

Aus der Klinik für Neurologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. T. Münte

Nachweis und Bedeutung von Tetrahydroisochinolinen
im Urin von Patienten mit Tic-Störung

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

-Aus der Medizinischen Fakultät-

vorgelegt von
Caroline Korte
aus Neuilly sur Seine

Lübeck 2010

1. Berichterstatter / Berichterstatterin:

Prof. Dr. med. Andreas Moser

2. Berichterstatter / Berichterstatterin:

Prof. Dr. med. Boris Perras

Tag der mündlichen Prüfung:

18.02.2011

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den

18.02.2011

1. Inhaltsverzeichnis

<u>I. Einleitung</u>	5
I.1. Tic-Störungen	5
I.1.1 Vorübergehende Tic-Störungen	5
I.1.2. Chronische Tic-Störungen	6
I.2. Kennzeichen von Tics	7
I.2.1. Sensorische Phänomene.....	10
I.3. Geschichtliche Kurzübersicht	10
I.4. Epidemiologie	12
I.5. Ätiologie	13
I.5.1. Genetik	13
I.5.2. Nicht-genetische Faktoren.....	16
I.5.2.1. Neuroanatomische, Neurophysiologische und biochemische Aspekte	17
I.5.2.2. Neuroanatomische Veränderungen	25
I.5.2.3. Infektionen	26
I.5.2.4. Psychosoziale Faktoren.....	27
I.6. Komorbide Erkrankungen	27
I.7. Diagnosestellung	31
I.8. Therapiemöglichkeiten	33
I.8.1. Verhaltenstherapie	33
I.8.2. Medikamentöse Therapie	35
I.9. TIQ und seine Derivate	36
<u>II. Material</u>	40
<u>III. Methoden</u>	41
III.1 Patientenkollektive	41
III.1.1 Patienten mit Tic-Störungen und Tourette-Syndrom	41
III.1.2 Kontrollgruppe	41

III.2 Untersuchte klinische Parameter aller teilnehmenden	
Probanden	41
III.3 Probenmaterial	42
III.3.1 Voraussetzungen für die Probengewinnung	42
III.3.2 Abbruchkriterien.....	42
III.3.3 Probengewinnung.....	43
III.4 Chromatographieverfahren	43
III.4.1 Reversed-Phase-Chromatographie mittels Hochleistungs- Flüssigkeitschromatographie (HPLC) und ECD.....	44
III.4.2 Elektrochemische Detektion (ECD)	45
III. 4.3 Affinitätschromatographie	46
III.4.4 Herstellung der Boronatsäulen	47
III.4.4 Lagerung der Boronatsäulen	48
III.5 Elution	48
III.5.1 Grundzüge des Elutionsschemas	48
III.5.2 Durchführung der Elution.....	49
III.6 Aufbereitung der Urinproben.....	50
III.7 Stammlösung (Pool).....	51
III.8 Berechnung der Substanzkonzentrationen im Urin	51
III.9. Statistische Berechnungen.....	54
<u>IV. Ergebnisse</u>	<u>54</u>
IV.1 Bestimmung von Tetrahydroisochinolininen im Urin von	
Patienten mit Tic-Störungen und Kontrollpersonen	54
IV.2 Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen den	
Faktoren Krankheit, Alter, Psychische Komorbidität und der	
Konzentrationen der Tetrahydroisochinoline im Urin.....	57
IV.3 Vergleich des Nachweises von TIQ im Urin von Patienten mit	
Tic/Tourette und der Kontrollgruppe unter Ausschluss der	
beeinflussenden Faktoren Alter und psychische	
Komorbidität.....	59
IV.4 Sensitivität und Spezifität der TIQ	60

IV.5 Erwartungswert der Grundgesamtheit	62
<u>V. Diskussion</u>	<u>65</u>
<u>VI. Zusammenfassung</u>	<u>77</u>
<u>VII. Anhang</u>	<u>79</u>
VII.1 Geräte.....	79
VII.1.1 Hochdruck Flüssigkeitschromatographie (HPLC)-System.....	79
VII.1.2 Weitere Geräte	79
VII.2 Hilfsmittel und Einmalartikel:	80
VII.3 Reagenzien	80
VII.4 Lösungen	82
<u>VIII. Abkürzungen</u>	<u>83</u>
<u>IX. Literaturverzeichnis</u>	<u>86</u>
<u>X. Danksagung.....</u>	<u>112</u>
<u>XI. Lebenslauf</u>	<u>114</u>

I. Einleitung

In dieser Arbeit wurden im Rahmen einer multizentrischen Studie zu Tic-Erkrankungen, insbesondere bei an einem Tourette-Syndrom erkrankten Kindern und Jugendlichen, Tetrahydroisochinolin-(TIQ)-Derivate im Urin von Patienten und altersgematchten Kontrollen untersucht.

Als Hypothese wurde angenommen, dass es bei der Patientengruppe zu Veränderungen in der Konzentration von TIQ-Derivaten kommen würde, besonders auch im Hinblick auf ein gemeinsames Auftreten mit einer Aufmerksamkeits-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS). TIQ-Derivate werden im Gehirn aus Katecholaminen gebildet, deren Metabolismus bei Tic-Störungen und auch ADHS verändert ist.

I.1. Tic-Störungen

Tic-Störungen gehören zu den am häufigsten auftretenden Bewegungsstörungen im Kindesalter. Besonders Jungen sind hiervon betroffen. Tics treten bei ihnen drei- bis viermal häufiger als bei Mädchen auf (Rothenberger, 1991). Eine familiäre Häufung ist beschrieben. Ausgehend von verschiedenen Kriterien lassen sich Tic-Störungen in vorübergehende und chronische Tic-Störungen einteilen. Die aktuelle Klassifikation, dargestellt in Abbildung 1, erfolgt nach ICD10 und DSM-IV-TR.

I.1.1 Vorübergehende Tic-Störungen

Transiente Tics sind durch einen einzelnen motorischen oder vokalen Tic gekennzeichnet. Selten treten mehrere Tics gleichzeitig auf. Sie halten vorübergehend, nur für wenige Wochen oder Monate an und sind möglicherweise im Rahmen der motorischen Entwicklung als normal anzusehen. Einfache Tics wie Augenblinzeln, Naserümpfen, oder Augenbrauen hochziehen treten im Laufe der Entwicklung fast bei jedem Kind auf. Seltener kommt es zu komplexeren motorischen Handlungsabläufen oder Vokalisationen. Der zeitliche Beginn für die Entstehung der transienten Tics liegt im Schnitt bei einem

Alter von sieben Jahren. Die Tics werden von der Umgebung häufig nicht besonders zur Kenntnis genommen und haben keinen Krankheitswert, anders dagegen die chronischen Tic-Störungen oder Tics im Rahmen des Tourette-Syndroms oder anderer Erkrankungen.

Vorübergehende Tic-Störungen (F95.0/307.21):

Tics halten nicht länger als ein Jahr lang an. Oft finden sich ein bis zwei einfache kurz andauernde Tics (z.B. Grimassieren, Blinzeln, Kopfschütteln). Sie treten meist vor dem zwölften Lebensjahr auf.

Chronische motorische oder vokale Tic-Störungen (F95.1/307.22):

Häufiges Auftreten von meist multiplen motorischen oder vokalen Tics, die länger als ein Jahr andauern. Wichtig ist, dass motorische und vokale Tics nicht zeitgleich auftreten. Die Tic-freien Phasen dauern nicht länger als drei aufeinander folgende Monate. Die Tics beginnen meist zwischen dem zweiten und 15., in jedem Fall vor dem 18. Lebensjahr und lassen meist in der Adoleszenz nach. Sie entstehen nicht aufgrund von Medikamenteneinnahmen, Substitution anderer Substanzen oder anderen Erkrankungen.

