, muss in der weiteren Diskussion der Ergebnisse sicherlich berücksichtigt werden. Dies gilt auch für die vorab aufgezeigten Unterschiede in Bezug auf das Manifestationsalter und die Erkrankungsdauer.

Tabelle 34:

Schweregradeinschätzung im Vergleich*

	N	**leicht**	**mittelgradig**	**schwer**
SHAPIRO et al. (1972)	34	26,5%	35,5%	38,2%
BRUUN et al. (1976)	78	48,7%	37,2%	14,1%
STEFL (1984)	431	52,5%	44,5%	3,0%
vorliegende Studie	64	50,0%	43,8%	6,2%

Anmerkung: *In den Vergleichsstudien wurden gemäß den Einschätzungskriterien unserer Studie solche Probanden, deren Ticsymptomatik als "moderate" bewertet worden war, in Abhängigkeit vom Behandlungsstatus entweder der Kategorie "leicht" oder "mittelgradig" zugerechnet (ohne medikamentöse Behandlung = leicht, mit medikamentöser Behandlung = mittelgradig) .

7.1.4 Assoziierte Störungen

Um die spätere Vergleichbarkeit zu erleichtern, wurde in der vorliegenden Studie versucht, die Lebenszeitmorbidität der Indexpatienten möglichst detailliert zu erfassen. Entsprechende Daten sind in den bisherigen Familienuntersuchungen kaum vorhanden beziehungsweise oft nicht verwertbar. Lediglich Zwangsstörungen nehmen diesbezüglich eine Sonderstellung ein; da diese unter dem Verdacht stehen, dem Tourette-Spektrum zugehörig zu sein, sind sie in einigen Arbeiten berücksichtigt worden (Tabelle 35). Das Forschungsinteresse vieler Untersucher findet sich ansonsten, geleitet von der Fragestellung nach den genetischen Hintergründen, schwerpunktmäßig auf die Angehörigen konzentriert. Viele Studien beschränken sich somit auf die Erfassung der familiären Häufigkeiten an Tic- und Zwangsstörungen, schenken der Psychopathologie der Probanden dagegen keine Beachtung. Ein solch einseitiges Vorgehen erscheint in zweierlei Hinsicht wenig sinnvoll:

1. So erscheint eine optimale Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Familienstudien nur dann gewährleistet, wenn sich das Ausmaß eines Rekrutierungsbias - mit dem bei Untersuchungen an selektiven Populationen stets zu rechnen - abschätzen lässt. Die systematische Erfassung der komorbiden Psychopathologie stellt hierzu *eine* notwendige Voraussetzung dar.
2. Weitgehende Unklarheit herrscht zudem bislang darüber, ob und inwieweit Begleitstörungen des Indexpatienten im Zusammenhang zur elterlichen Psychopathologie zu sehen sind. Die systematische Erhebung des psychopathologischen Befundes des Indexpatienten bietet somit die Möglichkeit, Informationen über die ursächlichen Zusammenhänge der gefundenen Assoziationen sowie deren mögliche Auswirkungen in Bezug auf den Familienbefund zu erhalten.

In der Literatur schwanken die Angaben zur Häufigkeit begleitender Verhaltensauffälligkeiten bei Ticstörungen (nicht ausschließlich Tourette-Syndrom) zwischen 50% und 66.8% (REMSCHMIDT & REMSCHMIDT, 1974; STEFL, 1984; COHEN et al., 1992; APTER et al., 1993). In der vorliegenden Studie ergaben sich unter 64 TS-Patienten - aktuell oder anamnestisch - insgesamt 149 komorbide Störungen. Lediglich neun der insgesamt 64 Probanden litten unter einem isolierten Tourette-Syndrom, 85,9% (n = 55) wiesen dagegen zusätzliche psychiatrische Störungen auf. Mit kumulativen Raten (Lebenszeit) von durchschnittlich 1,5 und 2,5 beziehungsweise 1,2 und 2,3 Begleitstörungen pro Person zeigten sich erwartungsgemäß deutliche Unterschiede zwischen ambulanten und stationären beziehungsweise zwischen prospektiv und retrospektiv erfassten Probanden. Ein aussagekräftiger Vergleich hinsichtlich der Komorbidität ist aber kaum möglich, da die wenigsten Autoren überprüfbare Kriterien hierzu angeben. In der vorliegenden Untersuchung wurden die psychiatrischen Diagnosen anhand des DSM III-R gestellt. Die folgende Tabelle vergleicht die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit denen einer epidemiologischen Studie und drei weiteren Familienuntersuchungen.

Tabelle 35:

Vergleich der Häufigkeit assoziierter Störungen in Indexpatienten mit Tourette-Syndrom

	TS-Patienten (N)	Assoziierte Störungen* OCD (%)	OCS (%)	ADHD (%)	kumulative Komorbiditätsrate (Störungen/Person)
Epidemiologische Studie:					
APTER et al. (1993)	12	40%	17%	8,3%	1,3
Familienstudien:					
PAULS et al. (1986)	32	44%	ns	ns	ns
PITMAN et al. (1987)	16	63%	ns	ns	ns
PAULS et al. (1991)	86	36%	ns	ns	ns
Vorliegende Studie:	64	15%	22%	31%	2,3

Legende: OCD = Zwangsstörung, OCS = zwanghafte Symptome, ADHD = Hyperkinetisches Syndrom, ns = nicht spezifiziert.
* Es handelt sich hierbei um Lebenszeitdiagnosen.

Wie in Tabelle 35 dargestellt, fanden APTER et al. (1993) unter TS-Probanden einer epidemiologischen Stichprobe bestehend aus 16-17-jährigen Rekruten der israelischen Armee im Mittel 1,3 psychiatrische Störungen pro Person. Gegensätzlich zu den Befunden der vorliegenden Untersuchung, aber vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Familienstudien an überwiegend älteren Probanden, stellte dabei eine Zwangserkrankung das häufigste komorbide Störungsbild dar. Unter den jüngeren Patienten unserer Studie war stattdessen eine Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörung die Hauptbegleitdiagnose. Die von APTER et al. (1993) angegebene Rate an komorbiden Störungen liegt damit deutlich niedriger als die von uns durchschnittlich ermittelte; sie entspricht aber auf der anderen Seite nahezu der kumulativen Störungsrate unserer ambulanten Patienten. Es ergeben sich somit Hinweise, die für eine positive Selektion im Sinne eines Berkson-Bias sprechen. Vor dem Hintergrund allerdings, dass nahezu zwei Drittel unserer Probanden aus dem ambulanten Bereich stammten, ist dieser Selektionsfehler im Sinne einer vermehrten Rekrutierung multipel belasteteter Patienten, vermutlich eher als gering- bis mäßiggradig einzuschätzen.

7.1.5 Ausfallquote

Ein weiteres wichtiges Merkmal im Hinblick auf eine Diskussion der Ergebnisse ist die Höhe der Ausfallsquote. Eine hohe Quote birgt ebenfalls die Gefahr einer negativen Selektion. Entziehen sich einer Untersuchung die leicht erkrankten, remittierten und/oder familiär nicht belasteten Patienten, so werden zwangsläufig nur solche Familien untersucht, in denen einerseits der Indexpatient, möglicherweise aber auch die Familie überdurchschnittlich schwer betroffen ist. Im Gegensatz zu der vorliegenden Untersuchung wurde in anderen Studien allerdings bisher darauf verzichtet, die Verweigerer-Stichprobe mit der Teilnehmerstichprobe in Hinblick auf Unterschiede der Stichprobenmerkmale zu vergleichen. Die von uns ermittelte Ausfallsquote mit 47% war nicht unerheblich. In knapp ein Drittel besagter Familien bestand definitiv eine mangelnde Motivation bei leichter oder gebesserter Symptomatik. Ebenso viele Familien führten einen zu großen Zeitaufwand als Ablehnungsgrund an; bei offensichtlich fehlendem Leidensdruck ist vermutlich auch in diesen Fällen mehrheitlich von einer eher geringgradigen Ticsymptomatik auszugehen. Etwa die Hälfte unserer Verweigerer - in der Mehrzahl Patienten, die ehemals ambulant vorstellig und nun retrospektiv erfasst worden waren - wies folglich eine vergleichsweise leichte Ticstörung auf. Diese Ergebnisse deuten auf eine Überrepräsentation von schwereren Verläufen in der von uns untersuchten Stichprobe hin. In Anbetracht der Tatsache, dass neuere Befunde (KURLAN et al. 1994) einen Zusammenhang zwischen der Schwere der Erkrankung im Indexpatienten und der elterlichen Belastung an Tic- oder Zwangsstörungen aufzeigen konnten, könnte sich ein derartiger Selektionsfehler auch auf unseren Familienbefund ausgewirkt haben.

7.1.6 Methodik

Die angewandte Methodik der Familienuntersuchung ist im Hinblick auf die Interpretation der Ergebnisse von großer Relevanz. In diesem Zusammenhang sollen insbesondere zwei Faktoren ausführlicher berücksichtigt werden: **1.** *die Validität und Reliabilität des eingesetzten Untersuchungsinstrumentes und* **2**. *das Setting der Untersuchung*. Darüber hinaus dürfte aber auch die Vorerfahrung und der Ausbildungsstand der/des Interviewer/s sowie der genaue Ablauf des diagnostischen Prozesses in Hinblick auf den Familienbefund eine nicht unerhebliche Rolle spielen. Diesbezügliche Angaben fehlen jedoch in der Mehrzahl der Publikationen.

Zu 1: In der vorliegenden Studie erfolgte die Untersuchung der Probanden und der Angehörigen mit der übersetzten Version des "Child or Adult Schedule for Tourette and other Behavioral Disorders" (STOBS; PAULS & HURST, 1987), einem standardisierten, semistrukturierten Interview, das speziell zur Durchführung von Familienuntersuchungen zum Tourette-Syndrom entwickelt wurde. Bereits extensiv in früheren Familien- und Kopplungsstudien (PAULS & LECKMAN, 1986; PAULS et al., 1990, 1991; WALKUP et al., 1996) benutzt, ist es in Fachkreisen allgemein anerkannt. Die Ergebnisse anderer Familienuntersuchungen (COMINGS & COMINGS, 1984, 1987) basieren auf dem "Diagnostic Interview Schedule" (DIS; ROBINS et al., 1981). Dieses ursprünglich als strukturiertes Interview konzipierte Instrument wurde allerdings in den entsprechenden Studien vor Anwendung erheblich modifiziert und zudem als sogenannter "self-report"-Fragebogen eingesetzt; es ist in dieser modifizierten Version bislang nicht einheitlich als valide und reliabel anerkannt (PAULS et al., 1988). Einige Arbeiten - bevorzugt der älteren aber auch der jüngeren Literatur - beinhalten nur unpräzise Informationen zum Instrumentarium (ELDRIDGE et al., 1977; EAPEN et al, 1993).

Zu 2: Dem Untersuchungssetting kommt im Rahmen von Familienuntersuchungen eine wesentliche, wenn nicht sogar entscheidende Bedeutung zu. Kritisch hinterfragt werden muss in diesem Zusammenhang sowohl die Herkunft der ermittelten Familiendaten wie auch die Art und Weise der Informationserhebung. Die Mehrzahl vorangegangener Familienstudien zum Tourette-Syndrom bediente sich der sogenannten "family-history-Methode": Diagnosen unter Ange-hörigen basieren nach dieser Methode ausschließlich auf Aussagen und Berichten eines einzelnen oder einiger weniger Informanten; in der Regel war dies entweder der Proband selbst und/oder seine Eltern. Familienuntersuchungen an depressiven Patienten und anderen Kollektiven belegen dagegen seit längerem, daß Befunde aus sogenannten "family history"-Studien eine geringere Reliabilität aufweisen als solche, die im Rahmen eines persönlichen Interviews gewonnen wurden. Ihren Ergebnissen zufolge führen die mit dieser Methoden ermittelten Daten zu einer Unterschätzung des familiären Erkrankungsrisikos (ORVASCHEL et al., 1982; ANDREASEN et al., 1977; KURLAN et al., 1994). Dieselbe Beobachtung machten auch PAULS et al. (1981, 1984). Erstgradige Angehörige eines Tourette-Probanden fanden sich mittels der persönlichen Interviewtechnik fünf mal so oft von einem Tourette-Syndrom betroffen wie in einer früheren "family-history"-Studie. Nunmehr 60% statt 26% der Probanden wiesen ein Elternteil mit einer klinisch relevanten Ticstörung auf (TS, CT).

Eine wichtige Rolle spielt zudem die Art und Weise der Datenerhebung. Ein Vergleich mit Studien, die ihre Informationen allein durch telefonische Befragungen oder versandte Fragebögen (KIDD et al., 1980; PRICE et al., 1985) und nicht im direkten "face-to-face"-Interview erlangten, ist sicherlich nur eingeschränkt gegeben. Bedingt durch verschiedene Faktoren ist hier mit einer Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Erfahrungsgemäß neigen gerade jugendliche

Probanden aus einem Gefühl der Peinlichkeit heraus nicht selten zur Dissimulation und Krankheitsverleugnung. Eine leicht ausgeprägte Ticsymptomatik wird zudem von Probanden oder Angehörigen oftmals nicht wahrgenommen oder verdrängt. Medizinischen Laien fällt es darüber hinaus nicht selten schwer, zwischen einer Ticsymptomatik und einer Zwangssymptomatik zu differenzieren, ist doch die Tendenz weit verbreitet beide Verhaltensauffälligkeiten unter dem Begriff Marotte oder Angewohnheit (im Volksmund auch "Tick") zu subsumieren. Die Voraussetzungen zur bestmöglichen Einschätzung der Erkrankungsrate sowie der Komorbidität ergeben sich somit nur im Rahmen eines direkten persönlichen Kontaktes mit den Probanden und möglichst vielen Angehörigen. In ihrem Bemühen diesem Anspruch gerecht zu werden, lassen vereinzelte Familienstudien jedoch Zweifel an einer korrekten Durchführung aufkommen (Zitat EAPEN et al., 1993: "In all 40 families, direct clinical interviews were conducted with the index case and *all living relatives*").

7.1.7 Diagnostische Kriterien

Von großer Wichtigkeit ist hier, ob und wenn ja, nach welchen Kriterien die Diagnose eines Tourette-Syndroms gestellt wurde. Allgemein anerkannte Kriterien sind die des DSM III, DSM III-R und aktuell die des DSM IV. Einige frühe Studien äußern sich überhaupt nicht zu der Frage, aufgrund welcher Kriterien sie die Diagnose gestellt wurden (WASSMAN et al., 1978; NEE et al., 1980; KIDD et al., 1980). Bei einem solchen Vorgehen ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse kaum gegeben. Mit Beginn der 80er Jahre (PAULS et al. 1981; COMINGS et al., 1984; PAULS et al 1984/1986; PRICE et al., 1985; PITMAN et al., 1987; COMINGS et al., 1989) orientierte sich die Mehrzahl der Untersucher an den zur damaligen Zeit aktuellen DSM III-Kriterien (APA, 1980), Studien der neueren Zeit basieren dagegen sämtlich auf den DSM III-R-Kriterien (PAULS et al., 1991; EAPEN et al., 1993; WALKUP et al., 1996). Arbeiten, die sich bereits auf die derzeit gültigen DSM IV-Kriterien beziehen, liegen nach Wissen des Autors nicht vor. Auch in der vorliegenden Studie wurden zur besseren Vergleichbarkeit die Kriterien des DSM III-R angewandt. Alle Diagnosen der 78 Patienten der vorliegenden Stichprobe entsprachen diesen Kriterien.