Kombinierte vokale und multiple motorische Tics (Tourette-Syndrom) (F95.2/307.23):

Das Tourette-Syndrom ist eine Form der Tic-Störung, bei der mindestens zwei motorische und ein oder mehrere vokale Tics vorkommen, die aber nicht notwendigerweise gleichzeitig auftreten müssen. Die Symptome beginnen vor dem 18. Lebensjahr und dauern länger als ein Jahr an. Remissionen dauern nicht länger als zwei Monate. Die Störung verschlechtert sich meist während der Adoleszenz und neigt dazu, bis in das Erwachsenenalter anzuhalten. Die vokalen Tics sind häufig 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).

Abbildung 1: Einteilung der Tic-Störungen orientierend nach DSM-IV-TR und ICD-10. Sonstigen Tic-Störungen (F95.8) und nicht näher bezeichnete Tic-Störungen (F95.9/307.20) sind in dieser Abbildung nicht dargestellt.

I.1.2. Chronische Tic-Störungen

Die Tic-Symptomatik bei chronischen Tic-Störungen bzw. dem Tourette-Syndrom beginnt zwischen dem zweiten und 15. Lebensjahr mit einem Häufigkeitsgipfel im sechsten bis siebten Lebensjahr. In der Regel fallen zunächst motorische Tics auf. Sie treten häufig zunächst im Gesichtsbereich in Erscheinung und breiten sich dann über die Jahre nach kaudal aus (Leckman et al., 1998). Ein derartiges Muster ist allerdings nicht immer zu

beobachten. Vokale Tics können bereits im dritten Lebensjahr auftreten, folgen aber typischerweise in einem Abstand von einigen Jahren den motorischen Tics. So liegt der Beginn meist um das achte bis neunte Lebensjahr. Im Laufe des zweiten Lebensjahrzehntes nehmen die Tics dann, häufig parallel zu der Pubertätsentwicklung zu. Um das zwanzigste Lebensjahr herum kommt es dagegen in den meisten Fällen zu einer Abnahme der Symptomatik.

Die Spontanremissionsraten für chronische Tics liegen bei 50-70 % und 3-40 % für das Tourette-Syndrom (Rothenberger et al., 2007).

I.2. Kennzeichen von Tics

Bei Tics handelt es sich um nicht rhythmische, weitgehend unwillkürliche Muskelkontraktionen. Sie sind gekennzeichnet durch plötzliches Auftreten, raschen Ablauf und Wiederholungen, die einzeln oder in Serie auftreten können. Betreffen die Muskelkontraktionen ausschließlich die Bewegung handelt es sich um motorische Tics. Die Bewegungen können in einem oder mehreren Bereichen des Körpers gleichzeitig oder nacheinander erfolgen. Das Ausstoßen von Lauten und Worten, hervorgerufen durch eine Beteiligung der für die Lautgebung zuständigen Muskelgruppen wird den vokalen Tics zugeordnet.

Bei den meisten Betroffenen ändernd sich die Tics laufend in ihrer Art, Intensität, Häufigkeit und Lokalisation. Phasen in denen Tics besonders häufig auftreten wechseln sich mit Phasen ab, in denen keine oder nur wenige Tics zu bemerken sind. In den meisten Fällen nehmen Tics bei Anspannung, Stress, Unruhe und Langeweile zu und flauen bei Konzentration und Entspannung ab. Für einen gewissen Zeitraum sind sie willentlich unterdrückbar.

Tics sind in abgeschwächter Form in allen Schlafstadien beobachtbar, was dafür spricht, dass sie unwillkürlich durchgeführt werden.

Tics werden nach ihrer Qualität in einfache und komplexe Tics unterteilt. Einige Beispiele hierzu werden in den Abbildungen 2 und 3 aufgeführt.

Einfache motorische Tics sind rasch einschließende und zweckfreie muskuläre Ereignisse einer Muskelgruppe, während komplexe motorische Tics scheinbar zweckgerichtet und koordiniert wirken und als langsam ausgeführtes Bewegungsmuster ablaufen. Im Extremfall können sie sich in Kopropraxie oder auch autoaggressivem Verhalten äußern.

Einfache motorische Tics:

Augenblinzeln, Grimassieren, Nase hochziehen, Lippen spitzen, Schulter hochziehen, Armschleudern, Kopfrucken, Bauch einziehen, Bauch ausstülpen, Kicken, Fingerbewegungen, Mund aufsperrn, Zähneklappern, Körperanspannungen, rasche Schleuderbewegungen verschiedener Körperteile, Augenbrauen hochziehen, Stirn runzeln

Komplexe motorische Tics:

Hüpfen, klatschen, Gegenstände, Personen oder sich selbst berühren, Wurfbewegungen, Verwirrungen, dystone Körperhaltungen, sich auf die Zunge und auf die Lippen oder in den Arm beißen, Kopf einschlagen, ausschlagende Bewegungen, sich zwicken und kratzen, Stossbewegungen, Schreibbewegungen, krümmende Zuckungen, Augen nach oben rollen, Zunge herausstrecken, küssen, immer wieder den gleichen Brief oder das gleiche Wort schreiben, den Stift zurückziehen während des Schreibens, Papier oder Bücher zerreißen, sexuelle Gestik, immer wieder merkwürdige und ulkige bis abstoßende Körper- und Gesichtshaltungen einnehmen. Echopraxie, Kopropraxie, Touching

Abbildung 2: Auflistung motorischer Symptome (aus Rothenberger, 1991)

Die einfachen vokalen Tics umfassen grundlegende Geräusche und Töne, wie Grunzen oder Räuspern, während bei komplexen vokalen Tics ganze Sätze und Kurzaussagen ausgestoßen werden. Auch bestimmte Rituale, wie ungewöhnliche Sprech-Rhythmen, besondere Intonierungen und Akzentsetzungen zählen zu den komplexen vokalen Tics. Die Tics können sowohl in Sprechpausen, meist zu Beginn eines Satzes, als auch während des flüssigen Sprechens auftreten und als Stammelnen oder Stottern in Erscheinung treten.

Einfache vokale Symptome:

Pfeifen, Summen, Grunzen, Flöten, Keuchen, Quieken, Aufstoßen, Schmatzen, Schnauben, Ein-, Ausatmen

Komplexe vokale Symptome:

Stottern, Echolalie, Palilalie, Koprolalie, Selbstgespräche in verschiedenen Stimmlagen, Wiederholen und Verdrehungen von Wörtern, Sätzen oder Satzketten

Abbildung 3: Auflistung vokaler Symptome (modifiziert nach Rothenberger, 1991)

Ein selten auftretendes Phänomen ist das der Koprolalie, ein der Öffentlichkeit am ehesten bekanntes Symptom für das Tourette-Syndrom.

Dieses Phänomen ist für die Patienten äußerst unangenehm und kann, wie andere Tics auch, mehr oder weniger gut unterdrückt werden. Das Bestehen einer Koprolalie kann die soziale Situation der Betroffenen deutlich verschlechtern und unter Umständen zu äußerst heiklen Situationen führen.

Angaben über die Häufigkeit des Auftretens liegen zwischen 4 und 60 %. In einer Studie, die von Freeman et al. (2008) durchgeführt worden war, wurde eine Stichprobe von Patienten mit TS untersucht, die in spezialisierten Zentren vorstellig geworden waren. Hierbei ergab sich, dass eine Koprolalie im Laufe der Erkrankung bei 19,3 % der männlichen und 14,6 % der weiblichen Personen aufgetreten war. Weitaus seltener kam es zu einer Kopropraxie.

Die Koprolalie gehört ebenso wie die Kopropraxie, Palilalie, Echolalie und Echopraxie nur zu dem Symptomkomplex eines Tourette-Syndroms und tritt nicht bei chronischen Tic-Störungen in Erscheinung. Abbildung 4 liefert eine Übersicht spezieller Symptome bei Tourette-Patienten.