In diesem Kontext erscheint ein Vergleich zwischen der ursprünglichen (DSM III) und der modifizierten Form der DSM III-Kriterien (DSM III-R) notwendig; hier ergeben sich zwei wesentliche Unterschiede. Wird nach DSM III zur Diagnosestellung eines Tourette-Syndroms ein *Erkrankungsbeginn zwischen dem 2. und 15. Lebensjahr* und das Vorhandensein *verschiedener* vokalen Tics gefordert, so reicht nach DSM III-R bereits ein einzelner vokaler Tic neben der motorischen Symptomatik aus, wobei der Beginn der Erkrankung nunmehr erst *vor Vollendung des 21. Lebensjahres* erfolgen muss. Mittels der DSM III-R-Kriterien werden folglich vermehrt leichtere Krankheitsverläufe erfasst; eingeschlossen werden zudem auch solche Betroffene mit einem eher atypischen Erkrankungsbeginn.

7.1.8 Definition des Phänotyps

Familiäre Erkrankungsraten sind maßgeblich durch den festgelegten Phänotyp bestimmt; geringfügige Unterschiede in der Definition können daher zu divergierenden Ergebnissen in Bezug auf den Familienbefund führen. Die ersten Untersucher folgten wie bereits Gilles de la Tourette der Annahme, dass chronisch *multiple* Tics als eine mildere Verlaufsform des Tourette-Syndroms zu betrachten sind (ELDRIDGE et al., 1977; SHAPIRO et al. 1972; MOLDOFSKY et al., 1974, KIDD et al., 1980). Umschriebene Diagnosekriterien waren zur damaligen Zeit allerdings noch nicht existent. Der Terminus "*multiple*" beinhaltete - soweit in den entsprechenden Publikationen nachvollziehbar - das Vorhandensein von mindestens zwei Tics, wobei diese entweder motorischer *oder* vokaler Natur sein konnten. Auch der Begriff "*chronisch*" findet sich in den frühen Arbeiten noch nicht explizit definiert. Der durchschnittlich angegebenen Erkrankungsdauer zufolge dürfte dieser vermutlich jetzigen Vorstellungen entsprechen.

Chronische Ticstörungen werden auch gegenwärtig, belegt durch empirische Untersuchungen (PAULS et al., 1981), dem Tourette-Spektrum zugeordnet. Nach den Klassifikationskriterien des DSM III und DSM III-R umfasst diese Diagnose allerdings nicht nur *multiple* sondern auch *einzelne* chronische Tics, die von ihrem Charakter jetzt wiederum motorisch *oder* vokal - aber nicht beides - sein dürfen. Überprüft man jüngere Familienstudien hinsichtlich des von ihnen untersuchten Phänotyps, treten auch hier Unterschiede zutage. So berücksichtigen einige Untersucher neben einem Tourette-Syndrom ausschließlich chronisch *multiple* Tics (EAPEN et al. 1993; PAULS et al., 1981/1984/1986; COMINGS et al., 1984), andere *einzelne und multiple* chronische Tics (PAULS et al., 1991; COMINGS et al., 1989; WALKUP et al., 1996) und wiederum andere erfassen chronische (einzeln und multiple) und zusätzlich transiente Verlaufsformen (PRICE et al., 1985; PITMAN et al., 1987). Derartige Differenzen in Bezug auf den Phänotyp bedingen zwangsläufig unterschiedliche familiäre Erkrankungsraten.

In Hinblick auf den Phänotyp erscheint zudem bedeutsam, dass andere Familienuntersuchungen trotz Anwendung gleicher Klassifikationsschemata (DSM III-R) solche Tics unerwähnt lassen, die der Gruppe der Nicht Näher Bezeichneten Ticstörungen zuzurechnen sind. Wie aber - so fragt man sich zwangsläufig - wurde in diesen Studien mit Betroffenen verfahren, die beispielsweise klinisch als ein Tourette-Syndrom imponierten, aber erst jenseits des 21. Lebensjahres erkrankten? Da entsprechende Informationen fehlen, können zu diesem Punkt lediglich Spekulationen angestellt werden. Denkbar erscheinen prinzipiell zwei Möglichkeiten: So könnten Tics der besagten Kategorie entweder überhaupt nicht berücksichtigt oder aber der Gruppe der Chronischen Ticstörungen zugeordet worden sein. Welche Vorgehensweise jeweils gewählt wurde, bleibt unklar. Die familiären Raten für Chronische Ticstörungen erscheinen in Anbetracht dieser Phänotypdifferenzen nur eingeschränkt vergleichbar.

Tabelle 36:

Vergleich relevanter Merkmale in Bezug auf das Studiendesign

	Diagnose Kriterien	Methodik	Mittleres Alter der Probanden (Jahre)	Status der Rekrutierung	Phänotyp
Pauls et al. (N = 86, 1991)	DSM III-R	direkt. Interv. (standard.)	M: 18,6 J. F : 27,1 J.	selekt. Stichprobe (Selbsthilfegruppe)	TS/CT/OCD
Eapen et al. (N = 40, 1993)	DSM III-R	direkt. Interv. (standard.)	Ns	klin. Population (Neurolog. Klinik)	TS/CMT//OCB
Walkup et al. (N = 53, 1996)	DSM III-R	direkt. Interv. (standard.)	M/F: < 18 J.	klin. Population (TS-Klinik)	TS/CT/OCD
Vorliegende Studie (N = 64)	DSM III-R	direkt. Interv. (standard.)	M/F: 14,1 J.	klin. Population (KJP)	TS/CT/NNB/ OCD/OCS
Kontrollgruppe (N = 94)	DSM III-R	direkt. Interv.	M/F: 9,5 J	klin. Population (KJP)	TS/CT/NNB/ OCD/OCS

Legende: TS = Tourette-Syndrom, CT = Chronische Ticstörung, CMT = Chronisch Multiple Ticstörung, NNB = Nicht Näher Bezeichnete Ticstörung, OCD = Zwangsstörung, OCS = Zwanghafte Symptome (wie unter 4.2.4.1 definiert), OCB = Zwanghafte Symptome unklarer Definition, KJP = Kinder- und Jugendpsychiatrie, M/F = männlich/weiblich.

7.1.9 Kontrollgruppe

Günstig und wichtig in Anbetracht der Vielzahl möglicher Einflussfaktoren ist das Vorhandensein von Kontrollgruppen wie bei PAULS et al. (1991) und WALKUP et al. (1996). Auch die vorliegende Untersuchung kann wie vorab dargelegt auf Daten aus Kontrollfamilien zurückgreifen.

Um die Ergebnisse unserer Stichprobe angemessen diskutieren und vergleichen zu können, sollte gewährleistet sein, dass sich die Stichproben in wesentlichen Merkmalen nicht unterscheiden. Bei dem folgenden Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung mit den Ergebnissen neuerer Studien wurde dieser Punkt berücksichtigt. Entsprechend wurden drei Studien für den engeren Vergleich ausgewählt:

1. PAULS et al. (1991), 2. EAPEN et al. (1993), 3. WALKUP et al. (1996).

Nur in den wenigen Ausnahmen, in denen spezielle Angaben für einen Vergleich nicht zur Verfügung standen, wurde alternativ auf andere Studien zurückgegriffen. Alle drei Studien sind jüngeren Datums, weisen eine vergleichbare Stichprobengröße auf und legen ihren Untersuchungen nachvollziehbare diagnostische Kriterien zu Grunde. Auch die Methodik der Datenerfassung zeigt Übereinstimmung; gemäß der vorliegenden Studie erfolgte diese in allen Fällen mittels eines strukturierten Interviews im direkten persönlichen Kontakt zum Untersucher. Andere Parameter (Rekrutierungsstatus, Alter der Probanden, Definition des Phänotyps) zeigen sich dagegen weniger einheitlich (Tabelle 36) und sind in der weiteren Diskussion zu berücksichtigen. Eine Vergleichbarkeit ist meines Erachtens aber dennoch gewährleistet. Anzumerken bleibt, dass die Studien von PAULS, EAPEN und WALKUP ausschließlich auf Indexpatienten mit einem Tourette-Syndrom basieren, Probanden mit einer Chronischen Ticstörung wurden dagegen nicht miteinbezogen. Da derartige Daten bedauerlicherweise auch aus anderen Untersuchungen nicht zur Verfügung stehen, lassen sich folglich nur die Befunde vergleichen, die ausgehend von Indexpatienten mit einem Tourette-Syndrom gewonnen wurden.

7.2 Diskussion zu Ticstörungen

Familiäre Häufigkeiten in Bezug auf Ticstörungen finden sich in der Literatur fast ausschließlich auf erstgradige Angehörige bezogen; entsprechende Informationen für weitergehende Generationen stehen inbesondere in neueren Studien für einen Vergleich nicht zur Verfügung. Dieser Sachverhalt erscheint verständlich in Anbetracht der Tatsache, dass die Erkrankungsraten innerhalb der Kernfamilie, insbesondere die unter Eltern, auch am zuverlässigsten beurteilt werden können, da gerade Eltern entsprechend der vorliegenden Studie zum hohen Prozentsatz persönlich interviewt wurden und zudem das Manifestationsalter für eine

Chronische Ticstörung beziehungsweise ein Tourette-Syndrom überschritten haben. Die entsprechenden Angaben bei den Geschwistern der Eltern beziehungsweise bei den Großeltern basieren dagegen weitestgehend auf der "family-history"-Methode und sind folglich mit größeren Unsicherheiten behaftet.

7.2.1 Familien von Indexpatienten mit Tourette-Syndrom

7.2.1.1 Häufigkeit mehrfach belasteter Familien

Vergleicht man die Ergebnisse anderer Studien, so sind unter Berücksichtigung erstgradiger Familienmitglieder 7,8% bis 35,5% der Familien eines Tourette-Indexpatienten durch mindestens einen weiteren Betroffenen mit der gleichen Erkrankung belastet (siehe Tabelle 37). Mit 14,1% liegt die entsprechende Rate in der vorliegenden Studie im mittleren Bereich dieser nicht unerheblichen Spannweite. Bei zusätzlicher Berücksichtigung von Chronischen und Nicht Näher Bezeichneten Ticstörungen erhöht sich der Anteil an mehrfach betroffenen Familien sowohl in den Vergleichsstudien wie auch in der vorliegenden Studie auf 46,6% bis 53,0% beziehungsweise 54,7% (siehe Tabelle 38).

7.2.1.2 Familiäre Raten für eine genetisch relevante Ticstörung

Eine Gegenüberstellung der familiären Erkrankungshäufigkeiten vorhergehender Studien (Tabelle 39) zeigt, dass in Familien eines Tourette-Indexpatienten 8,3% bis 17,9% der erstgradigen Angehörigen ebenfalls von einem Tourette-Syndrom betroffen sind. Männliche Individuen finden sich dabei um den Faktor 2 bis 4 häufiger belastet als weibliche. Insbesondere Väter nehmen hier mit weitem Abstand eine Spitzenstellung ein. Die Erweiterung des Phänotyps um Chronische Ticstörungen bedingt bei im wesentlichen unverändertem Geschlechtsverhältnis einen weiteren Anstieg der Erkrankungsraten auf nunmehr 21,4% bis 30,4% (Tabelle 40 und 41). Gemäß den Daten unserer Studie beträgt die familiäre Rate für ein Tourette-Syndrom unter Eltern und Geschwistern lediglich 4,8% (Tabelle 39). Die Erkrankungswahrscheinlichkeit verdreifacht (4,8%+8,6% = 13,4%, Tabelle 40) beziehungsweise vervierfacht (19,6%, Tabelle 41) sich allerdings unter Einbeziehung von Chronischen und Nicht Näher Bezeichneten Ticstörungen. Das Geschlechtsverhältnis entspricht dem in vorhergehenden Untersuchungen.

Die von uns ermittelten familiären Raten für Ticstörungen weichen somit im großen und ganzen nicht erheblich von den durchschnittlichen Befunden anderer Familienuntersuchungen ab. Gute Übereinstimmungen ergeben sich insbesondere mit den Ergebnissen von PAULS und Mitarbeitern (1991). Im Vergleich zu anderen Untersuchungen erscheinen die hier ermittelten familiären Belastungsraten zum Teil etwas niedriger (EAPEN et al., 1993), sie heben sich nichtsdestotrotz deutlich von denen der Kontrollgruppe (0,3% für TS und 5,8% für CT/NNB) ab.

Tabelle 37:

Vergleich der absoluten und prozentualen Häufigkeiten von Familien mit weiteren von einem Tourette-Syndrom betroffenen erstgradigen Angehörigen

	Familientyp			
Studie	***ohne*** **betroffene Angehörige**		***mit*** **betroffenen Angehörigen**	
	N	%	N	%
GOLDEN (1978)	27	69.2%	12	30.8%
ROBERTSON et al.* (1988)	63	92.2%	7	7.8%
WALKUP et al. (1996)	33	64.7%	27	35.5%
Vorliegende Studie	55	85.9%	9	14.1%

Tabelle 38:

Vergleich der absoluten und prozentualen Häufigkeiten von Familien mit weiteren erstgradigen Angehörigen mit einer klinisch relevanten Ticstörung (TS/ CT/ NNB*)

	Familientyp			
Studie	***ohne*** **betroffene Angehörige**		***mit*** **betroffenen Angehörigen**	
	N	%	N	%
GOLDEN (1978)	19	48.7%	20	51.3%
ROBERTSON et al.** (1988)	48	53.4%	42	46.6%
WALKUP et al. (1996)	24	47.0%	27	53.0%
Vorliegende Studie	29	45.3%	35	54.7%

Legende: TS = Tourette-Syndrom, CT = Chronische Ticstörungen, NNB = Nicht Näher Bezeichnete Ticstörungen

* NNB wurde nur in der vorliegenden Studie berücksichtigt bzw. gefunden.

** Besagte Studie macht keine Aussage darüber, ob auch Transiente Ticstörungen berücksichtigt wurden.

Tabelle 39

Vergleich von Familienstudien zum Tourette-Syndrom in Hinblick auf die Erkrankungsraten für ein Tourette-Syndrom unter Erstgradigen Angehörigen

	Väter		Brüder		Mütter		Schwestern		Summe	
Studie	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
PAULS et al. (1991)	10	11,9%	7	11,5%	1	1,2%	4	4,8%	28*	8,3%
EAPEN et al. (1993)		ns		ns		ns		ns	30	17,9%
WALKUP et al. (1996)	12	23,1%	2	8,3%	5	9,6%	2	7,7%	21	13,6%
Vorliegende Studie	5	7,8%	2	4,9%	2	3,1%	1	2,5%	10	4,8%
Kontrollgruppe	0	0%	1	1,6%	0	0%	0	0%	1	0,3%

Legende: ns = nicht spezifiziert

- Zu den 22 Eltern und Geschwistern mit einem Tourette-Syndrom addieren sich in dieser Studie noch 6 betroffene Söhne bzw.
- Töchter der Indexpatienten.