Kopropraxie:

Ausführung unwillkürlicher obszöner Gesten, wie z.B. das Zeigen des Mittelfingers, oder Berühren der Geschlechtsteile und Masturbationsbewegungen.

Koprolalie:

Aussprechen sozial anstößiger, beleidigender Worte, sexueller oder aggressiver Sätze.

Echopraxie:

Nachahmung von Handlungen, Gesten und Bewegungsmustern anderer Personen. Gelegentlich kann dies zu Entstehung neuer Tics führen.

Echolalie / Palilalie:

Nachahmung von Gehörtem, bzw. des eigenen Gesprochenen.

Touching:

Unwillkürliches Berühren von Gegenständen oder Personen.

Abbildung 4: Übersicht spezieller Symptome, die bei einem Tourette-Syndrom in Erscheinung treten können

I.2.1. Sensorische Phänomene

Häufig wird das Entstehen von Tics durch verschiedene sensorische Erscheinungen angekündigt. Dieses Phänomen tritt meist ab dem zehnten Lebensjahr auf – im Schnitt drei Jahre nach Auftreten der ersten Tics (Leckman et al., 1993).

Die Beschreibungen der Patienten umfassen sensomotorische und kognitive Empfindungen, wie Parästhesien, Kribbeln, Wärme- oder Kälteempfindungen in bestimmten anatomischen Regionen. Ein Fremdkörpergefühl im Hals kann beispielsweise einem Räusper-Tic vorausgehen. Manche beschreiben auch ein unspezifisches Gefühl von Anspannung bzw. Angst.

Die Ausführung des Tics schafft eine vorübergehende Erleichterung (Banaschewski et al., 2003a), bis sich erneut eine innere Spannung aufbaut. Das Auftreten der Tics kann durch Willenskraft modifiziert oder für einen gewissen Zeitraum von Minuten bis Stunden unterdrückt werden. In der Regel folgt daraufhin eine Serie von Tics (Banaschewski et al., 2003a).

In einer PET-Studie konnte ein paralimbisches Netzwerk, bestehend aus dem vorderen Gyrus cinguli, dem Inselkortex, der supplementär-motorische Area und dem parietalen Operculum ausgemacht werden, in welchem sich vor dem Einsetzen der Tics erhöhte Aktivität zeigte, so dass diese Regionen möglicherweise für das Auftreten der sensorischen Vorerscheinungen verantwortlich sind (Bohlhalter et al., 2006).

I.3. Geschichtliche Kurzübersicht

Bei geschichtlicher Recherche über das Auftreten von Tic-Störungen stößt man immer wieder auf häufig zitierte Hinweise über das Vorkommen von Tic-Störungen bzw. des Tourette-Syndroms. Es bleibt Spekulation, ob es sich bei den beschriebenen Personen wirklich um Tic-Störungen gehandelt hat. In biographischen Berichten von Gaius Suetonius Tranquillus (Schriftsteller und Verwaltungsbeamter, geboren um 70 n. Chr.), der über das Leben der Kaiser von Caesar bis Domitian berichtet, gibt es Beschreibungen über den gesundheitlichen und psychischen Zustand von Tiberius Claudius Caesar Augustus Germanicus (Claudius dem I.), die zu Annahmen geführt haben, dass dieser an einem Tourette-Syndrom gelitten haben könnte (Valente et al., 2002).

Ein weiterer Hinweis stammt aus dem von Sprenger und Institoris verfassten

„Hexenhammer - Malleus maleficarum“, einer Schrift zweier Inquisitoren über die Hexerei, Überführung und Bekämpfung von Hexen zu Zeiten des Mittelalters. Hier wird von einem Priester berichtet, der glaubt vom Teufel besessen zu sein. Von diesem fühlt er sich gezwungen plötzlich Worte auszusprechen, Laute auszustoßen, beim Gebet wiederholt die Zunge herauszustrecken, oder an Beinen, Armen, Nacken und Rumpf zu zucken. Stevens (1971) berichtet über den zu Zeiten von Louis XIV lebenden Prince de Condé, der unfreiwillige Ausbrüche von Bellgeräuschen und Schreien dadurch zu unterdrücken versuchte, dass er in solchen Momenten Gegenstände in seinen Mund steckte.

Erwähnung findet besonders in der englischsprachigen Literatur Samuel Johnson, englischer Schriftsteller und Kritiker des 18. Jahrhunderts (Murray, 1979, 1982; Pearce, 1994). Aus Aufzeichnungen seiner Freunde lässt sich heute vermuten, dass er an einem Tourette-Syndrom litt, welches weniger durch motorische oder vokale Tics, als vielmehr durch zwanghafte Verhaltensweisen, Rituale und Manierismen geprägt war (Rothenberger, 1991).

Erst im Jahr 1825 wird die Tourette-Symptomatik in der medizinischen Literatur erwähnt. Jacques Itard verfasste damals einen Fallbericht über die Marquise de Dampierre, die vom 7. Lebensjahr an bis zu ihrem Tod mit 85 Jahren unter unwillkürlichen krampfhaften Kontraktionen im Bereich umschriebener Muskelgruppen und Körperverdrehung litt. Hinzu kam das plötzliche Ausstossen bizarrer Schreie und Worte. Weitere Berichte zu diesem Fall stammten von Roth (1850) und Sandras (1851). Itard, Roth und Sandras ordneten diese Symptomatik den choreatischen Bewegungstörungen zu (Kushner, 1999).

Sechzig Jahr später griff der französische Neurologe Gilles de la Tourette den Fall erneut auf und veröffentlichte ihn als einen von insgesamt neun Fallberichten über Patienten mit motorischen und vokalen Tics. Zu seiner Zeit wurde versucht die Tic-Störungen von anderen neurologischen Krankheitsbildern zu unterscheiden. Seelische Instabilität oder neuropathische Heredität wurden als Ursache angesehen (Rothenberger, 1991).

Bis zu den 30iger Jahren wurden viele widersprüchliche Theorien aufgestellt. Galten noch im Mittelalter Betroffene als vom Teufel besessen und verrückt, so sahen in späterer Zeit viele die Tics als Folge einer Chorea Sydenham – im Rahmen eines Autoimmungeschehens – oder postenzephalitischer und anderer infektiöser Erkrankungen an. Kurz vor 1900 wurden Erklärungskonzepte zunehmend auf psychologischer, psychiatrischer oder psychosomatischer Ebene erstellt. Noch in den 50iger und 60iger Jahren dominierte die Psychoanalyse die Diagnostik der Tic-Störungen. Medikamentöse Therapien wurden ausprobiert. So wurde beispielsweise versucht mit Hilfe von Kohlendioxid-Inhalationen in Kombination mit Sedativa oder Stimulantien die Tics zu beherrschen. Die Chirurgie versuchte durch die Lobotomie Erfolge zu erzielen

(Barker, 1962). Von 1952, 1954 und 1957 gibt es erstmals Studien, die darauf abzielten eine organische Ursache nachweisen zu können, durchgeführt von dem Franzosen Thiébaud und den deutschen Forschern Clauss und Balthasar (Kushner, 1999). Auf der Suche nach wirkungsvollen Therapiemöglichkeiten kam 1961 erstmalig u.a. auch Haloperidol zum Einsatz. Wegen der guten Wirksamkeit wurde verstärkt über eine organische Ursache der Erkrankung nachgedacht, und in Anlehnung an die Forschung über Morbus Parkinson wurden erneut Theorien über eine Beteiligung der Basalganglien und verschiedener Neurotransmitter aufgestellt. Zeitgleich wurden lern- und tiefenpsychologische Ansätze vertieft.