Tabelle 40:

Vergleich von Familienstudien zum Tourette-Syndrom in Hinblick auf die familiären Raten Chronische Ticstörung/ *Nicht Näher Bezeichnete Ticstörung unter erstgradigen Angehörigen**

	Väter		Brüder		Mütter		Schwestern		Summe	
Studie	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
PAULS et al. (1991)	22	26,2%	8	13,1%	14	16,5%	8	9,6%	55**	16,3%
EAPEN et al. (1993)		ns		ns		ns		ns	21	12,5%
WALKUP et al. (1996)	6	11,5%	0	0%	6	11,5%	0	0%	12	7,8%
Vorliegende Studie	10	15,6%	1	2,4%	6	9,4%	1	2,5%	18	8,6%
	9	*14,1%*	*0*	*0%*	*4*	*6,3%*	*0*	*0%*	*13*	*6,2%*
	19	29,7%	1	2,4%	10	15,3%	1	2,5%	31	14,8%
Kontrollgruppe	8	8,5%	5	8,2%	4	4,3%	0	0%	17	5,5%
	2	*2,1%*	*0*	*0%*	*2*	*2,1%*	*0*	*0%*	*4*	*1,3%*
	10	10,6%	5	8,2%	6	6,4%	0	0	21	6,8%

Legende: * Nicht Näher Bezeichnete Ticstörungen wurden nur in der vorliegenden Studie und in der Kontrollgruppe berücksichtigt.

** Zu den 52 Eltern und Geschwistern mit einer Chronischen Ticstörung addieren sich in dieser Studie noch drei betroffene Söhne bzw. Töchter der Indexpatienten.

Tabelle 41:

Vergleich von Familienstudien zum Tourette-Syndrom in Hinblick auf die familiären Raten für Tourette-Syndrom und Chronische Ticstörung/ Nicht Näher Bezeichnete Ticstörung* unter erstgradigen Angehörigen

	Väter		**Brüder**		**Mütter**		**Schwestern**		**Summe**	
Studie	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
PAULS et al. (1991)	32	38,1%	15	24,6%	15	17,7%	12	14,4%	83**	24,6%
EAPEN et al. (1993)		ns		ns		ns		ns	51	30,4%
WALKUP et al. (1996)	18	24,6%	2	8,3%	11	21,1%	2	7,7%	33	21,4%
Vorliegende Studie	24	37,5%	3	7,3%	12	18,8%	2	5,0%	41	19,6%
Kontrollgruppe	10	10,6%	6	9,8%	6	6,4%	0	0%	22	7,1%

Legende: ns= nicht spezifiziert

* In der Untersuchung von PAULS et al., EAPEN et al und WALKUP et al. wird die Kategorie Nicht Näher Bezeichnete Ticstörung nicht berücksichtigt.

* * Zu den 74 Eltern und Geschwistern mit einer Ticstörung addieren sich in dieser Studie noch neun betroffene Söhne bzw. Töchter der Indexpatienten.

7.2.1.3 Familiäre Bilinealität von Ticstörungen

Basierend auf jüngeren Befunden (McMAHON et al., 1992; HASSTEDT et al., 1995), die die Hypothese erlauben, dass Individuen mit Tics möglicherweise überdurchschnittlich häufig gerade solche Lebenspartner heiraten, die ebenfalls unter Tics leiden, erscheint es ferner sinnvoll die Raten für familiäre Bilinealität an Ticstörungen in den verschieden Studien zu vergleichen. Dieses als "assortiative mating" bezeichneten Phänomen könnte letztlich zu einer erhöhten Erkrankungsrate unter Nachkommen führen.
Auch andere Mechanismen, die dem Phänomen des "assortative mating" verwandt erscheinen, diesem aber nicht zugerechnet werden, könnten die familiären Raten an Ticstörungen beeinflussen. Individuen, die Tics aus der eigenen Familie kennen, ohne dabei selbst betroffen zu sein, könnten dieser Störung möglicherweise eine größere Toleranz entgegenbringen. Eigene und fremde Erfahrungen (McMAHON, 1992) zeigen zudem, dass bekannte "Familientics" von leichtem bis mäßigem Schweregrad oftmals gar nicht mehr wahrgenommen werden; bei einer Partnerwahl dürften sie mutmaßlich weniger als Störfaktor imponieren. Unter diesem Gesichtspunkt erscheint es zur besseren Vergleichbarkeit der Familienbefunde sinnvoll, nicht nur Eltern, sondern auch weiter entferntere Familienmitglieder in die Analysen einzubeziehen.
In der vorliegenden Studie ergab sich unter Eltern mit 4,7% (n = 3: TS/CT, CT/CT, NNB/NNB) eine etwa vergleichbar hohe parentale Bilinealität wie sie von anderen Untersuchern (3,0% bis 5,8%, siehe Tabelle 42) ermittelt wurde. In selektiven klinischen Stichproben scheinen die entsprechenden Raten jedoch zum Teil weitaus höher zu liegen (31%; KURLAN, 1994). Unter Berücksichtigung erst- und zweitgradiger Angehöriger waren in 20,3% der Familien sowohl die mütterliche wie auch die väterliche Seite von Ticstörungen belastet. Diese Rate liegt wie Tabelle 42 deutlich macht, im Mittelfeld bisheriger Studien (8,2% bis 42,9%). Gleichzeitig überschreitet sich die entsprechende Rate in einer kinder- und jugendpsychiatrischen Kontrollgruppe (2,1%) um das zehnfache.

7.2.2 Familien von Indexpatienten mit Chronischer Ticstörung

Unterschiedlich stellten sich die Ergebnisse dar, die in der vorliegenden Studie ausgehend von Indexpatienten mit einer Chronischen Ticstörung (n=14) erhoben wurden. Bei zu berücksichtigender niedriger Fallzahl dieser Teilstichprobe fanden sich die entsprechenden Familien in deutlich geringeren Maße von Ticstörungen belastet als solche von Indexpatienten mit einem Tourette-Syndrom. Zwar ergaben sich in 42,9% dieser Familien weitere Angehörige mit einer genetisch relevanten Ticstörung, ein Tourette-Syndrom ließ sich allerdings weder unter erst- noch unter zweitgradigen Angehörigen beobachten. Die Erkrankungsrate für andere Formen einer Ticstörung (CT/NNB) lag ebenfalls signifikant niedriger als in Familien eines TS-Indexpatienten und entsprach mit 6,9% (Tabelle 22) interessanterweise nahezu exakt der in der Kontrollgruppe ermittelten Rate an TS, CT oder NNB (7,1%, Tabelle 41). Dieser Sachverhalt

läßt letztendlich Zweifel daran aufkommen, ob Chronische Ticstörungen uneingeschränkt als Ausdrucksform des postulierten Tourette-Gens betrachtet werden dürfen.

Tabelle 42:

Vergleich der Häufigkeit bilinealer Belastung in Familien von Indexpatienten mit Tourette-Syndrom* oder chronischen Ticstörungen**

Studie	unter Angehörigen 1. Grades	unter Angehörigen 1. und 2. Grades
ELDRIDGE et al.** (1977)	ns	42,9%
WASSMAN et al.** (1978)	ns	14,3%
COMINGS et al. * (1989)	ns	8,2%
KURLAN et al.* (1994)	31,0% **1)** 3,0% **2)**	33,3% **1)** 15,0% **2)**
WALKUP et al.* (1996)	5,8%	ns
Vorliegende Studie	4,7%	20,3%
Kontrollgruppe	0%	2,1%

Legende: ns = nicht spezifiziert

* Untersuchung basiert auf Indexpatienten mit Tourette-Syndrom,
** Untersuchung basiert auf Indexpatienten mit chronischen Ticstörungen,
1) selektive klinische Stichprobe bestehend aus hochgradig belasteten Familien
2) klinische Stichprobe ausgehend von konsekutiven Patienten

7.2.3 Abschließende Beurteilung der familiären Befunde zu Ticstörungen

Frühere Familienbefunde bestätigend, ließ sich auch in der vorliegenden Studie belegen, dass Ticstörungen unter Verwandten ersten Grades von Tourette-Indexpatienten gehäuft vor-kommen: Mehr als die Hälfte (54,7%, Tabelle 38) der Familien wies mehrere betroffene Mitglieder auf. Zusätzlich vergleichbar den Ergebnissen anderer Studien ergab sich dabei gegenüber einer kinder- und jugendpsychiatrischen Kontrollgruppe eine nahezu dreifach höhere Erkrankungsrate (19,6% versus 7,1%, Tabelle 41) für eine möglicherweise genetisch relevante Ticstörung (TS/CT/NNB). Mit einem Geschlechtsverhältnis von etwa zwei zu eins zeigten sich bevorzugt Männer beziehungsweise Knaben von den verschiedenen Formen einer Ticstörung betroffen. Diese Beobachtung, die sich mit der von PAULS und Mitarbeitern (1991)

deckt, wurde jedoch von der Arbeitsgruppe um WALKUP (1996) nur in Bezug auf die Diagnose Tourette-Syndrom bestätigt. Gerade die Ergebnisse der letztgenannten Studie unterscheiden sich von anderen allerdings durch eine vergleichsweise hohe Rate an mehrfach TS-betroffenen Familien (35,5%, siehe Tabelle 37) und insbesondere TS-betroffenen Müttern (9,6%, siehe Tabelle 39).

Ein Tourette-Syndrom (4,8%) konnte unter erstgradigen Angehörigen unserer Tourette-Indexpatienten dagegen nur vergleichsweise (PAULS et al.: 8,3%, WALKUP et al.: 13,6%; EAPEN et al.: 17,9%) selten diagnostiziert werden; die Rate überstieg wohl aber deutlich die der Kontrollgruppe (0,3%). Ursächlich dürften hierbei mutmaßlich zwei Faktoren eine größere Rolle spielen: die Verschiedenheit der Stichproben (siehe 7.1.1) sowie das unterschiedliche Alter der Probanden (siehe 7.1.2).

So beziehen sich zwei der angeführten Vergleichsstudien (EAPEN et al., 1993; WALKUP et al., 1996) wie die vorliegende Untersuchung auf klinische Populationen; PAULS und Mitarbeiter (1991) dagegen rekrutierten ihr Probandenkollektiv per Zufallsentscheid aus Mitgliedern der amerikanischen Tourette-Selbsthilfegruppe. Unsicher ist, ob und inwieweit sich eine selektive Bevölkerungsstichprobe mit klinischen Kollektiven vergleichen lässt. Glaubt man einer frühen Analyse von PAULS et al. (1981) finden sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede. Differierende Ergebnisse zwischen den einzelnen Studien erscheinen aber nicht zuletzt deshalb verständlich, wenn man bedenkt, dass sich bereits hinter dem Terminus "klinische Populationen" ganz ungleiche Patientenkollektive verbergen. So untersuchten EAPEN und Mitarbeiter (1993) neurologische Patienten, WALKUP et al. (1996) solche einer speziellen TS-Fachklinik und die vorliegende Studie ein kinder- und jugendpsychiatrisches Klientel. Gerade in den beiden erstgenannten Kollektiven lassen sich aber vermehrt Patienten mit einer schwerer ausgeprägten Ticstörung und/oder einer familiären Belastung erwarten. Die mit 17,9% und 13,6% verhältnismäßig hohen Erkrankungsraten für ein Tourette-Syndrom unter Angehörigen ersten Grades könnten durch diesen Bias mitbeeinflusst sein.

Eine weitere Erklärung, die insbesondere im engen Vergleich mit den Befunden von PAULS et al. (1991) offensichtlich wird, dürfte das junge Alter unserer Patienten sein. Mit durchschnittlich 14,1 Jahren liegt es deutlich unter dem von PAULS und Mitarbeiter rekrutierten Probandenkollektiv, bei dem sich im Mittel ein Alter von 18,6 (männlich) und 27,1 Jahren (weiblich) ergab. Viele der dort untersuchten erwachsenen Probanden hatten zudem bereits eigene Nachkommen (n = 25), die ebenfalls in hohem Maße von einem Tourette-Syndrom (n = 6, 24%) waren. Mit einem Durchschnittsalter von etwa 20 Jahren waren auch die Geschwister der Probanden dementsprechend älter (+ 6 Jahre) und lagen damit mehrheitlich deutlich jenseits des typischen Manifestationsalters für eine Ticstörung. Stellt man die Befunde der vorliegenden Studie denen von PAULS et al. (1991) gegenüber, ergeben sich erwartungsgemäß bevorzugt unter Geschwistern deutlich unterschiedliche Erkrankungsraten (3,7% versus 7,6%), während sich die Raten für ein Tourette-Syndrom unter Eltern als erstaunlich identisch erweisen (5,5% versus 6,6%).

Ein überraschender Sachverhalt ergab sich insbesondere in Hinblick auf Chronische Ticstörungen: Letztere traten in Familien eines kinder- und jugendpsychiatrischen Kontrollklientels nahezu ebenso häufig auf wie in Familien von Tourette-Patienten (8,6% versus 5,5%). Diese Häufigkeit deckt sich mit der von WALKUP et al. (1996) gefundenen (7,8%). Die Arbeitsgruppen um PAULS (1991) beziehungsweise EAPEN (1993) dagegen fanden höhere Raten (16,3% bzw. 12,5%, Tabelle 40). Ob und inwieweit von diesen beiden Untersuchern Nicht Näher Bezeichnete Ticstörungen unter Chronische Ticstörungen subsumiert wurden, ist unklar. Ein solches Vorgehen erscheint jedoch insbesondere bei EAPEN et al. wahrscheinlich; statt Chronischen Ticstörungen (DSM III-R) wurden in dieser Untersuchung chronisch multipele Ticstörungen in das phänotypische Spektrum mit aufgenommen. Für diese letztgenannte Form von Ticstörungen findet sich in der Literatur keine klare Definition; mutmaßlich dürften sich hinter dieser Kategorie Chronische und Nicht Näher Bezeichnete Ticstörungen verbergen, wobei allerdings einzelne chronisch verlaufende Tics unberücksichtigt bleiben. Interessant erscheinen in diesem Zusammenhang frühere Ergebnisse von PAULS et al. (1986a,b; 1991); hiernach liegen die familiären Erkrankungsraten für eine Chronische Ticstörung etwa 2 bis 3 Prozent höher als die für chronisch multiple Tics. Folglich dürften die von EAPEN et al. (1993) gefundenen Raten für Chronische Ticstörungen den unseren nahezu entsprechen.

Darüber hinaus war augenfällig, dass in der vorliegenden Studie die familiäre Häufigkeit eines Tourette-Syndrom beziehungsweise einer Chronischen Ticstörung in Familien von CT-Indexpatienten lediglich 2,3% betrug und damit sogar noch unterhalb der zu vergleichenden Rate in der Kontrollgruppe (5,8%) rangierte. Wohlwissend, dass bei geringer Fallzahl der CT-Indexpatienten die besagte Rate nur bedingt aussagekräftig ist und daher sicherlich einer Überprüfung bedarf, erscheint es aus unserer Sicht vor dem Sachverhalt, dass Chronische Ticstörungen wie vorab aufgezeigt auch in Kontrollfamilien häufig sind, nicht länger gerechtfertigt, diese uneingeschränkt als Bestandteil des “Tourette-Spektrums” zu sehen.

7.3 Diskussion zu Zwangsphänomenen

Ein weiteres Ziel dieser Studie war es, Erkenntnisse über die familiären Zusammenhänge von Ticstörungen und Zwangsphänomenen zu erhalten. Zwangsstörungen und in jüngster Zeit auch subklinische Zwangsphänomene werden von vielen Untersuchern als variable Expression des postulierten TS-Gens angesehen und deshalb zunehmend in die Analysen einbezogen. Vor diesem Hintergrund sollte überprüft werden, ob und inwieweit eine Zusammenhang zwischen der Komorbidität des Indexpatienten und der familiären Psychopathologie besteht. In den nachfolgenden Tabellen finden sich hierzu die in der vorliegenden Studie ermittelten familiären Raten für eine Zwangssymptomatik denen anderer Untersucher gegenübergestellt.

Tabelle 43:

Vergleich von Familienstudien zum Tourette-Syndrom in Hinblick auf die familiären Raten für eine Zwangssymptomatik (OCD/*OCS) unter erstgradigen Angehörigen**

	Väter		Brüder		Mütter		Schwestern		Summe	
Studie	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
PAULS et al. (1991)		ns		ns		ns		ns	49	14,5%
EAPEN et al. (1993)		ns		ns		ns		ns	10**	6,0%
WALKUP et al. (1996)	12	23,1%	7	29,2%	12	23,1%	4	15,4%	35	22,7%
Vorliegende Studie	1	1,6%	1	2,4%	2	3,1%	1	2,5%	5	2,4%
	17	*26,6%*	*3*	*7,3%*	*16*	*25,0%*	*2*	*5,0%*	*38*	*18,2%*
	18	28,2%	4	9,7%	18	28,1%	3	7,5%	43	20,6%
Kontrollgruppe	0	0%	0	0%	6	6,4%	0	0%	6	1,9%
	13	*13,8%*	*1*	*1,6%*	*8*	*8,5%*	*1*	*1,6%*	*23*	*7,4%*
	13	13,8%	1	1,6%	14	14,9%	1	1,6%	29	9,3%

Legende: OCD = Zwangsstörung, OCS = zwanghafte Symptome, ns = nicht spezifieziert.

* Die Häufigkeiten für OCS (wie definiert in 4.2.4.1) sind nur in der vorliegenden Studie erfasst und kursiv angegeben.

** Diese von EAPEN et al. (1993) ermittelte Rate gilt für OCB (obsessive-compulsive behavior; sie beinhaltet sowohl Zwangsstörungen wie anderer zwanghafte Verhaltensweisen (unklare Definition).

7.3.1 Familiäre Belastung an Zwangsstörungen

Die Ergebnisse zur familiären Belastung an Zwangsstörungen (OCD) zeigten im Vergleich erhebliche Differenzen (Tabelle 43). Fanden sich nach PAULS et al. (1991) 14,5% und nach WALKUP et al. (1996) sogar 22,7% der erstgradigen Familienmitglieder von einer Zwangsstörung betroffen, so bildete die in der vorliegenden Studie ermittelte Häufigkeitsrate für Zwangsstörungen hierzu einen krassen Gegensatz. Mit 2,4% lag sie nicht nur im Rahmen der für die Allgemeinbevölkerung angegebenen Rate von 2,1% (WEISSMANN et al., 1994), sondern unterschied sich gleichzeitig nur unwesentlich von der in der Kontrollgruppe ermittelten Erkrankungsrate (1,9%).

7.3.2 Familiäre Belastung an subklinischen Zwangsphänomenen

Anders stellte sich die Situation in der vorliegenden Studie in Hinblick auf subklinische OCD dar. Mit 18,2% lag hier die familiäre Belastung unter erstgradigen Angehörigen nahezu um den Faktor acht höher als für Zwangsstörungen (Tabelle 43). Die diagnostische Entität OCS ist jedoch kritisch zu beurteilen. Bei unzureichenden epidemiologischen Daten kann letztlich nicht ausgeschlossen werden, dass die gefundene Rate nicht der Häufigkeit von OCS in der Allgemeinbevölkerung entspricht. Der mit 7,4% deutlich niedrigere Wert unserer klinischen Kontrollgruppe spricht allerdings eher dagegen. Frühere Schätzungen für subklinische OCD unter Kontrollgruppen kamen zu vergleichbaren Ergebnissen; sie schwankten zwischen 2% (PAULS et al., 1995) und 12,5% (BLACK et al., 1992).

7.3.3 Familiäre Belastung an Zwangsstörungen und subklinischen Zwangsphänomenen

Bei Kombination der Raten an OCD und OCS ergab sich in der vorliegenden Untersuchung unter Eltern und Geschwistern eine familiäre Häufigkeit von 20,6% Tabelle (43). Diese Rate war der von WALKUP et al. (22,7%, 1996) ermittelten Häufigkeit an Zwangsstörungen nahezu identisch und auch der von PAULS et al. (14,5%, 1991) durchaus vergleichbar. Dieser Sachverhalt spricht dafür, dass möglicherweise diagnostische Unterschiede für die Diskrepanz in Bezug auf Zwangsstörungen verantwortlich gemacht werden müssen. Mit 6,0% extrem niedrig mutete im Vergleich die von EAPEN et al. (1993) gefundene Erkrankungsrate an OCB, eine Kategorie, die vermutlich ebenfalls Zwangsstörungen, aber auch andere zwanghafte Verhaltens-weisen umfasst. Auffällig erschien, dass dieser Wert sogar die entsprechende Rate (OCD + OCS) in der hier angeführten Kontrollgruppe (1,9%+7,4% =

9,3%, Tabelle 43) unterschritt. Die Tatsache, daß EAPEN und Mitarbeiter ein neurologisches Klientel untersuchten, könnte hier möglicherweise eine ursächliche Rolle spielen. Geht man davon aus, dass ein neurologisches Patientengut seltener psychiatrische Begleitstörungen (z.B. eine Zwangsstörung) aufweist, als ein psychiatrisches Klientel, dürfte vermutlich auch die familiäre Belastung an psychiatrischen Erkrankungen dementsprechend geringer sein.

7.3.4 Geschlechtsverhältnis von Zwangssymptomen

Zusätzliche Differenzen zwischen den verschiedenen Studien ergaben sich in Hinblick auf die Geschlechtsverteilung von Zwangsphänomenen (Tabelle 43). Bezieht man sich auf die Ergebnisse von PAULS et al. (1991), sind unter erstgradigen Familienmitgliedern weibliche Individuen etwa 2 bis 3 mal so häufig von einer Zwangsstörung betroffen wie männliche. Dieser Befund wurde von EAPEN et al. (1993) bestätigt. In der vorliegenden Studie ergaben sich dagegen für beide Geschlechter etwa gleich hohe Raten an OCD beziehungsweise OCS. Legt man schließlich die von WALKUP et al. (1996) ermittelten Daten zugrunde, zeigten sich hier sogar mehr männliche als weibliche Angehörige von einer Zwangsstörung betroffen.

7.3.5 Assoziation von Ticstörungen und Zwangsphänomenen

Eine Zwangssymptomatik findet sich in sämtlichen Vergleichsstudien gehäuft mit Tics assoziiert (Tabelle 44). Die diesbezüglichen Raten unter erstgradigen Angehörigen imponierten dabei größtenteils sehr einheitlich. So beträgt die in der vorliegenden Untersuchung gefundene Assoziationsrate 30,2%, die von WALKUP und Mitarbeitern (1996) 40,0% und die von PAULS et al. (1991) angegebene 34,7%. In den angeführten Kontrollfamilien zeigt sich mit 17,2% ein niedriger Wert.
Ausgehend von den Befunden der vorliegenden Studie ergab sich ferner (siehe Tabelle 27), dass insbesondere Väter oftmals (7/17, 41,2%) von beiden Störungsbildern betroffen sind. Bei Müttern lag besagte Assoziation seltener vor (4/16, 25%); hier imponierte stattdessen häufiger eine isolierte Zwangssymptomatik (75%). Bestätigung findet diese Beobachtung auch durch die Ergebnisse von WALKUP und Mitarbeiter (1996). 66,7% der von ihnen befragten Väter, aber nur 33,3% der Mütter wiesen hier neben einer Zwangsstörung gleichzeitig eine Ticstörung auf. In der Arbeit von PAULS et al. (1991) und EAPEN et al. (1993) wurden die entsprechenden Daten bedauerlicherweise nicht näher spezifiziert. Es bedarf daher sicherlich weiterer Untersuchungen um eine paternale Assoziation von Zwangsphänomenen und Ticstörungen zu bestätigen. Diese könnte letztendlich auf eine Heterogenität beim Tourette-Syndrom hindeuten.

Tabelle 44:
Vergleich der Häufigkeiten an Zwangssymptomen (OCD/*OCS*) mit und ohne assozierte Ticstörung in Familien von Indexpatienten mit einem Tourette-Syndrom

	Diagnosen unter erstgradigen Angehörigen							
Studie	**OCD/*OCS***		**OCD/*OCS* + TS**		**OCD/*OCS* + CT/NNB***		**OCD/*OCS* + TS/CT/NNB***	
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
PAULS et al. (1986)	13/104	12,6%	5/13	38,5%	5/13	38,5%	10/ 13 10/104	76,9% 9,6%
PAULS et al. (1991)	49/338	14,5%	ns		ns		17/ 49 17/338	34,7% 5,0%
WALKUP et al. (1996)	35/153	22,7%	12/35	34,3%	2/35	5,7%	14/ 35 14/153	40,0% 9,2%
Vorliegende Studie	5/209	2,4%	1/ 5	20,0%	0/ 5	0 %	1/ 5	20,0%
	38/209	*18,2%*	*1/38*	*2,6%*	*11/38*	*29,0%*	12/ 38	31,0%
	43/209	20,6%	2/43	4,7%	11/43	25,6%	13/ 43 13/209	30,2% 6,2%
Kontrollgruppe	6/312	1,9%	0/ 6	0 %	0/ 6	0 %	0/ 6	0 %
	23/312	*7,4%*	*1/23*	*4,4%*	*4/23*	*17,4%*	5/ 23	21,7%
	29	9,3%	1/29	3,5%	4/29	13,7%	5/ 29 5/312	17,2% 1,6%

Legende: OCD = Zwangsstörung, OCS = zwanghafte Symptome, TS = Tourette-Syndrom, CT = Chronische Ticstörung, NNB = Nicht Näher Ticstörung, ns = nicht spezifiziert.

* Nicht Näher Bezeichnete Ticstörungen wurden nur in der vorliegenden Studie erfasst.

Tabelle 45:

Familiäre Häufigkeiten (%) an Ticstörungen (TS/CT/NNB*) und Zwangsphänomenen (OCD/OCS*) bei Indexpatienten mit und ohne eine assozierte Zwangssymptomatik im Vergleich mit den entsprechenden von PAULS et al. (1991) ermittelten Raten *(in Klammern)*

	Anzahl der Probanden (N)		**Anzahl der 1˚Angehörigen** (N)		***Diagnosen unter erstgradigen Angehörigen*** **Ticstörungen** (TS/ CT/ NNB) (%)		**OCD** (%)		**OCD/OCS** (%)	
Gesamtheit der Probanden	**64**	**(86)**	**209**	**(338)**	**19.6**	**(24.6)**	**2.4**	**(9.5)**	**20.6**	**(ns)**
Diagnostische Subkategorie:										
Probanden ohne OCD	52	(55)	127	(223)	17.8	(24.7)	1.7	(8.5)	18.4	(ns)
Probanden mit OCD	12	(31)	35	(115)	28.6	(24.4)	5.9	(11.3)	31.4	(ns)
Probanden ohne OCD/OCS	38	(ns)	127	(ns)	18.9	(ns)	1.6	(ns)	16.5	(ns)
Probanden mit OCD/OCS	26	(ns)	82	(ns)	20.7	(ns)	3.6	(ns)	26.8	(ns)

Legende: TS = Tourette Syndrom; CT = Chronische Ticstörung; NNB = Nicht Näher BezeichneteTicstörung; OCD = Zwangsstörung; OCS = subklinische Zwangssymptome, ns = nicht spezifiziert.

*Subklinische Zwangssymptome und Nicht Näher Bezeichnete Ticstörungen wurden nur in der vorliegenden Studie erfasst.

7.3.6 Familiäre Erkrankungsraten in Abhängigkeit von der Komorbidität des Indexpatienten

In der vorliegenden Studie wurden darüber hinaus die Raten an Ticstörungen, Zwangsstörungen und subklinischen Zwangsphänomenen in Abhängigkeit vom klinischen Status des Indexpatienten getrennt voneinander ermittelt. Entsprechende Daten liegen bislang lediglich aus einer Studie von PAULS und Mitarbeitern (1991) vor. Erfasst wurden in dieser Arbeit allerdings ausschließlich Zwangsstörungen, subklinische Zwangsphänomene blieben dagegen unberücksichtigt. Ein Vergleich (siehe Tabelle 45) ist somit nur eingeschränkt möglich.
Entsprechend den Befunden von PAULS et al. (1991) erwies sich auch in dieser Untersuchung die familiäre Belastung an Ticstörungen als unabhängig von der Komorbidität der Indexpatienten. So zeigten erstgradige Verwandte von Patienten mit einer Zwangssymptomatik annähernd gleiche Erkrankungsraten für eine Ticstörung wie Angehörige von Indexpatienten ohne OCD oder OCS (20,7% versus 18,9%). Leichte Unterschiede zwischen den Familienkollektiven resultierten lediglich dann, wenn ausschließlich Probanden mit einer Zwangsstörung berücksichtigt wurden (28,6% versus 17,8%, siehe Tabelle 45).

Ein anderes familiäres Bild zeigte sich in Bezug auf Zwangsphänomene. So ergab sich unter Angehörigen ersten Grades insbesondere dann ein höhere Rate für eine Zwangssymptomatik, wenn der Indexpatient aktuell oder anamnestisch selbst von einer Zwangsstörung (OCD) oder subklinischen Zwangsphänomenen (OCS) betroffen war. Familienmitglieder von OCD-Indexpatienten imponierten hierbei mit Abstand als am stärksten belastet. Mit einer Rate von 31,4% versus 16,5 % fanden sie sich doppelt so häufig von einer Zwangssymptomatik betroffen wie erstgradige Verwandte von Indexpatienten, die die Diagnose OCD oder OCS nicht aufwiesen (Tabelle 45). Für Zwangsstörungen allein lag die besagte Rate sogar dreimal so hoch (5,9% versus 1,7%, Tabelle 45).

7.3.7 Abschließende Beurteilung der familiären Befunden zu Zwangsphänomenen

Im Rahmen unserer eigenen Familienuntersuchungen fand sich bei den Angehörigen von Patienten mit einem Tourette-Syndrom im Gegensatz zu den amerikanischen Studien keine erhöhte Rate an Zwangsstörungen. Die Rate entsprach mit 2,4% dem Erwartungswert in der Allgemeinbevölkerung beziehungsweise dem in der Kontrollgruppe. Die Häufigkeit subklinischer Zwangsphänomene lag jedoch weitaus höher und zwar in den Familien der Tourette-Patienten (18,2%) ebenso wie in den Kontrollfamilien (7,4%). Die von PAULS et al. (1991) beschriebene Lastigkeit von Zwangsstörungen zu Ungunsten des weiblichen Geschlechts ließ sich nur in der Kontrollgruppe beobachten, Mütter von Tourette-Patienten fanden sich dagegen nicht öfter betroffen als Väter. Auch die obig beschriebenen Befunde, die auf einen Zusammen-

hang zwischen der Komorbidität des Indexpatienten und der familiären Psychopathologie hindeuten, stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen von PAULS et al. (1991). Den Befunden dieser Arbeitsgruppe zufolge fanden sich die Erkrankungsraten für eine Zwangsstörung in Familien von OCD-Indexpatienten und solchen von Indexpatienten ohne eine begleitende Zwangsstörung nahezu identisch (11,3% versus 8,5%). In der vorliegenden Studie wiesen Angehörige stattdessen häufiger eine Zwangsstörung auf, wenn auch der Indexpatient daran erkrankt war. Unklar erscheint momentan der Grund für diese Diskrepanz. Es lässt sich vermuten, dass sowohl Unterschiedlichkeiten der Stichproben wie auch diagnostische Differenzen eine ursächliche Rolle spielen könnten. Den hier dargelegten Ergebnissen zufolge, lassen sich Zwangsstörungen nicht als variable Expressionsform eines postulierten TS-Genotyps interpretieren.