Zu dieser Zeit entstanden Theorien darüber, dass Umwelteinflüsse das Entstehen der Krankheit mitbestimmen und dass es häufig verschiedene psychiatrische Komorbiditäten gibt, die mit Tic-Störungen vergesellschaftet sind (Doleys und Kurtz, 1974).

Ab den 70iger Jahren wurden biologisch datenorientierte Methoden entwickelt, die mehr auf die Fragestellungen der Tic-Störungen zugeschnitten waren. Obwohl es nicht gelang eine organische Ursache tatsächlich nachzuweisen wurde zunehmend akzeptiert, dass der Ursprung der Erkrankung auf organischer Ebene zu suchen sei, wodurch die psychologische Sichtweise und psychoanalytische Verfahren mehr und mehr zurückgedrängt wurden. Psychologische Therapien wurden dennoch weiterhin mit Erfolg in die Behandlung mit einbezogen (Azrin et al., 1980). Seit Ende der 90iger Jahre werden zunehmend psychologische mit neurobiologischen und genetischen Aspekten verknüpft und der Einfluss von Umweltfaktoren miteinbezogen. Ein Nachweis für das Vorliegen einer organischen Ursache konnte bisher noch nicht hinreichend erbracht werden.

I.4. Epidemiologie

Vorübergehende Tic-Störungen treten fast immer im Kindesalter auf.

Tics können bei Kindern im Schulalter in einer Häufigkeit von 5 -15% auftreten (Zohar et al., 1992), davon weisen 3 - 4 % chronische Symptome einer Tic-Störung auf. Die Prävalenz für das Tourette-Syndrom schwankt zwischen 0,05 - 3 % (Khalifa und von Knorring, 2003; Kurlan et al., 2002; Lanzi et al., 2004; Snider et al., 2002; Wang und Kuo, 2003), so dass im Schnitt von einer Prävalenz von 1 % ausgegangen werden kann (Robertson, 2003). Lapouse und Monk (1964) geben die Häufigkeit des Auftretens nach einer Eltern-Umfrage auf 18% bei Jungen und 11% bei Mädchen an. Tic-Störungen treten mit einem Verhältnis von 3 – 5:1 deutlich häufiger bei Jungen als bei

Mädchen auf.

Europäisch stämmige Amerikaner neigen eher zum Auftreten von Tic-Störungen als afrikanisch stämmige Amerikaner oder Latinos (Freeman et al.2000), während die Studienergebnisse von Staley et al. (1997) ergeben haben, dass die Inzidenz unabhängig von Kultur und ethnischer Zugehörigkeit ist.

I.5. Ätiologie

Die Entstehung von Tic-Störungen beruht vermutlich auf einem Zusammenspiel genetischer, neurobiologischer und psychologischer Faktoren (Rothenberger et al., 2007). Das Schema in Abbildung 5 zeigt, wie diese Faktoren ineinandergreifen.

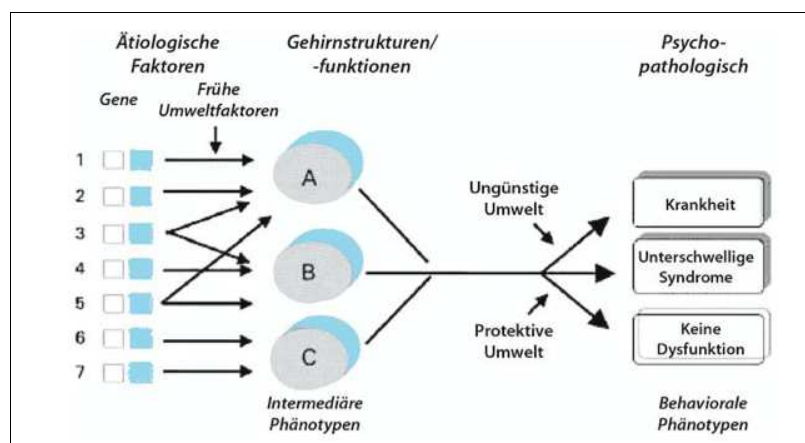


Abbildung 5: Hypothetische Beziehung zwischen Suszeptibilitätsgenen und dem Phänotyp der Erkrankung (aus Maier et al., 2007)

I.5.1. Genetik

In genetischen Untersuchungen wurden chronische multiple Tics als eine mildere Form der Tourette-Erkrankung gewertet. Für vorübergehende, kurz andauernde Tics liegen keine differenzierten Ergebnisse vor.

Familienstudien haben wiederholt ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Tic-Störungen bei Verwandten Betroffener gezeigt

(Pauls et al., 1991; Hebebrand et al., 1997; Kano et al. 2001).

In **Zwillingsstudien** konnte eine Übereinstimmung für das Auftreten der Erkrankung in

77 – 94 % der Fälle bei eineiigen Zwillingen im Gegensatz zu 23 % bei zweieiigen Zwillingen nachgewiesen werden (Hyde et al., 1992; Price et al., 1985).

Segregationsanalysen sollen anhand der Phänotypen Aufschluss über den Vererbungsgang in Familien geben, in der mindestens eine Person an einem Tourette-Syndrom erkrankt ist.

Es war anfangs davon ausgegangen worden, dass das Tourette-Syndrom autosomal-dominant vererbt wird, doch diese Vermutung konnte nicht bestätigt werden. In DNA-Analysen konnte keine allein verantwortliche DNA-Region identifiziert werden, die in direktem Zusammenhang mit dem Tourette-Syndrom steht, wenn man von einem mendelschen Erbgang ausgeht (Barr et al., 1999a). Vielmehr scheinen mehrere Gene und/oder zusätzliche epigenetische Faktoren an der Entstehung der Krankheit beteiligt zu sein.

In **Kopplungsanalysen** wird nach genetischen Markern gesucht, die gemeinsam mit dem Tourette-Syndrom vererbt werden.

Je näher die Gene beieinander liegen, desto geringer ist die Rekombinationshäufigkeit. Die statistische Relevanz wird als LOD-Score angegeben. Dieser errechnet sich aus dem Quotienten der gebildet wird aus der Wahrscheinlichkeit, dass zwei Gene gekoppelt sind und der Wahrscheinlichkeit, dass sie nicht gekoppelt sind. Man spricht von einer signifikanten Aussage bei LOD-Werten ab 3. Es konnten mehrere beteiligte Genloci nachgewiesen werden mit einem LOD-Score größer 2,5, von denen allerdings am ehesten 2p32.2 (TSAICG, 2007) und 11q23-24 (Simonic et al., 2001; Mérette et al., 2000), mit einem LOD-Score größer drei, von näherem Interesse zu sein scheinen.

In **Kandidatengenstudien** wurde in Kombination mit Kopplungsanalysen versucht, für bestimmte Gene eine Beteiligung an dem Entstehen chronischer Tic-Störungen oder dem Tourette-Syndrom nachzuweisen.

Für Gene oder Genprodukte, die das dopaminerge System betreffen, konnte keine Beteiligung am Krankheitsverlauf nachgewiesen werden (Hebebrand et al., 1997; Díaz-Anzaldúa et al., 2004; Devor et al., 1998; Thompson et al., 1998; Barr et al., 1997; Ozbay et al., 2006). Assoziationsstudien und Mutationsanalysen für Dopamin- und Noradrenalin-Transporter führten zu negativen Ergebnissen (Díaz-Anzaldúa et al., 2004, Stober et al., 1999). Es konnte auch weder eine Verbindungen zwischen dem Tourette-Syndrom und Glycin-, GABA-, glutamatergen-, α - und β -adrenergen- oder Glucocortikoid-Rezeptor-Allelen (Barr et al., 1999a, Brett et al., 1997) nachgewiesen werden, noch

zwischen Tourette und einem funktionellen Polymorphismus in dem Catechol-O-Methyltransferase-Gen (Barr et al., 1999b).