8. Zusammenfassung

Das Tourette-Syndrom ist eine neuropsychiatrische Erkrankung, kommt in jedem Volk vor, verschont keine Gesellschaftsschicht und fällt dem, der die Symptome kennt, sofort ins Auge. Das Krankheitsbild ist durch motorische und vokale Tics charakterisiert, tritt bevorzugt im Grundschulalter, per definitionem (DSM IV, APA 1994) zwingend vor dem 18. Lebensjahr und über die Dauer von mindestens einem Jahr auf und variiert im zeitlichen Verlauf typischerweise in Intensität, Lokalisation und Art der Symptomatik. Betroffene sind über-wiegend Knaben beziehungsweise Jugendliche oder junge Erwachsene männlichen Geschlechts. Nicht immer ist ihnen ihre Symptomatik bewusst. Manche Betroffene erscheinen trotz ihrer Tics unbelastet und sorglos mit Hang zu eigenartigen, oft witzigen Assoziationen, andere eher zurückhaltend-gehemmt, wieder andere extrem provozierend, also ob sie permanent die Grenzen sozialer Akzeptanz testen wollen. In schweren Fällen führt die Erkrankung oftmals zu erheblicher psychosozialer Beeinträchtigung. Gerade bei diesen Personen finden sich zusätzlich gehäuft weitere psychiatrische Störungen (ROBERTSON, 2000). Mit ca. 1/10.000 bei Männern und 1/30.000 bei Frauen ist diese schwere Form des Tourette-Syndroms relativ selten, während für leichtere Formen heutzutage Prävalenzraten von bis zu 1% diskutiert werden (HEBEBRAND, 1998; ROBERTSON, 2000).

Bereits der Erstbeschreiber des Syndroms, Georges Gilles de la Tourette, ging bei beobachteter familiärer Häufung der von ihm beschriebenen Fälle im Jahre 1885 von hereditären Einflüssen aus. Mit Aufkommen der Psychoanalyse geriet diese Beobachtung in Vergessenheit, erst in den 60er Jahren mit der Entdeckung der therapeutischen Wirksamkeit des Haloperidols fasste die biologisch orientierte Forschung Fuß. Erste Familienuntersuchungen zeigten, dass sowohl das Tourette-Syndrom selbst als auch chronische Ticstörungen in Familien von Indexpatienten vorkommen. Man ging zunächst von einem polygenen Erbgang aus, favorisierte in den letzten zehn Jahren dann einen autosomal-dominanten Erbgang, wobei eine variable Expressivität des putativen Tourette-Gens angenommen wurden (PAULS et al., 1981, 1986). Neuere Befunde sprechen jedoch eher gegen diese Annahme (HASSTEDT et al., 1995; WALKUP et al., 1996). Molekulargenetische Untersuchungen haben sich bislang vorangig auf Kandidatengene des domaninergen Systems konzentriert, aber keine eindeutigen Ergebnisse erzielen können. Ein systematischer Genomscan unter Heranziehung von Familien mit betroffenen Geschwister-paaren ergab zwei Regionen (4q, 8p), die auf eine mögliche Kopplung hindeuten (TOURETTE SYNDROME ASSOCIATION INTERNATIONAL CONSORTIUM FOR GENETICS, 1999).

Um weitere Aufschlüsse über die genetischen Hintergründe des Gilles de la Tourette Syndroms zu gewinnen, erfolgten im Rahmen der vorliegenden Studie Familienuntersuchungen bei ambu-

lanten und stationären Patienten (n = 78) mit einem Tourette-Syndrom oder einer Chronischen Ticstörung (DSM III-R). Das Ziel war es, mittels strukturierter und semi-strukturierter Interviews sowie der "family-history"-Methode die familiären Raten an Ticstörungen und solchen psychiatrischen Störungsbildern zu erfassen, denen ein möglicherweise ätiologischer Zusammenhang zum Tourette-Syndrom zugeschrieben wird. Im Weiteren wurde ein Vergleich dieser Raten mit früheren Befunden anderer Arbeitsgruppen sowie den parallel erhobenen Raten in Kontrollfamilien, d.h. Familien einer ambulanten kinder- und jugendpsychiatrischen Inanspruchsnahmepopulation (n = 94) angestrebt.

Verglichen mit anderen Familienuntersuchungen zum Tourette-Syndrom (TS) zeichnet sich die vorliegende Studie insbesondere durch ein sehr junges Stichprobenklientel, einen hohen Anteil an persönlich interviewten erstgradigen Angehörigen (78%) sowie die Erfassung subklinischer Zwangsphänomene (OCS) und sogenannter Nicht Näher Bezeichneter Ticstörungen (NNB) aus. Die Kategorie der Ticstörungen NNB wurde in früheren Untersuchungen bisher nicht berücksichtigt, eine subklinische Zwangssymptomatik findet sich bei fehlender Definition ebenfalls nur vereinzelt erfasst.

Übereinstimmend mit früheren Befunden fanden sich auch in der hiesigen Untersuchung Angehörige von Tourette-Patienten gehäuft von Ticstörungen betroffen: Lediglich in 29,7% der Familien war der Indexpatient unter seinen Verwandten ersten und zweiten Grades der einzige Betroffene. Unter Eltern und Geschwistern betrug die Erkrankungsrate 19,6%, wobei ein TS vergleichsweise selten (4,8%) und überwiegend bei Vätern auftrat. Kontrollfamilien zeigten sich demgegenüber mit 7,1% zwar deutlich weniger, letztlich aber ebenfalls in nicht unerheblichen Maße mit Ticstörungen belastet. Ein überraschender Sachverhalt ergab sich dabei in Hinblick auf Chronische Ticstörungen: Letztere traten in Familien des kinder- und jugendpsychiatrischen Kontrollklientels vergleichbar häufig auf wie in Familien von Tourette-Patienten (8,6% versus 5,5%). Ähnlich hoch fand sich in Tourette-, nicht aber in Kontrollfamilien, die Rate an Nicht Näher Bezeichneten Ticstörungen (6,2% versus 1,3%).

Nicht bestätigen ließ sich in der vorliegenden Studie im Gegensatz zu amerikanischen Untersuchungen ein vermehrtes Auftreten an Zwangsstörungen (OCD) in Familien von Tourette-Indexfällen. Mit 2,4% entsprach die Rate unter erstgradigen Angehörigen vielmehr dem Erwartungswert in der Allgemeinbevölkerung (2,1%) sowie dem in der Kontrollgruppe (1,9%). Insbesondere Mütter waren von einer Zwangsstörung betroffen, interessanterweise in Kontrollfamilien sogar häufiger als in den Familien der Tourette-Indexfälle (6,4% versus 3,1%). Zwangsphänomene traten bei den Eltern beider Kollektive dagegen annähernd gleich oft auf. In Familien von Tourette-Patienten war eine Zwangssymptomatik bevorzugt dann zu beobachten, wenn der Indexfall selbst die Diagnose OCD oder OCS erhalten hatte. Die familiäre Belastung an Ticstörungen korrelierte dagegen weniger deutlich mit besagter Komorbidität des Indexpatienten.

Im Widerspruch zu den früheren Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen führen die obig dargestellten Daten dieser Studie im wesentlichen zu zwei Schlußfolgerungen:

1. Chronische Ticstörungen sind auch in Familien häufig, die nicht über einen Patienten mit einem Tourette-Syndrom rekrutiert wurden. Insofern erscheint es nicht gerechtfertigt, diese als Bestandteil des "Tourette-Spektrums" anzusehen.
2. Unseren Ergebnissen zufolge können zudem Zwangsstörungen nicht als variable Expression eines putativen Tourette-Gens interpretiert werden.

Die vorgelegte Untersuchung wirft damit weitere neue Fragen in der genetischen Forschung des Tourette-Syndroms auf. Gleichzeitig mögen die hier dargestellten Befunde und kritischen Betrachtungen verdeutlichen, warum trotz anfänglicher Euphorie aufgrund der im Vergleich zu anderen psychiatrischen Erkrankungen für relativ einfach gehaltenen Diagnosestellung und des postulierten autosomal dominanten Ergangs bislang keine durchschlagenden molekularbiologischen Erfolge erzielt werden konnten. Zukünftige Forschungsbestrebungen auf diesem Gebiet werden sich vor allem mit einer präzisen Definition des Phänotyps auseinandersetzen müssen.

9. Literaturverzeichnis

ABBUZZAHAB F.E. & ANDERSON F.O.:
Gilles de la Tourette`s syndrome.*Minnesota Medicine* 56: 492 – 496, 1973.

ALLEN A.J.:
Group A streptococcal infections and childhood neuropsychiatric disorders: relationships and therapeutic implications. *CNS Drugs* 8: 267 – 175, 1997.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA):
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM III), *American Psychiatric Association*: Washington DC, (3th ed.), 1980.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA):
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM III-R), *American Psychiatric Association*: Washington DC, (3th ed., Revised), 1987.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA):
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV), *American Psychiatric Association*: Washington DC, (4th ed., Revised), 1994.

ANDREASEN N.C., ENDICOTT J., SPITZER R.L. & WINOKUR G.:
The family history method using diagnostic criteria: reliability and validity. *Archives of General Psychiatry* 34: 1229 – 1235, 1977.

APTER A., PAULS D.L., BLEICH A., ZOHAR A.H., KRON S., RATZONI G., DYCIAN A., KOTLER M., WEIZMAN A., GADOT N. & COHEN D.J.:
An Epidemiologic Study of Gilles de la Tourette`s Syndrome in Israel. *Archives of* General Psychiatry 50: 734 – 738, 1993.

ASCHER E.:
Psychodynamik considerations in Gilles de la Tourette`s disease (maladie des tics): With a report of five cases and discussion of the literature. *American Journal of Psychiatry* 105: 2677 – 2750, 1948.

AZRIN N.H. & PETERSON A.L.:
Behavioral therapy for Tourette`s Syndrome and tic disorders. In *Tourette`s Syndrome and Tic Disorders*. Eds. COHEN D.J., BRUUN R.D., LECKMAN J.F., New York, *John Wiley* 2: 237 – 255, 1988.

BAER L.:
Factor Analysis of Symptom Subtypes of Obsessive-Compulsive Disorder and Their Relation to Personality and Tic Disorders. *Journal of Clinical Psychiatry* 55: 18 – 23, 1994.

BALTHASAR K.:
Über das anatomische Substrat der generalisierten Tic-Krankheit (maladie des tics, Gilles de la Tourette): Entwicklungshemmung des Corpus striatum. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten (Berlin)* 195: 531 – 549, 1957.

BARABAS G., MATTHEWS W.S. & FERRARI M.:
Somnambulism in children with Tourette syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology* 26: 457 – 460, 1984a.

BARABAS G., MATTHEWS W.S. & FERRARI M.:
Disorders of arousal in Gilles de la Tourette`s syndrome. *Neurology* 34: 815 – 817, 1948b

BARON M., SHAPIRO E., SHAPIRO A.K. & RAINER J.D.:
Genetic analysis of Tourette syndrome suggesting major gene effect. *American Journal of Human Genetics* 33: 67 – 775, 1981.

BOTTAS A. & RICHTER M.A.:
Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *Pediatric Infection Disease Journal* 21 (1): 67-71, 2002.

BRAUN A.R., STOETTER B., RANDOLPH C., HSIAO J.K., VLADAR K., GERNERT J., CARSON R.E. HERSCOVITCH P. & CHASE T.N.:
The Functional Neuroanatomy of Tourette`s Syndrome: An FDG-PET Study. I: Regional Changes in Cerebral Glucose Metabolism Differentiating Patients and Controls. *Neuropsychopharmacology* 9: 277 – 291, 1993.

BRAUN A.R., RANDOLPH C., STOETTER B., MOHR E., COX CH., VLADAR K., SEXTON R., CARSON R.E. HERSCOVITCH P. & CHASE T.N.:
The Functional Neuroanatomy of Tourette`s Syndrome: An FDG-PET Study. II: Relationships between Regional Cerebral Metabolism and Associated Behavioral and Cognitive Features of the Illness. *Neuropsychopharmacology* 13: 151 – 168, 1995.

BRUUN R.D., SHAPIRO A.K., SHAPIRO E., SWEET R., WAYNE H. & SOLOMON G.E.:
A follow-up of 78 patients with Gilles de la Tourette`s sydrome. *American Journal of Psychiatry* 133: 944 – 947, 1976.

BRUUN R.D.:
The Natural History of Tourette Syndrome. In *Tourette`s Syndrome & Tic Disorders*. Eds. COHEN D.J., BRUUN R.D., LECKMAN J.F., New York, *John Wiley* 2: 22 – 39, 1988

BRUUN R.D. & BUDMAN C.L.:
The Natural History of Tourette Syndrome. In *Advances in Neurology. Tourette Syndrome: Genetics, Neurobiology, Treatment*. Eds. CHASE T.N., FRIEDHOFF A.J., COHEN D.J., New York, *Raven Press* 1: 1 – 7, 1992.

BURD L., KERBESHIAN J., WIKENHEISER M. & FISHER W.:
A prevalence study of Gilles de la Tourette syndrome in North Dakota school-age children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 25: 552 – 553, 1986.

BURD L., KERBESHIAN J., WIKENHEISER M. & FISHER W.:
Prevalence of Gilles de la Tourette`s syndrome in North Dakota adults. *American Journal of Psychiatry* 143: 787 – 788, 1986.

BURD L., KERBESHIAN J.:
Educational Management of Children with Tourette Syndrome. In *Advances in Neurology. Tourette Syndrome: Genetics, Neurobiology, Treatment*. Eds. CHASE T.N., FRIEDHOFF A.J., COHEN D.J., New York, *Raven Press* 37: 311 – 319, 1992.

BUTLER IJ., KOSLOW S.H., SEIFER W.E. CAPRIOLO R.M. & SINER H.S.:
Biogenic amine metabolism in Tourette syndrome. *Annales of Neurology* 6: 37 –39, 1979.

CAINE E.D.:
Gilles de la Tourette`s syndrome: a review of clinical and research studies and consideration of future directions for investigation. *Archives of Neurology* 42: 393 – 397, 1985.

CAINE E.D., BRIDIE M.C., CHIVERTON P., BAMFORD K.A., REDIESS S. & SHIAO J.:
Tourette`s syndrome in Monroe County school children. *Neurology* 38: 472 – 475, 1988.

CAPRULO B.K., COHEN D.J. & ROTHMAN S.L.:
Computed tomographic brain scanning in children with developmental neuropsychiatric disorders. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry* 20: 338 – 357, 1981.

CARDONA F. & OREFICI G.:
Group A streptococcal infections and tic disorders in an Italian pediatric population. *Journal of Pediatric* 138: 71 – 75, 2001.

CATH D.C., VAN DE WETERING B.J.M., VAN WOERKOM T.C.A.M., HOOGDUIN C.A.I., ROOS R.A.C & ROOIJMANS H.G.M.:
Mental play in Gilles de la Tourette`s syndrome and obsessive-compulsive disorder. *British Journal of Psychiatry* 161: 542 – 545, 1992.

CHALLAS G. & BRAUER W.:
Tourette`s disease: relief of symptoms with Ra 625. *American Journal of Psychiatry* 120: 283 –284, 1963.

CHASE T.N., GEOFFREY V., GILLESPIE M. & BURROWS G.H.:
Structural and functional studies of Gilles de la Tourette syndrome. *Revue Neurologique (Paris)* 142: 851 – 855, 1986.

COFFEY B., FRAZIER J. & CHEN S.:
Comorbidity, Tourette Syndrome and Anxiety Disorders. In *Advances in Neurology. Tourette Syndrome: Genetics, Neurobiology, Treatment*. Eds. CHASE T.N., FRIEDHOFF A.J., COHEN D.J., New York, *Raven Press* 12: 95 – 15, 1992.

COHEN D.J., SHAYWITZ B.A. & YOUNG J.G.:
Central biogenic amine metabolism in children with the syndrome of chronic multiple tics of Gilles de la Tourette: norepinephrine, serotonine and dopamine. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 18: 320 – 341, 1979.

COHEN D.J., DETLOR J., YOUNG J.G. & SHAYWITZ B.A.:
Clonidine ameliorates Gilles de la Tourette syndrome. *Archives of General Psychiatry* 37: 1350 – 1357, 1980.

COHEN M.D., FRIEDHOFF A.J., LECKMAN J.F.& CHASE T.N:
Extending Basic Research to Clinical Care. In *Advances in Neurology. Tourette Syndrome: Genetics, Neurobiology, Treatment*. Eds. CHASE T.N., FRIEDHOFF A.J., COHEN D.J., New York, *Raven Press* 41: 341 – 362, 1992.

COHEN D.J. & LECKMAN J.F.:
Developmental psychoathology and neurobiology of Tourette`s syndrome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 33: 2 – 15, 1994.

COMINGS D.E., COMINGS B.G., DEVOR E.J. & CLONINGER C.G.:
Detection of major gene for Gilles de la Tourette syndrome. *American Journal of Human Genetics* 36: 586 – 600, 1984.

COMINGS D.E & COMINGS B.G:
A controlled study of Tourette syndrome I – VII. *American Journal of Human Genetics* 41: 701 – 866, 1987.

COMINGS D.E., COMINGS B.G. & KNELL E.:
Hypothesis: Homozygosity in Tourette-Syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 34: 423 – 421, 1989.

COMINGS D.E., HIMES J.A. & COMINGS B.G.:
An epidemiological study of Tourette`s syndrome in a single school district. *Neurology* 51: 463 – 469, 1990.

COMINGS D.E., MUHLEMAN D., DIBTZ B., DINO M., LE GRO R. & GADE R.:
Association between Tourette`s syndrome und homozygosity at the dopamine D_3 receptor gene. *Lancet* 341: 1226, 1993.

CORBETT J.A., MATTHEWS A.M, CONNELL P.H. & SHAPIRO D.A.:
Tics and Gilles de la Tourette`s syndrome: a follow-up study and critical review. *British Journal of Psychiatry* 115: 1229 – 1241, 1969.

CURTIS D., ROBERTSON M.M. & GURLING H.M.:
Autosomal Dominant Gene Transmission in a Large Kindred with Gilles de la Tourette Syndrome. *British Journal of Psychiatry* 160: 845 – 849, 1992.

DENCKLA M.B., HARRIS E.L., AYLWARD E.., SINGER H.S., REISS A.L., READER M.J., BRYAN R.N. & CHASE G.A.:
Executive function and volume of the basal ganglia in children with Tourette syndrome and attention deficit hyeractivity disorder. *Annales of Neurology* 30: 476, 1991.

DEVOR E.J.:
Complex segregation analysis of Gilles de la Tourette syndrome: further evidence for a major locus mode of transmission. *American Journal of Human Genetics* 36: 04 – 709, 1984.

DION Y., ANNABLE L., SANDOR P. & CHOUINARD G.:
Risperidone in the treatment of Tourette syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 22 (1): 31-39, 2002.

DILLING H., MOMBAUR W. & SCHMIDT M.H.:
Klinisch-diagnostische Leitlinien, Weltgesundheitsorganisation. Internationale Klassifikation von psychischen Störungen: ICD-10. *Hans Huber Verlag*. 1991.

EAPEN V., PAULS D.L. & ROBERTSON M.M.:
Evidence for autosomal dominant transmission in Tourette`s syndrome. *British Journal of Psychiatry* 162: 593 – 596, 1993.

EAPEN V., ROBERTSON M.M., ZEITLIN H. & KURLAN R.:
Gilles de la Tourette`s syndrome in special education schools: a United Kingdom study. *Journal of Neurology* 244: 378 – 382, 1997a.

EAPEN V., ROBERTSON M.M., ALSOBROOK J.P. Jr. & PAULS D.L.:
Obsessive compulsive symptoms in Gilles de la Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder: differences by diagnosis and family history. *American Journal of Medical Genetics* 74: 432 – 438, 1997b.

EIDELBERG D., MOELLER J.R., ANTONINI A. et al.:
The metabolic anatomy of Tourette`s syndrome. *Neurology* 48: 927 – 934, 1997.

EISENBERG L., ASCHER E. & KANNER L.:
A clinical study of Gilles de la Tourette`s disease (maladie des tics) in children. *American Journal of Psychiatry* 115: 715 – 723, 1959.

EL-ASSRA A.:
A case of Gilles de la Tourette`syndrome in Saudi Arabia. *British Journal of Psychiatry* 151: 397 – 398, 1987.

ELDRIDGE R., SWEET R., LAKE C.R., ZIEGLER M. & SHAPIRO A.K.:
Gilles de la Tourette`s syndrome: clinical, genetic, psychologic and biochemical aspects in 21 selected families. *Neurology* 27: 115- 124, 1977.

ERENBERG G., CRUSE R.P. & ROTHNER A.D.:
Tourette syndrome: an analysis of 200 pediatric and adolescent cases. *Cleveland Clinic Quarterly* 53: 127 – 131, 1986.

ERENBERG G., CRUSE R.P. & ROTHNER A.D.:
The natural history of Tourette syndrome: A follow-up study. *Annales of Neurology* 22: 383 – 385, 1987.

ESSER G. & SCHMIDT H.:
Epidemiologie und Verlauf kinderpsychiatrischer Störungen im Schulalter – Ergebnisse einer Längsschnittstudie. *Nervenheilkunde* 6: 27 – 35, 1987.

FAHN S.:
A case of post-traumatic tic syndrome. In *Advances in Neurology. Tourette Syndrome: Genetics, Neurobiology, Treatment*. Eds. CHASE T.N., FRIEDHOFF A.J., COHEN D.J., New York, *Raven Press* 35: 349 – 350, 1992.

FALLON T. & SCHWAB-STONE M.:
Methodology of Epidemiological Studies of Tic Disorders and Comorbid Psychopathology. In *Advances in Neurology. Tourette Syndrome: Genetics, Neurobiology, Treatment*. Eds. CHASE T.N., FRIEDHOFF A.J., COHEN D.J., New York, *Raven Press* 6: 43 – 53, 1992

FERNANDO S.J.M.:
Six cases of Gilles de la Tourette`s syndrome. *British Journal of Psychiatry* 128: 436 – 441, 1976.

FIELD J.R., CORBIN K.B., GOLDSTEIN N.P. & KLAAS D.W.:
Gilles de la Tourette`s syndrome. *Neurology* 16: 453 – 462, 1966.

FINEGOLD I.:
Allergy and Tourette`s syndrome. *Annales of Allergy* 55: 119 – 121, 1985.

FRANKEL M., CUMMINGS, J.L., ROBERTSON M.M., TRIMBLE M.R., HILL M.A. & BENSON D.F.:
Obsessions and compulsions in Gilles de la Tourette`s syndrome. *Neurology* 36: 378 – 382, 1986.

FRIEL P.B.:
Familial incidence of Gilles de la Tourette`s disease, with observations on aetiology and Treatment. *British Journal of Psychiatry* 122: 655 – 658, 1973.

GAFFNEY G.R., PERR P:J:, LUND B.C., BEVER-STILLE K.A., ARNDT S. & KUPERMAN S.:
Risperidone versus clonidine in the treatment of children and adolescents with Tourette`s Syndrome. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 41 (3): 330-336, 2002.

GELERNTER J., PAULS D.L., LECKMAN J.F., KIDD K.K. & KURLAN R.:
D_2- Dopamine Receptor Alleles Do Not Influence Severity of Tourette`s Syndrome. *Archives of Neurology* 51: 397 – 400, 1994.

GEORGE M.S., TRIMBLE M.R., RING H.A., SALLEE F.R. & ROBERTSON M.M.:
Obsessions in Obsessive-Compulsive Disorder With and Without Gilles de la Tourette`s Syndrome. *American Journal of Psychiatry* 50: 93 – 97, 1993.

GILLES DE LA TOURETTE G.:
Etude sur une affection nerveuse characterisée par l`incoordination motrice accompangnée d`echolalie et coprolalie. *Archives of Neurology* 9: 19 – 42, 1885.

GLAZE D.G., JANKOVIC J. & FROST J.D.:
Sleep in Gilles de la Tourette syndrome: disorder of arousal. *Neurology* 32: 586 – 592, 1982.

GOETZ C.G., TANNER C.M. & KLAWANS H.L.:
Fluphenazine and multifocal tic disorders. *Archives of Neurology* 41: 271 – 272, 1984.

GOETZ C.G., TANNER C.M., WILSON R.S., CARROL S., COMO P.G. & SHANNON K.M.:
Clonidine and Gilles de la Tourette`s syndrome: Double-blind study using objective rating methods. *Annals of Neurology* 21: 307 – 310, 1987.

GOLDEN G.S.:
The effect of entral nervous system stimulants on Tourette syndrome. *Annals of Neurology* 2: 69 – 70, 1977.

GOLDEN G.S.:
Tics and Tourette`s: a continuum of symptoms. *Annals of Neurology* 4: 145 – 146,

GOLDEN G.S.:
Psychologic and neuropsychologic aspects of Tourette`s syndrome. *Neurologic Clinics* 21: 91 – 102, 1984.

GOODMAN W.K., RASMUSSEN S.A., PRICE L.H., MAZURE C., HENINGER G.R. & CHAARNEY D.S.:
Yale Brown Obsessive Compulsive Scale. First Edition, revised. New Haven, CT: Connecticut Mental Health Center. 1989.

GREEN R.C. & PITMANN R.K.:
Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. In *Obsessive-Compulsive Disorders: Theory and Management*. Eds. JENIKE M.A., BAER L. & MINICHIELLO W.O., *Littelton MA: PSGP Publishing Co.,* 1986.

GRICE D.E., LECKMAN J.F., PAULS D.L., KURLAN R., KIDD K.K., PAKSTIS A.J., CHANG F.M., BUXBAUM J.D., COHEN D.J. & GELERNTER J.:
Linkage disequilibrium between an allele at the dopamine D4 receptor locus and Tourette syndrome, by the transmission-disequilibrium test. *American Journal of Human Genetics*. 59(3): 644 - 652, 1996.

HALLETT J.J. & KIESSLING L.S.:
Neuroimmunology of tics and other childhood hyperkinesias. (Review). *Neurologic Clinics* 15: 333 – 344, 1997.

HALLET M.:
Neurophysiology of tics. In *Advances in Neurology: Tourette Syndrome*. Eds. COHEN D.J., JANKOVIC J. & GOETZ C.G., Philadelphia: *Lippincott Williams & Wilkins* 85: 179 – 196, 2001.

HAMILTON C.S., GARVEY M.A. & SWEDO S.E.:
Therapeutic implications of immnology for tics and obsessive-compulsive disorder. In *Advances in Neurology: Tourette Syndrome*. Eds. COHEN D.J., JANKOVIC J. & GOETZ C.G., Philadelphia: *Lippincott Williams & Wilkins* 85.:311 – 318, 2001.

HASSTEDT S.J., LEPPERT M., FILLOUX F., VAN DE WTERING B.J.M. & MAHON W.:
Intermediate Inheritance of Tourette Syndrome, Assuming Assortative Mating. *American Journal of Human Genetics* 57: 682 – 689, 1995.

HEBEBRAND J. NÖTHEN M.M., LEHMKUHL G., POUSTKA F., SCHMIDT M. & PROPPING P.:
Tourette`s syndrome and homozygosity for the dopamine D_3-receptor gene. *The Lancet* 341: 1483, 1993.

HEBEBRAND J., NÖTHEN M.M., KLUG B., WETTKE-SCHÄFER R., CAMPS A., LISCH S., HEMMER S., VON GONTARD A. POUSTKA F. & LEHMKUHL G.:
No association between length of the $(CAG)_n$-repeat of the Hungtington`s disease gene and Tourette`s syndrome. *Biological Psychiatry* 37: 209 – 211, 1995.

HEBEBRAND J., KLUG B., FIMMERS R., SEUCHTER S.A., WETTKE-SCHÄFER R., DEGET F., HEBEBRAND K., VON GONTARD A., LEHMKUHL G., POUSTKA F., SCHMIDT M., BAUR M.P. & REMSCHMIDT H.:
Rates of tic disorders and obsessive compulsive symptomatology in families of children and adolescents with Gilles de la Tourette Syndrome. *Journal of Psychiatric Research* 31: 519 - 530, 1997.

HEBEBRAND J., NÖTHEN M.M., ZIEGLER A., KLUG B., NEIDT H., EGGERMANN K., LEHMKUHL G., POUSTKA F., SCHMIDT M.H., PROPPING P., REMSCHMIDT H.:
Nonreplication of linkage disequilibrium between the dopamine D4 receptor locus and Tourette syndrome. *American Journal of Human Genetics* 61: 238 – 239, 1997.

HERDER J.G.:
Ideen zur Philosophie der Geschichte der Menschheit. Johann Gottfried Herder Werke, *Deutscher Klassiker Verlag*, Bd. 6: 270 – 279, 1989.

HEUTINK P., VAN DE WETERING B.J.M., BREEDVELD G.J. & OOSTRA B.A.:
Genetic Study on Tourette Syndrom in The Netherland. In *Advances in Neurology. Tourette Syndrome: Genetics, Neurobiology, Treatment*. Eds. CHASE T.N., FRIEDHOFF A.J., COHEN D.J., New York, *Raven Press* 20: 167 – 173, 1992.

HOLZER J.C., GOODMANN W.K., MC DOUGLE C.J., BAER L., BOYARSKY B.K., LECKMAN J.F & PRICE L.H.:
Obsessive-compulsive Disorder with and without a Chronic Tic disorder: A comparison of symptoms in 70 patients. *British Journal of Psychiatry* 164: 469 – 473, 1994.