Assoziationsstudien versuchen statistische Verknüpfungen zwischen dem Auftreten bestimmter Polymorphismen eines bekannten Markers und einem Phänotypen herzustellen.

In einer Studie mit 226 Personen gleicher ethnischer Herkunft wurden Polymorphismen des Dopamintransporters DAT1 (*Ddel* und VNTR) und des Dopaminrezeptors D4 (Upstream Reapt und VNTR) auf eine Verbindung zu einem Tourette-Syndrom mit oder ohne ADHS-Symptomatik untersucht (Yoon et al., 2007a)

Es ließen sich signifikante Korrelationen zwischen dem DAT1 *Ddel*-Polymorphismus und dem Tourette-Syndrom sowohl mit, als auch ohne ADHS-Symptomatik nachweisen.

Von einer Assoziation zwischen dem 7 Repeat-Allel des DRD4 und dem Tourette-Syndrom wurde von Grice et al. (1996) und Cruz et al. (1997) berichtet. Von anderen Arbeitsgruppen konnte dieses Ergebnis hingegen nicht bestätigt werden (Hebebrand et al., 1997, Huang et al., 2002).

Verschiedene **Chromosomenaberrationen** wurden beschrieben, eine Übersicht liefert Tabelle 1.

Bisher handelt es sich überwiegend um Einzelberichte. Bei einem Jungen mit Tourette-Syndrom konnte ein mögliches Kandidatengen SLITRK1 identifiziert und an den Bruchpunkten einer chromosomalen Inversion bei 13q31.1 nachgewiesen werden (Abelson et al., 2005; Miranda et al., 2008). Das SLITRK1-Gen-Produkt ist ein Protein, dass das Wachstum von Nervenzellen beeinflusst (Aruba und Mikoshiba, 2003). Es wird in Hirnregionen des zentralen Nervensystems exprimiert, die bei dem Tourette-Syndrom eine Rolle spielen. Mutationen in diesem Bereich führen zu einem veränderten Protein und einem gestörten neuronalem Wachstum. Es zeigten sich Mutationen bei drei weiteren Personen mit Tourette-Syndrom, aber bei keiner der 1000 gesunden Kontrollpersonen. In nachfolgenden Studien wurde allerdings keine Korrelation nachgewiesen (Wendland et al., 2006; Scharf et al., 2008). Es zeigte sich nur eine Häufung für spezifische ethnische Gruppen (Keen-Kim und Freimer, 2006).

Tabelle 1: Zusammenfassende Darstellung genetischer Auffälligkeiten bei Tourette

Chromosom	Bande	Veränderungen	Forscherguppen
Chromosom 18 Q	7q22:18q22.3	balancierte Translokation t(7;18)	Boghosian-Sell et al., 1996;
	18q22.1-q22.2	Chromosomale Inversion	State et al., 2003
Chromosom 7 Q (CNTNAP2-Gen)	7q22.1-33.1	Duplikation	Kroisel et al., 2001
	2 und 7q35-36	Insertion/Translokation	Verkerk et al., 2003
Chromosom 8 Q (CBFA2T1-Gen)	3p21.3, 8q24.1	Balancierte Translokation t(3;8)	Brett et al., 1996;
	1q22.1, 8q22.1	Balancierte Translokation t(1;8)	Simoncic et al., 2001; Matsumoto et al., 2000
	8q13	Balancierte Translokation t(6;8)	Crawford et al., 2003
Chromosom 9 P	9p	Deletion	Taylor et al., 1991; Singh et al., 1982
Chromosom 13 Q (SLTRK)	13q31.1	Chromosomale Inversion	Abelson et al., 2005; Miranda et al., 2008

I.5.2. Nicht-genetische Faktoren

Art und Schwere des klinischen Phänotyps werden auch durch biologische, nichtgenetische bzw. epigenetische Faktoren bestimmt.

Epigenetische Faktoren beeinflussen Genregulation und Genexpression. Der Prozess der Genregulation wird neben dem biochemischen und biophysikalischen Zustand der Zelle bzw. des Organismus auch von Umweltfaktoren beeinflusst.

Genregulation spielt eine wichtige Rolle sowohl bei Anpassungsleistungen des Organismus an veränderte Bedingungen, als auch bei der Merkmalsausprägung im Verlauf der Individualentwicklung.

Epigenetische Faktoren könnten eine Erklärung dafür liefern, warum es so schwierig ist, einzelne Gene für das Tourette-Syndrom zu identifizieren.

In Studien wurde untersucht, ob genomische Prägung (Imprinting) die Darstellung eines Gens verändern kann. Imprinting bezeichnet die elternspezifische Expression bestimmter Gene. Das Genom enthält definierte Regionen, in denen nur die mütterlichen Gene exprimiert werden, nicht jedoch die väterlichen und umgekehrt. So liegt eines der zwei elterlichen Allele aktiv, das andere inaktiv vor.

Weiterhin wurde versucht zu klären, in wieweit bestimmte Umweltfaktoren einen Einfluss auf die genetische Darstellung ausüben. Es kommen verschiedene Umwelteinflüsse in Betracht, die den Verlauf der pränatalen Entwicklung und die Geburt beeinflussen. Hierzu zählen starke Übelkeit oder Erbrechen der Mutter während des ersten Trimenons, übermäßiger Koffein- und Nikotingenuss, sowie Alkoholabusus, Hypoxie des Kindes, vorzeitige Geburt und erniedrigtes Geburtsgewicht (Leckman et al., 1987), oder Einsatz mechanischer Hilfsmittel bei der Geburt (Leckman et al., 1987; Pringsheim et al., 2009). Es wird angenommen, dass hierdurch ausgelöste Faktoren wie Angst, Stress und hormonelle Schwankungen Veränderungen zentraler neurochemischer Mechanismen an den Synapsen bewirken. Dies könnte sich auf die neuroanatomische Entwicklung, also auch auf besondere pathophysiologische und pathochemische Mechanismen auswirken.

I.5.2.1. Neuroanatomische, Neurophysiologische und biochemische Aspekte

Funktionelle Neuroanatomie

Es wird angenommen, dass der Ort für die Genese der Tic-Störungen hauptsächlich im Bereich der Basalganglien, des Frontalkortex und des limbischen Systems liegt. In den Basalganglien werden neben kognitiven und limbischen auch motorische Funktionen geregelt. Sie bewirken eine Feinabstimmung der im Assoziationskortex entworfenen Bewegungsimpulse. Zu den Basalganglien gehören das Pallidum und das Striatum, bestehend aus Nucleus caudatus, Putamen und Ncl. accumbens. Funktionell betrachtet, werden außerdem der Ncl. subthalamicus und die Substantia nigra hinzugezählt. Der Globus pallidus besteht aus den funktionell getrennten Anteilen Globus pallidus externus (GPe) und Globus pallidus internus (GPi). Die Substantia nigra lässt sich in eine pars compacta (SNpc) und eine pars reticularis (SNpr) einteilen. Der pars compacta typisch ist ein hoher Gehalt an Dopamin mit dem sie die striatalen Neuronenströme beeinflusst, während die pars reticularis anatomisch und funktionell eher dem Pallidum internum gleicht und Signale der Basalganglien weitervermittelt.

Fehlfunktionen der detaillierten physiologischen Vorgänge im Bereich kortiko-striato-thalamo-kortikaler Regelkreise scheinen für das Entstehen von Tic-Störungen von Bedeutung zu sein. Fünf strukturell und funktionell differenzierte und parallel organisierte Regelkreise werden unterschieden (Alexander et al., 1986).

Eine Darstellung liefert Abbildung 6, die im Folgenden dargestellt ist.

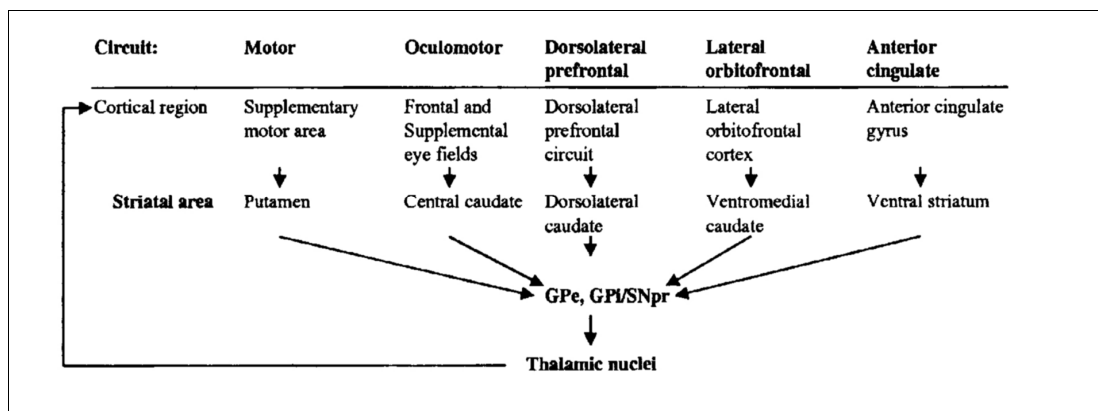


Abbildung 6: Darstellung der fünf kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regelkreise. Dysfunktionen im Bereich des motorischen Weges sind für die Entstehungen der Tics von Bedeutung. Die auf das Putamen projizierenden Neurone gehen von der supplementär motorischen Area aus, welche für die Vorbereitung der Motorik zuständig ist. Dysfunktionen im Bereich des okulomotorischen Weges sind für das Entstehen okulärer Tics und Störungen der Feinmotorik verantwortlich. Ferner gibt es einen dorsolateralen präfrontalen Weg, der bei der ADHS-Entstehung eine Rolle spielt, einen lateralen orbitofrontalen Weg, der in die Pathogenese der Zwangserkrankungen involviert ist und einen anterioren cingulären Weg, der für Verhaltensprobleme und Zwangssymptome verantwortlich gemacht wird. Thalamo-kortiko-thalamischen Projektionen können wahrscheinlich den Informationsaustausch zwischen diesen fünf Regelkreisen koordinieren. (Aus Singer und Minzer, 2003)

Von den verschiedenen kortikalen Arealen führen glutamaterge Neurone zu cholinergen Interneuronen und GABAergen Output-Neuronen (medium sized spiny neurons) im Striatum. Die kortikalen Bahnen enden auf der Kuppe von Dornen an den GABAergen Dendriten.

Vom Striatum aus werden die nervalen Impulse auf einem direkten Weg über Substanz P bildende GABAerge Neurone über den Globus pallidus internus und die Substantia nigra, pars reticulata auf den Thalamus weitergeleitet. Der indirekte Weg führt zunächst über Enkephalin bildende GABAerge Neuronen zum Globus pallidus externus und zum Ncl. subthalamicus, bevor die nervalen Impulse über den Globus pallidus internus und die Substantia nigra, pars reticulata weitergeleitet werden. Von hier aus gelangen die Impulse zu den thalamischen Kernen. Vom Thalamus projizieren glutamaterge Neurone in die kortikalen Areale, auf GABAerge Interneuronen und glutamaterge Pyramidalneuronen, aber auch auf das Striatum. Das Verschaltungsmuster der Basalganglien ist in Abbildung 7 darstellt.

Direkter und indirekter Weg wirken sich antagonistisch auf die Bewegungsimpulse aus. Dem direkten Weg kommt eine fördernde, dem indirekten eine hemmende Funktion für motorische Impulse zu.

Vom Erregungszustand des Globus pallidus internus ist es schließlich abhängig, ob die Bewegungsimpulse im Thalamus zu einer Bewegungsinitiation im Motorkortex führen.

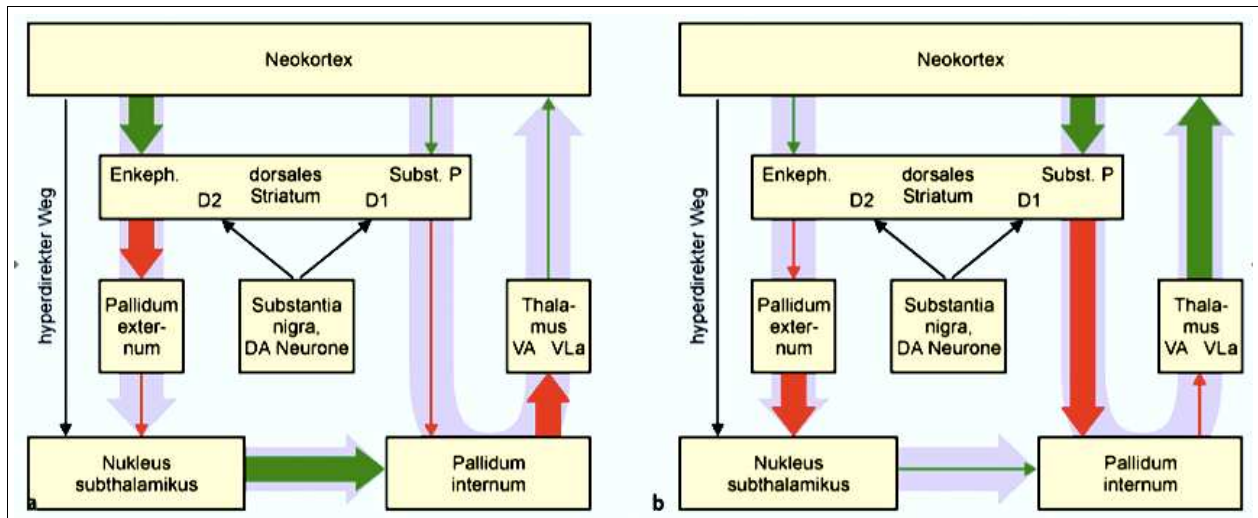


Abbildung 7: Verschaltungsmuster der Basalganglien (kortiko-striato-thalamo-kortikaler Regelkreis) beim Gesunden. In Ruhe (a) überwiegt der indirekte Weg über das Pallidum externum. Der Einfluss des direkten Weges ist bei Bewegungen verstärkt (b). VA/VLa=Kerne des ventro-lateralen (Ncl. ventralis lateralis) und antero-ventralen (Ncl. ventralis anterior) Thalamus (aus Braak und Del Tredici, 2008)

Die Substantia nigra kann über dopaminerge Neuronen modulierend auf den Einfluss der glutamatergen Projektionen im Striatum einwirken. Ob die Modulation eher hemmende oder aktivierende Auswirkungen hat, ist abhängig vom Rezeptortyp, mit dem das Dopamin postsynaptisch interagiert. Bei Stimulation von D2-Rezeptoren, die an den glutamatergen kortiko-striatalen Nervenendigungen lokalisiert sind, wirkt das Dopamin hemmend auf die nachgeschalteten GABAergen hemmenden Neurone. Insgesamt resultiert hieraus eine verstärkte Aktivierung des Thalamus. Über D1-Rezeptoren werden motorische Funktionen auf direktem Weg gefördert. Zum Teil sind erregende cholinerge Neurone den GABAergen striatalen Ausgangsneuronen vorgeschaltet. Über D2-Rezeptoren bewirkt das Dopamin eine Verminderung der Acetylcholin-Freisetzung und hat somit einen hemmenden Einfluss. Die Aktivität des DAergen Systems wird durch präsynaptische Autorezeptoren, die zur Familie der D2-ähnlichen Rezeptoren gehören, reguliert. Sie modulieren die Impuls-abhängige Ausschüttung und Synthese von Dopamin. Durch die Stimulation der Rezeptoren wird die Freisetzung von Dopamin inhibiert und eine Reduktion der DA-Synthese durch eine Reduktion der Tyrosinhydroxylase (TH)-Aktivität herbeigeführt. Durch Hyperpolarisation des Membranpotentials kommt es zudem zu einer Abnahme der Feuerungsrate der dopaminergen Neuronen. Auch durch erregende kortikale Neuronen, die direkt auf den Ncl. subthalamicus projizieren, wird eine Hemmung der Bewegungsinitiation gefördert.