HYDE T.M., AARONSON B.A., RANDOLPH C., RECKLER K.C. & WEINBERGER D.R.:
Relationship of birth weight to the phenotypic expression of Gilles de la Tourette`s syndrome in monozygotic twins. *Neurology* 42. 652 – 658, 1992.

JANKOVIC J. & STONE L.:
Dystonic tics in patients with Tourette`s syndrome. *Movement Disorder* 6: 248 – 252, 1991.

JANKOVIC J.:
Diagnosis and Classification of Tics and Tourette Syndrome. In *Advances in Neurology. Tourette Syndrome: Genetics, Neurobiology, Treatment*. Eds. CHASE T.N., FRIEDHOFF A.J., COHEN D.J., New York, *Raven Press* 2: 7 – 15, 1992.

JANKOVIC J.:
Tourette syndrome. Phenomenology and classification of tics. (Review). *Neurologic Clinics* 15: 267 – 275, 1997.

JANKOVIC J.:
Tourette`s syndrome. *The New England Journal of Medicine* 345: 1184 – 1192, 2001.

JENKINS R.L. & ASHBY H.B.:
Gilles de la Tourette syndrome in identical twins. *Archives of Neurology* 40: 249 – 251, 1983.

KADESJO B. & GILLBERG C.:
Tourette`s disorder: epidemiology and comorbidity in primary school children. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 39 (5): 548-555, 2000.

KERBESHIAN J. & BURD L.:
Epidemiology and Comorbidity: The North Dakota Prevalence Studies of Tourette Syndrome and other Developmental Disorders. In *Advances in Neurology. Tourette Syndrome: Genetics, Neurobiology, Treatment*. Eds. CHASE T.N., FRIEDHOFF A.J., COHEN D.J., New York, *Raven Press* 2: 67 – 75, 1992.

KIDD K.K., PRUSOFF B.A. & COHEN D.J.:
Familial pattern of Gilles de la Tourette syndrome. *Archives of General Psychiatry* 37: 1336 – 1347, 1980.

KIDD K.K. & PAULS D.L.:
Genetic hypotheses from Tourette syndrome. In *Advances in Neurology: Gilles de la Tourette syndrome*. Eds. FRIEDHOFF A.J. & CHASE T.N, New York, *Raven Press:* 243 – 249, 1982.

KLAWANS H.L., FALK D.K., NAUSIEDA P.A. & WEINER W.J.:
Gilles de la Tourette syndrome after long-term chlorpromazine therapie. *Neurology* 28: 1064 – 1066, 1978.

KOESTER G.:
Über die Maladie des Tics impulsifs (mimische Krampfneurose). *Deutsche Zeitschrift Für Nervenheilkunde* 1: 147 – 159, 1899.

KONDO K. & NAMURA Y.:
Tourette syndrome in Japan: etiologic considerations based on associates factors and familial clustering. In *Advances in Neurology: Gilles de la Tourette syndrome*. Eds. FRIEDHOFF A.J. & CHASE T.N, New York, *Raven Press* 35*:* 103 – 110, 1982.

KRUMHOLZ A., SINGER H.S., NIEDERMEYER E., BURNITE R. & HARRIS K.:
Electrophysiological studies in Tourette`s syndrome. *Annals of Neurology* 14: 638 – 641, 1983.

KURLAN R., BEHR J. MEDVED L., SHOULSON I., PAULS D.L., KIDD J.R. & KIDD K.K.:
Familial Tourette´s syndrome: Report of a large pedigree and potential for linkage analysis. *Neurology* 36: 772 – 776, 1986.

KURLAN R., EAPEN V., STERN J. MC DERMOTT M.P. & ROBERTSON M.M.:
Bilineal transmission in Tourette`s syndrome families. *Neurology* 44: 2336 – 2342, 1994.

KURLAN R.:
Tourette`s syndrome and "PANDAS": will the relation bear out? Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection. *Neurology* 50: 1530 – 1534, 1998.

LAMBROSO P.J., MACK F. & SCAHILL L.:
Exacerbation of Tourette`s syndrome associated with thermal stress: a family study. *Neurology* 41: 431 –438, 1984.

LANG A.E.:
Clinical Phenomenology of Tic Disorders: Selected Aspects. In *Advances in Neurology. Tourette Syndrome: Genetics, Neurobiology, Treatment*. Eds. CHASE T.N., FRIEDHOFF A.J., COHEN D.J., New York, *Raven Press* 4: 25 – 33, 1992.

LECKMAN J.F. & COHEN D.J.:
Recent advances in Gilles de la Tourette syndrom: implications for clinical practice and future research. *Psychiatric Developments* 3: 302 – 316, 1983.

LECKMAN J.F., PRICE R.A., WALKUP J.T., ORT S., PAULS D.J. & COHEN D.J.:
Nongenetic factors in Gilles de la Tourette`s syndrome (letter). *Archives of General Psychiatry* 44: 100, 1987.

LECKMAN J.F. & COHEN D.J.:
Descriptive and Diagnostic Classification of Tic Disorders. In *Tourette`s Syndrome & Tic Disorders*. Eds.: COHEN D.J., BRUUN R.D. & LECKMAN J.F., New York: *John Wiley* 1: 3 – 21, 1988.

LECKMAN J.F., RIDDLE M.A. & COHEN D.J.:
Pathobiology of Tourette`s syndrome. In *Tourette`s Syndrome & Tic Disorders*. Eds.: COHEN D.J., BRUUN R.D. & LECKMAN J.F., New York: *John Wiley* 1: 102 – 116, 1988.

LECKMAN J.F., DOLNANSKY E.S., HARDIN M.T., CLUBB M. WALKUP J.T., STEVENSON J. & PAULS D.L.:
Pernatal factors in the expression of Tourette`s syndrome: an exploratory study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 29: 220 – 226,1990.

LECKMAN J.F., PAULS D.L., PETERSON B.S., RIDDLE M.A., ANDERSON G.M. & COHEN D.J.:
Pathogenesis of Tourette Syndrome: Clues from the Clinical Phenotype and Natural History. In *Advances in Neurology. Tourette Syndrome: Genetics, Neurobiology, Treatment*. Eds. CHASE T.N., FRIEDHOFF A.J., COHEN D.J., New York, *Raven Press* 3: 15 – 25, 1992.

LECKMAN J.F. & PETERSON B.S.:
The Pathogenesis of Tourette`s Syndrome: Epigenetic Factors Active in Early CNS Development. *Biologic Psychiatry* 34: 425 – 427, 1993.

LECKMAN J.F., COHEN D.J., GOETZ C.G. & JANKOVIC J.:
Tourette syndrome: pieces of the puzzle. In *Advances in Neurology: Tourette syndrome*. Eds. COHEN D.J., JANKOVIC J., GOETZ C.G., Philadelphia: *Lippincott Williams & Wilkins*: 369 – 390, 2001.

LEES A.J., ROBERTSON M., TRIMBLE M.R. & MURRAY N.M.F.:
A clinical study of Gilles de la Tourette syndrome in the United Kingdom. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 47: 1 – 8, 1984.

LEONARD H.L., LENANE M.C., SWEDO S.E., RETTEW D.C., GERSHON E.S. & RAPAPORT J.L.:
Tics and Tourette`s disorder: a 2- to 7-year follow-up of 54 obsessive-compulsive children. *American Journal of Psychiatry* 149: 1244 – 1251, 1992.

LOWE T.L., CHOHEN D.J., DETLOR J., KREMENITZER M.W. & SHAYWITZ B.A.:
Stimulant medications precipitate Tourette`s syndrome. *Journal of the American Medical Association* 247: 1168 – 1169, 1982.

MAHLER M.S.:
Tics and impulsions in children: a study of motility. *Psychoanalytic Quarterly* 13: 430 – 444, 1944.

MALISON R.T., MC DOUGLE C.J., VAN DYCK C.H., SCAHILL L., BALDWIN R.M., SEIBYL J.P., PRICE L.H., LECKMAN J.F. & INNIS R.B.:
(123 I) ß-CIT SPECT Imaging of Striatal Dopamine Transporter Binding in Tourette`s Disorder. *American Journal of Psychiatry* 152: 1359 – 1361, 1995.

MANDELL M.:
Allergy and Tourette´s syndrome. *Annals of Allergy* 56: 507 – 508, 1986.

MASON A., BANERJEE S., EAPEN V., ZEITLIN H. & ROBERTSON MM.:
The prevalence of Tourette syndrome in a mainstream school population. *Developmental Medicine of Child Neurology* 40: 292 – 296, 1998.

MC MAHON W.M., LEPPERT M., FILLOUX F., VAN DE WETERING B.J.M. & HASSTED S.:
Tourette Symptoms in 161 Related Family Members. In *Advances in Neurology. Tourette Syndrome: Genetics, Neurobiology, Treatment*. Eds. CHASE T.N., FRIEDHOFF A.J., COHEN D.J., New York, *Raven Press* 19: 159 – 166, 1992.

MENDEL G.:
Versuche über Pflanzenhybriden. *Verhandlungen des Naturforschenden Vereins,* Brünn, Bd. IV: 3, 1866.

MENDELSON W.B., CAINE E.D., GOYER P., EBERT M. & GILLIN J.C.:
Sleep in Gilles de la Tourette syndrome. *Biological Psychiatry* 15: 339 – 399, 1980.

MESULAM M.M.:
Cocaine and Tourette`s syndrome. *New England Journal of Medicine* 315: 398, 1986.

MINDERAA R.B., VAN GEMERT T.M. & VAN DE WETERING B.J.M.:
Onverwachte presentatiewijzen van het syndrom von Gilles de la Tourette. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 30: 246 – 254, 1988.

MOLDOFSKY H., TULLIS C. & LAMON R.:
Multiple tic syndrome (Gilles de la Tourette`s syndrome). *Journal of Nervous and Mental Disease* 15: 282 – 292, 1974.

MOLDOFSKY H. & SANDOR P.:
Pimozide in the treatment of Tourette`s syndrome. In *Tourette`s Syndrome and Tic Disorders: Clinical Understanding and Treatment*. Eds. COHEN D.J., BRUUN R.D., LECKMAN J.F., New York: *John Wiley,* 281 – 291, 1988.

MONDRUP K., DUPONT E. & BRAENDGAARD H.:
Progabide in the treatment of hyperkinetic extrapyramidal movement disorders. *Acta Neurologica Scandinavica* 72: 341 – 343, 1985.

MORIARTY J., COSTA D.C., SCHMITZ B., TRIMBLE M.R., ELL P.J. & ROBERTSON M.M.:
Brain Perfusion Abnormalities in Gilles de la Tourette`s Syndrome. *British Journal of Psychiatry* 167: 249 – 254, 1995.

MÜLLER N., RIEDEL M., STRAUBE A., GUNTHER W. & WILSKE B.:
Increased anti-strptococcal antibodies in patients with Tourette`syndrome. *Psychiatric Research* 94: 43 – 49, 2000.

MURPHY T.K., GOODMAN W.K., FUDGE M.W., WILLIAMS R.C. Jr., AYOUB E.M., DALAL M. et al.:
B Lymphocyte antigen D8/17: a peripheral marker for childhood-onset obsessive-compulsive disorder and Tourette`s syndrome? *American Journal of Psychiatry* 154: 402 – 407, 1997.

NEE L.E., CAINE E.D., POLINSKY R.J., ELDRIDGE R. & EBERT H.M.:
Gilles de la Tourette syndrome: clinical and family study of 50 cases. *Annals of Neurology* 7: 41 – 49, 1980.

NÖTHEN M.M., HEBEBRAND J., KNAPP M., HEBEBRAND K., CAMPS A., VON GONTARD A., WETTKE-SCHÄFER R., LISCH S., CICHON S., POUSTKA F., SCHMIDT M., LEHMKUHL G., REMSCHMIDT H. & PROPPING H.:
Association analysis of the dopamine D_w-receptor gene in Tourette`s syndrome using the haplotye relative risk method. *American Journal of Medical Genetics* 54: 249 – 252, 1994a.

NÖTHEN M.M., CICHON S., HEMMER S., HEBEBRAND J., REMSCHMIDT H., LEHMKUHL G., POUSTKA F., SCHMIDT M., CATALANO M., FIMMERS R., KÖRNER J., RIETSCHEL M. & PROPPING P.:
Human dopamine D_4-receptor gene: frequent occurrence of a null allele and observation of homozygosity. *Human Molecular Genetics* 3: 2207 – 2212, 1994b.

NOMURA Y. & SEGAWA M.:
Tourette syndrome in the chinese: a follow-up of 15 cases. In *Advances in Neurology: Gilles de la Tourette Syndrome*. Eds. FRIEDHOFF A.J. & CHASE T.N.,New York: *Raven Press* 35: 125 – 130, 1982.

NORTHAM R.S. & SINGER H.S.:
Postencephalitic acquired Tourette-like syndrome in a child. *Neurology* 41: 592 – 593, 1991.

OBESO J.A., ROTHWELL J.C. & MARSEN C.D.:
The neurophysiology of Tourette syndrome. In *Advances in Neurology: Gilles de la Tourette Syndrome*. Eds. FRIEDHOFF A.J. & CHASE T.N., New York: *Raven Press* 35; 144 – 147m 1982.

ORVASCHEL H. THOMPSON W.D., BELANGER A., PRUSOFF B.A. & KIDD K.K.:
Comparison of the family history method to direct interview: factors affecting the diagnosis of depression. *Journal of Affective Disorders* 4: 49 – 59, 1982.

PAULS D.L., COHEN D.J., HEIMBUCH R, DETLOR J. & KIDD K.K.:
Familial pattern and transmission of Gilles de la Tourette syndrome and multiple tics. *Archives of General Psychiatry* 38: 1091 – 1093, 1981.

PAULS D.L., KRUGER S.D., LECKMAN J.F., COHEN D.J. & KIDD K.K.:
The risk of Tourette syndrome (TS) and chronic multiple tics (CMT) among relatives of TS patients: obtained by direct interview. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 23: 134 – 137, 1984.

PAULS D.L. & LECKMAN J.F.:
The inheritance of Gilles de la Tourette`s syndrome and associated behaviors: evidence For autosomal dominant transmission. *New England Journal of Medicine* 315: 993 – 997, 1986.

PAULS D.L., TOWBIN K.E., LECKMAN J.F., ZAHNER G.E.P. & COHEN D.J.:
Gilles de la Tourette`s syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry* 43: 1180 – 1182, 1986b.

PAULS D.L. & HURST C.:
Child or Adult Schedule for Tourette and other Behavioral Disorders (STOBS). Child Study Center, Yale University School of Medicine, *New Haven, CT,* 1987.

PAULS D.L., PAKSTIS A.J., KURLAN R., KIDD K.K., LECKMAN J.F., COHEN J.F., KIDD J.R., COMO P. & SPARKES R.:
Segregations and linkage analyses of Tourette`s syndrome and related disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 29: 195 – 203, 1990.

PAULS D.L., RAYMOND C.L., STEVENSON J.M. & LECKMAN J.F.:
A family study of Gilles de la Tourette Syndrome. *American Journal of Human Genetics* 48: 154 – 163, 1991.

PAULS D.L., ALSOBROOK J.P., GOODMAN W., RASMUSSEN S. & LECKMAN J.F.:
A family study of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry* 152: 76 – 84, 1995.

PERLMUTTER S.J., LEITMAN S.F., GARVEY M.A., et al.:
Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 354: 1153 – 1158, 1999.