Es wird u.a. angenommen, dass die Ursache für Tic-Störungen in einer überschießenden

thalamischen Erregung begründet ist, die entweder über eine verminderte Aktivität des indirekten oder eine überschießende Aktivität des direkten Weges bewirkt wird. Die Folge ist eine ungenügende Hemmung des Thalamus (Albin et al., 1989; Rothenberger, 1991). In einem anderen Erklärungsansatz gehen Forscher zusätzlich davon aus, dass eine verminderte kortikale Hemmung Ursache der Tics ist. Studien mit transkranieller Stimulation (Ziemann et al., 1997; Moll et al., 1999, 2001; Gilbert et al., 2005; Heise et al., 2008) und ERP-Studien (van Woerkom et al., 1994; Oades et al., 1996; Johannes et al., 2001a, 2001b) unterstützen diese Theorie.

In den Studienergebnissen von Moll et al. (2001) und Ziemann et al. (1997) wurde eine verkürzte „cortical silent period“ (CSP) nachgewiesen. Die CSP weist auf inhibitorische Prozesse hin, deren Ursprung im motorischen Kortex zu suchen ist (Rothwell et al., 1991; Ziemann et al., 1993).

Ziemann et al. (1995, 1996a, 1996b) gehen von der Annahme aus, dass die Dauer der CSP und auch die intrakortikale Hemmung abhängig von GABAergen Neuronen sind, die direkt, oder über eine Hemmung exzitatorischer Interneurone die kortikospinalen Bahnen beeinflussen.

Neurophysiologie / Neurochemie

Hypothesen mit neurochemischem Ansatz beruhen auf der Wirksamkeit verschiedener Medikamente auf die Tic-Symptomatik, auf Analysen von Liquor, Urin und Blut, der Durchführung von SPECT/PET und postmortalen zerebralen Untersuchungen.

Dopamin

Dopamin wird aus der Aminosäure Tyrosin über mehrere Zwischenstufen gebildet. Der Abbau erfolgt über die Monoaminoxidase (MAO) zu Dihydroxyphenylethylsäure (DOPAC) oder über den Abbau über die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) zu 3-Methoxytyramin (3-MT), welches durch die extrazelluläre MAO zu Homovanillinsäure (HVA) metabolisiert wird.

Nach Entleerung in den synaptischen Spalt werden nachgeschaltete Neuronen aktiviert oder gehemmt. Die dopaminerge Wirkung wird dadurch beendet, dass bis zu 80% des Dopamins über Dopamin-Aufnahme-Transporter (DAT) wieder in die präsynaptischen Zellen aufgenommen werden und zum Schutz vor Abbau durch die intrazelluläre MAO in

Vesikeln eingelagert wird. Das im synaptischen Spalt verbleibende Dopamin wird abgebaut zu HVA.

Wegen der sehr guten Wirksamkeit von Dopamin-Rezeptor-Antagonisten, die Tics in Häufigkeit und Schwere mindern können (Shapiro et al., 1989) und durch die mögliche Auslösung bzw. Exazerbation von Tics durch dopamierge Substanzen wie Dextroamphetamin (Erenberg et al., 1985; Kurlan, 2003) gelangte man zu der Erkenntnis, dass dem dopaminergen Transmittersystem eine große Bedeutung bei der Ätiologie von Tic-Störungen zukommt. Die Mechanismen, die zu dem Ausbilden von Tics führen, basieren entweder auf einer erhöhten dopaminergen Aktivität im Bereich des kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regelkreises mit der Folge der Überstimulation des Kortex oder über den Weg erhöhter Aktivität der ventral tegmental Area, was eine erhöhte Aktivität frontaler kortikaler Neuronen, bzw. eine verringerte Inhibition von Interneuronen bewirkt. Aufgrund von zahlreichen Studienergebnissen wurden hierfür verschiedene Erklärungsmodelle entwickelt, auf die im Diskussionsteil näher eingegangen wird.

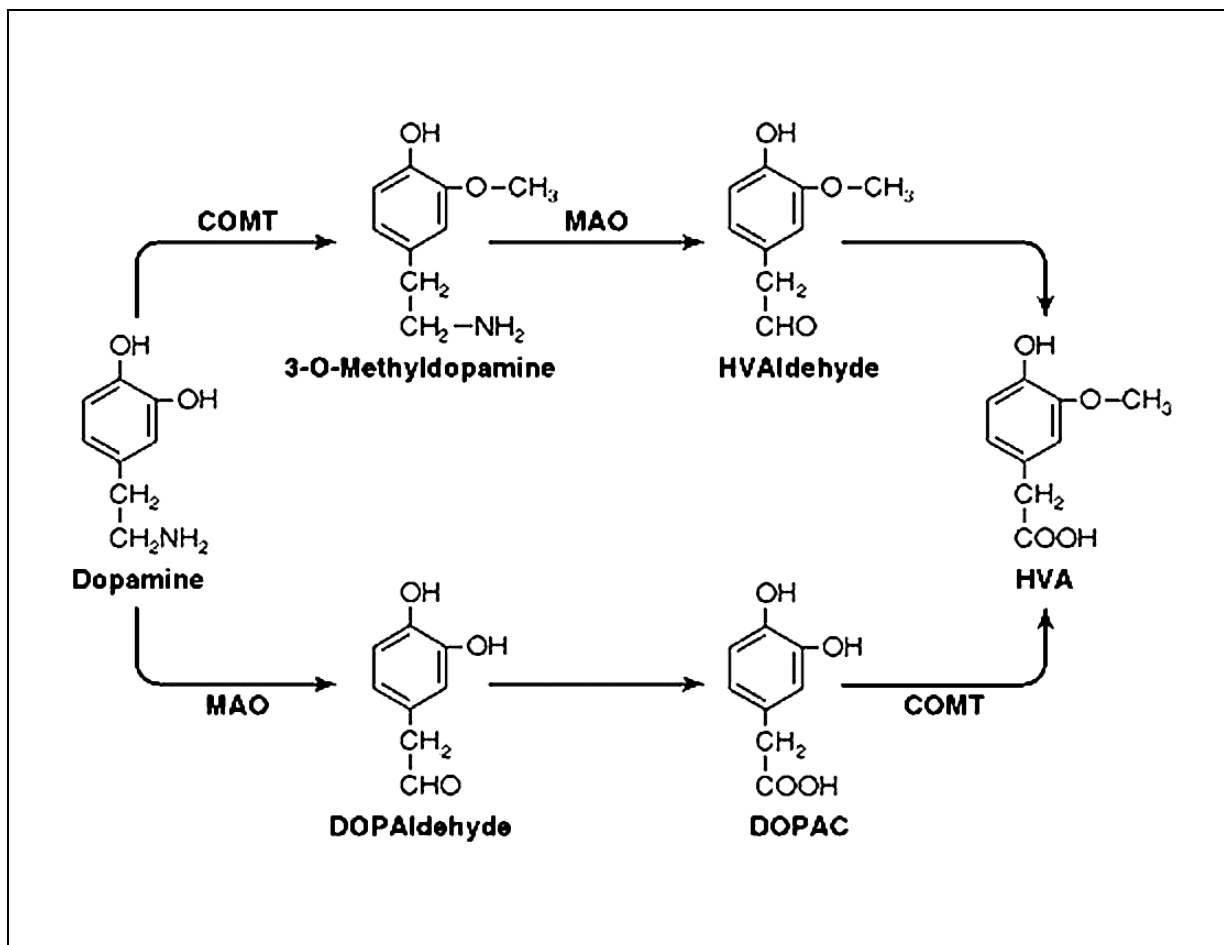


Abbildung 9: Abbau von Dopamin

(verändert entnommen aus *Biochemical Anatomy of the Basal Ganglia and Associated Neural Systems*, 1999)