PETERSON B., LECKMAN J.F. & SCAHILL L.:
Hypothesis: steroid hormones and CNS sexual dimorphismus modulate symptom expression in Tourette`s syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 17: 553 – 563, 1992.

PETERSON B., RIDDLE M.A., COHEN D.J., KATZ L.D., SMITH J.C., HARDIN M.T. & LECKMAN J.F.:
Reduced basal ganglia volumes in Tourette`s syndrome using three-dimensional reconstruction techniques from magnetic resonance imgages. *Neurology* 43: 941 – 949, 1993.

PETERSEN B.S.:
Neuroimaging studies of Tourette syndrome: a decade of progress. In *Advances in Neurology: Tourette Syndrome*. Eds. COHEN D.J., JANKOVIC J. & GOETZ C.G., Philadelphia: *Lippincott Williams & Wilkins* 85. 179 – 196, 2001.

PITMAN R.K., GREEN R.C. & JENIKE M.A.:
Clinical comparison of Tourettes`s disorder and obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry* 144: 1166 – 1171, 1987.

POLLACK M.A., COHEN N.L. & FRIEDHOFF A.J.:
Gilles de la Tourette syndrome: familial occurrence and precipitiation by methylphenidate therapy. *Archives of Neurology* 34: 630 – 632, 1977.

PRICE R.A., KIDD K.K. & COHEN D.J.:
A twin study of Tourette syndrome. *Archives of General Psychiatry* 42: 815 – 820, 1985.

PRICE R.A., LECKMANN J.F., PAULS D.L., COHEN D.J. & KIDD K.K.:
Tics and central nervous system stimulants in twins and non-twins with Tourette syndrome. *Neurology* 36: 232, 1986.

PRICE R.A., PAULS D.L., KRUGER S.D. & CAINE E.D.:
Family data support a dominant major gene for Tourette syndrome. *Psychiatric Research* 24: 251 – 261, 1988.

PUIG-ANTICH J., ORVASCHEL H., TABRIZI M.A. & CHAMBERS W.:
The schedule for affective disorders and schizophrenia for schoolage children – epidemiologic version (Kiddie-SADS-E), 3d. ed. New York State Psychiatric Institute and Yale University School of Medicine, New York and New Haven, CT. 1980.

PULST S.M., WALSHE T.M. & ROMERO J.A.:
Carbon monoxide poisoning with features of Gilles de la Tourette syndrome. *Archives of Neurology* 40: 443 – 444, 1983.

RAPP D.J.:
Allergy and Tourette`s syndrome. *Annals of Allergy* 56: 507, 1986.

REGEUR L., PAKKENBERG B., FOG R. & PAKKENBERG H.:
Clinical features and long-term treatment with pimozide in 65 patients with Gilles de la Tourette`s syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 49: 791 – 795, 1986.

REMSCHMIDT H. & REMSCHMDT U.:
Symptomatologie, Verlauf und Prognose von Ticerkrankungen im Kindes- und Jugendalter. *Klinische Pädiatrie* 186: 185 – 199, 1974.

REMSCHMIDT H. & SCHMIDT M.:
Multiaxiales Klassifikationsschema für psychiatrische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter nach Rutter, Shaffer und Sturge. Bern, Stuttgart, Toronto: Hans Huber Verlag, 1986

REMSCHMIDT H. & HEBEBRAND J.:
Zur Genetik des Tourette-Syndroms. *Nervenheilkunde* 12: 67 – 74, 1993.

REMSCHMIDT H. & HEBEBRAND J.:
Das Tourette-Syndrom: Eine zu selten diagnostizierte Tic-Störung. *Deutsches Ärzteblatt* 24: 1805 – 1810, 1993.

RIDDLE M.A., RASMUSSON A.M., WOODS S.W. & HOFFER P.B.:
SPECT Imaging of Cerebral Blood Flow in Tourette Syndrome. In *Advances in Neurology. Tourette Syndrome: Genetics, Neurobiology, Treatment*. Eds. CHASE T.N., FRIEDHOFF A.J., COHEN D.J., New York, *Raven Press* 25: 207 – 213, 1992.

RILKE M.R.:
Die Aufzeichnungen des Malte Laurids Brigge. S 58. Frankfurt am Main: *Insel Verlag*, 1910.

ROBERTSON M.M., TRIMBLE M.R. & LEES A.J.:
The psychopathology of the Gilles de la Tourette syndrome: a phenomenological analysis. *British Journal of Psychiatry* 152: 383 – 390, 1988.

ROBERTSON M.M.:
The Gilles de la Tourette Syndrome: the Current Status. *British Journal of Psychiatry* 154: 147 – 169, 1989.

ROBERTSON M.M. & GOURDIE A.:
Familial Tourette´s Syndrome in a Large British Pedigree: Associates Psychopathology, Severity and Potential for Linkage Analysis. *British Journal of Psychiatry* 156: 515 – 521, 1990.

ROBERTSON M.M.:
Gilles de la Tourette syndrome – an update. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 35: 597 – 11, 1994.

ROBERTSON M.M., BANERJEE S., HILEY P.J. & TANNOCK C.:
Personality disorder and psychopathology in Tourette`s syndrome: a controlled study. *British Journal of Psychiatry* 171: 283 – 286, 1997.

ROBERTSON M.M.:
Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *Brain* 123: 425 – 462, 2000.

ROBINS L.N., HELZER J.E., CROUGHMAN J. & RATCLIFF K.S.:
National Institute of Mental Health diagnostic interview schedule. *Archives of General Psychiatry* 38: 381 – 389, 1981.

ROTHENBERGER A.:
Bewegungsbezogene Veränderungen der elektrischen Hirnaktivität bei Kindern mit multiplen Tics und Gilles de la Tourette Syndrom. Habilitationsschrift, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, 1984b.

ROTHENBERGER A.:
Wenn Kinder Tics entwickeln. *Gustav Fischer Verlag,* 1992.

SACKS O.:
Der Mann, der seine Frau mit einem Hut verwechselte. S 130 – 143. Reinbeck bei Hamburg: *Rowohlt*, 1985.

SALMI K.:
Gilles de la Tourette`s syndrome: the report of a case and its treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 36: 156 – 162, 1961.

SANDERS D.G.:
Familial occurrence of Gilles de la Tourette syndrome. Report of the syndrome occurring in a father and son. *Archives of General Psychiatry* 28: 326 – 328, 1973.

SANDYK R.:
The Effect of Naloxone in Tourette`s Syndrome. *Annals of Neurology* 18: 367 – 368, 1985.

SEIGNOT M.J.N.:
Un cas de maladie des tics de Gilles de la Tourette guéri par le R-1625. *Annales Medico-Psychologiques (Paris)* 119: 578 – 579, 1961.

SHAPIRO A.K., SHAPIRO E.S. & WAYNE H.:
Birth, Development and Family Histories and Demographic Informations in Tourette`s Syndrome. *Journal of Nerval Mental Diseases* 155: 335 – 344, 1972.

SHAPIRO A.K., SHAPIRO E.S., BRUUN R.D. & SWEET R.D.:
Gilles de la Tourette syndrome. New York: *Raven Press,*1978.

SHAPIRO A.K. & SHAPIRO E.S.:
Tics, Tourette syndrome and other movement disorders: a pediatrician`s guide. New York: *Tourette Syndrome Association*, 1980.

SHAPIRO A.K. & SHAPIRO E.S.:
Evaluation of the reported association of obsessive-compulsive symptoms or disorder with Tourette`s disorder. *Comprehensive Psychiatry* 33: 152 – 165, 1992.

SINGER H.S. & ROSENBERG L.A.:
Development of behavioral and emotional problems in Tourette syndrome. *Pediatric Neurology* 5: 41 – 44, 1989.

SINGER H.S. & WALKUP J.T.:
Tourette syndrome and other tic disorders. Diagnosis, pathophysiology and treatment. *Medicine* 70: 15 – 32, 1991.

SINGER H.S., WONG D.F., BROWN J.E., BRANDT J., KRAFFT L. SHYA E., DANNALS R.F. & WAGNER H.N.:
Positron Emission Tomograhy Evaluation of Dopamine D_2-Receptors in Adult with Tourette Syndrome. In *Advances in Neurology. Tourette Syndrome: Genetics, Neurobiology, Treatment*. Eds. CHASE T.N., FRIEDHOFF A.J., COHEN D.J., New York, *Raven Press* 28: 233 – 241, 1992.

SINGER H.S., REISS H.L., BROWN J.E., AYLWARD E.H., SHIH B., CHEE E., HARRIS E.L., READER M.J., CHASE G.A., BRYAN R.N. & DENCKLA M.B.:
Volumetric MRI changes in basal ganglia of children with Tourette`s syndrome. *Neurology* 43: 950 – 956, 1993.

SINGER H.S., GIULIANO J.D., HANSEN B.H. et al.:
Antibodies against human putamen in children with Tourette syndrome. *Neurology* 50: 1618 – 1624, 1998.

SINGER H.S.:
Current issues in Tourette syndrome. *Movement Disorders* 15: 1051 – 1063, 2000.

SNOWDON J.:
A comparison of written and postbox forms of the Leyton Obsessional Inventory. *Psychological Medicine* 10: 165 – 170, 1980.

STAHL S.M. & BERGER P.A.:
Physostigmine in Tourette syndrome: evidence for cholinergic underactivity. *American Journal of Psychiatry* 138: 240 – 242, 1981.

STALEY D., WAND R. & SHADY G.:
Tourette disorder: a cross-cultural review. *Comprehensive Psychiatry* 38: 6- 15, 1997.

STEFL M.E.:
Mental health needs associated with Tourette syndrome. *American Journal of Public Health* 74: 1310 – 1313, 1984.

STERN E., SILBERZWEIG D.A., CHEE K.-Y. et al.:
A Functional neuroanatomy of tics in Tourette syndrome. *Archives of Psychiatry* 57: 741 – 748, 2000.

STOETTER B., BRAUN A.R., RANDOLPH C., GERNERT J., CARSON R.E., HERSCOVITCH P. & CHASE T.N.:
Functional Neuroanatomy of Tourette Syndrome: Limbic-motor interactions studied with FDG PET. In *Advances in Neurology. Tourette Syndrome: Genetics, Neurobiology, Treatment*. Eds. CHASE T.N., FRIEDHOFF A.J., COHEN D.J., New York, *Raven Press* 28: 213 – 227, 1992.

SVERD J., CURLEY A.D., JANDORF L. & VOLKERZ L.:
Behavior disorder and attention deficits in boys with Tourette syndrome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 27: 413 – 417, 1988.

SWERDLOW N.R.& YOUNG A.B.:
Neuropathology in Tourette syndrome: an update. In *Advances in Neurology: Tourette Syndrome*. Eds. COHEN D.J., JANKOVIC J. & GOETZ C.G., Philadelphia: *Lippincott Williams & Wilkins* 85. 151 – 161, 2001.

TOURETTE SYNDROME CLASSIFICATION STUDY GROUP:
Definitions and Classification of Tic Disorders. *Archives of Neurology* 50: 1013 – 1016, 1993.

TOURETTE SYNDROME ASSOCIATION INTERNATIONAL CONSORTIUM FOR GENETICS:
A complete genome screen in sib-pairs affected with the Gilles de la Tourette syndrome. *American Journal of Genetics* 65: 1428 – 1436, 1999.

TURJANSKIS N., SAVLE G.V., PLAYFORD E.D. & LEES A.:
PET studies of the pre- and postsynaptic dopaminergic system in Tourette`syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 57: 688 – 692, 1994.

TURLEY J.M:
Tourette.like disorder after Herpes-Encephalitis. *American Journal of Psychiatry* 145: 1604 – 1605, 1988.

TURPIN G.:
The behavioral management of tic disorders: a critical review. *Advances in Behavior Research Therapy* 5: 203 – 245, 1983.

VAN DE WETERING BJ.M., MARTENS C.M.C., FORTGENS C., SLAETS J.P.J. & VAN WOERKOM T.C.A.M.:
Late components of the auditory evoked potentials in Gilles de la Tourette syndrome. *Clinics in Neurology and Neurosurgery* 87: 181 – 186, 1985.

VAN DE WETERING V.J.M., COHEN A.P. & MINDERAA R.B.:
Het Syndroom von Gilles de la Tourette: Klinische Bevindingen. *Nederlands Tijdschrifte voor Geneeskunde* 132: 21 – 25, 1993.

VAN DE WETERING B.J.M. & HEUTINK P.:
The genetic of the Gilles de la Tourette Syndrome: A review. *Journal of Labour Clinical Medicine* 121: 638 –645.

VIEREGGE P.:
Gilles de la Tourette`s syndrome in monozygotic twins. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 50: 1554 – 1556, 1987.

WALKUP J.T., LABUDA M.C. SINGER H.S., BROWN J., RIDDLE M.A. & HURKO O.:
Family Study and Segregation Analysis of Tourette Syndrome: Evidence for a Mixed Model of Inheritance. *American Journal of Human Genetics* 59: 684 – 693, 1996.

WASERMAN J., LAL S. & GAUTHIER S.:
Gilles de la Tourette`s syndrome in monozygotic twins. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 46: 75 – 77, 1983.

WASSMAN E.R., ELDRIDGE R., ABUZZAHAB S. & NEE L.:
Gilles de la Tourette syndrome: clinical and genetic studies in a midwestern city. *Neurology* 28: 304 – 307, 1978.

WEISSMAN M.M., BLAND R.C., CANINO G.J., GREENWALD S., HWU H.G., LEE C.K., NEWMAN S.C., OAKLEY-BROWNE M.A., RUBIO-STIPEC M. & WICKRAMARATNE P.J.:
The cross national epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 55 (3, suppl.): 5 – 10, 1994.

WOLF S.S., JONES D.W., KNABLE M.B. & GOREY J.G.:
Tourette`s Syndrome: Prediction of Phenotypic variation in Monozygotic Twins by Caudate Nucleus D_2- Receptor-Binding. *Science* 273: 1225 – 1227, 1996.

YATES A.J.:
The application of learning theory to the treatment of tics. *Journal of Abnormal Psychology* 56: 175 – 182, 1985.

10. Anhang

Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren:

Prof. Dr. G. Assmann, Prof. Dr. F. K. Beller, Dr. med. D. Berges, PD. Dr. Bröcker, Prof. Dr. G. Brune, Prof. Dr. E. Buddecke, Prof. Dr. H. Bünte, Prof. Dr. D. Eichner, Prof. Dr. Feldmann, Prof. Dr. W. Flitsch, Prof. Dr. E. Grundmann, Prof. Dr. D. Habeck, Prof. Dr. E. Harms, Prof. Dr. N. van Husen, Prof. Dr. I. Jochmus, Prof. Dr. F.H. Kemper, Dr. med. P. A. Kluge, Prof. Dr. H. J. Küchle, Prof. Dr. med. H. Losse, Prof. Dr. W.M. Pfeiffer, Dr. med. E. Risse, Prof. Dr. W. Ritzerfeld, Prof. Dr. med. H. Rodeck, Prof. Dr. med. W. Schmandt, Prof. Dr. med. E. Schnepper, Prof. Dr. R. Tölle, Prof. Dr. F. Wingert, Dr. med. R. Zimmermann.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. H. Remschmidt für die Bereitstellung des Themas.

Besonders möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Hebebrand für seine freundliche und stets hilfsbereite Betreuung meiner Arbeit bedanken.