Ein weiterer Aspekt, der auf einen dopaminergen Einfluss hinweist, ist ein möglicher Zusammenhang zwischen der Höhe des Dopaminspiegels und der Dichte der D1/D2-Rezeptoren in den Basalganglien. Die Ergebnisse sind allerdings uneinheitlich. Zudem konnte bei Untersuchungen festgestellt werden, dass die Konzentration des Hauptabbau-Produktes von Dopamin - Homovanillinsäure (HVA) - im Liquor von Personen mit einem Tourette-Syndrom verringert ist (Butler et al., 1979, Cohen et al., 1978, 1979; Leckman, 1988).

Serotonin

Die im Rahmen der Tic-Störungen auftretenden Zwangserkrankungen und die enge Assoziation zwischen diesen beiden Erkrankungen lassen vermuten, dass auch das

serotoninerge System an der Pathogenese der Tic-Störungen beteiligt sein könnte. Serotonin-Reuptake-Hemmer können zudem die Tic-Symptomatik positiv beeinflussen. Serotonin kommt im zentralen Nervensystem überall vor, besonders hoch ist die Konzentration in den Raphe-Kernen. Serotoninerge Neuronen projizieren auf dopaminerge Zellen im Mittelhirn, Striatum, Ncl. accumbens und präfrontalen Kortex. Die Synthese erfolgt aus Tryptophan. Serotonin spielt u.a. eine Rolle bei der Regulation der Körpertemperatur, dem Wahrnehmen von Empfindungen und beeinflusst Stimmungslage und Antrieb.

Der wichtigste Stoffwechselmetabolit von Serotonin, 5-Hydroxyindolessigsäure (HIAA), wies bei Patienten mit einem Tourette-Syndrom im Liquor verminderte Werte auf (Singer et al., 1982; Butler et al., 1979; Cohen et al., 1978). Zudem wurden erniedrigte Konzentrationen von Tryptophan und HIAA in post mortem Analysen in den Basalganglien Erkrankter gefunden. Auch in Blut und Urinproben konnten verminderte Konzentrationen an Tryptophan und HIAA gemessen werden.

Heinz et al., 1998 konnten in einer SPECT-Studie mittels [123I]beta-CIT eine negative Korrelation zwischen der Schwere der Tics und der Bindung des Radioliganden an den Serotonin-Transporter (SERT) im Mittelhirn und Thalamus nachweisen.

In einer weiteren [123I]beta-CIT-Studie durch Müller-Vahl et al. (2005) konnte dieses Ergebnis bestätigt werden. Zusätzlich zeigte sich eine negative Korrelation zwischen SERT-Bindung und der Schwere der Zwangssymptomatik. Wong et al. (2008) wiesen in ihrer PET-Studie eine erhöhte Bindung an den Serotonin-Transportern im Mittelhirn, Ncl. caudatus und Putamen bei Erwachsenen nach.

Die Modulation der Dopaminfreisetzung durch Serotonin in Abhängigkeit vom Typ des Serotonin-Rezeptors wurde in verschiedenen Studien beschrieben (Kelland und Chiodo, 1996; Kapur und Remington, 1996; Quist und Kennedy, 2001; Skowronek et al., 2006).

Acetylcholin

Die Aktivität der striatalen GABAergen Interneurone wird wie beschrieben durch cholinerge Interneurone moduliert.

Studienergebnisse lieferten Hinweise für die Wirksamkeit von Nikotin in transdermaler Applikation, als Kaugummi oder durch Rauchen, besonders bei gleichzeitig durchgeführter Neuroleptika-Therapie (Sanberg et al., 1988, 1989; Dursun et al., 1994; Dursun und Reveley 1997; Devor und Isenberg, 1989; McConville et al., 1991, 1992; Dimitropoulos und Kurlan, 1993; Silver und Sanberg, 1993, Müller-Vahl et al., 1997).

Möglicherweise wirkt Nikotin über eine Desensitivierung nikotinischer Acetylcholinrezeptoren, postsynaptischer Dopamin-Rezeptoren oder 5-HT-Rezeptoren.

Noradrenalin

Eine Tic-Reduktion nach Beginn einer Therapie mit dem α_2 -Agonisten Clonidin (Leckman et al., 1991; Nordstrom et al., 2002) und eine Exazerbation der Tics nach Absetzen (Leckman et al., 1986) weisen auf eine Beteiligung des noradrenergen Transmittersystems hin. Die Wirkung von Clonidin wird durch Hemmung der präsynaptischen α_2 -Rezeptoren hervorgerufen, wodurch die sympathische Aktivität durch die verringerte Noradrenalin-Freisetzung gedämpft wird.

Die Hypothese einer veränderten Stressreaktion bei Tic-Störungen wird gestützt durch erhöhte Noradrenalin-Spiegel und das Corticotropin Releasing Hormon (CRH) im Liquor sowie erhöhte ACTH-Spiegel im Blutplasma nach Lumbalpunktion. Zudem konnten erniedrigte Spiegel des Hauptmetaboliten 3-Methoxy-4-Hydroxy-Phenylglycol (MHPG) im ZNS und Urin nachgewiesen werden. Neben der direkten Wirkung wird auch ein indirekter Einfluss von Noradrenalin vermutet (Singer, 1997).

Vom Locus coeruleus und der ventral tegmental Area projizieren noradrenerge Neurone zu kortikalen Arealen, wo sie einen modulierenden Einfluss auf andere Transmittersysteme ausüben können.

γ -Aminobuttersäure (GABA)

GABA ist einer der wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter und wird mit Hilfe der Glutamat-Decarboxylase (GAD) aus Glutamat synthetisiert. Anhäufungen GABAerger Neurone sind u. a. im Thalamus, in den Basalganglien und im Zerebellum zu finden. Darüber hinaus gibt es spezifische kleinere Interneurone des zerebralen Kortex, die GABAerg sind. In einer Studie von Kalanithi et al. (2005) wurde eine Verdoppelung der Dichte und Anzahl GABAerger Projektionsneurone im Globus pallidus internus bei verstorbenen Personen mit schwerem Tourette-Syndrom nachgewiesen (Kalanithi et al., 2005).

Opioide Transmitter

Auch opioide Transmittersysteme scheinen bei der Ätiologie der Tic-Störungen involviert zu sein. In einer Studie von Haber et al. (1986) konnte eine erniedrigte Dynorphin-Immunreaktivität im Globus pallidus von Tourette-Patienten gefunden werden. Leckman et al. (1988) wiesen dagegen im Liquor erhöhte Werte von Dynorphin A [1-8] nach. Opiate haben einen dosisabhängigen Effekt auf die Ausführung von Tics. In niedriger Dosierung werden Tics reduziert, bei steigender Dosis werden Tics jedoch verstärkt (Chappell et al., 1993; van Watum et al., 2000). Ihnen konnte ein Einfluss auf das dopaminerge Transmittersystem nachgewiesen werden (Li et al., 1986; Broderick, 1987).

I.5.2.2. Neuroanatomische Veränderungen

Basierend auf der Annahme, dass Funktionsstörungen im oben beschriebenen Regelkreis vorliegen, wurde mit Hilfe bildgebender Verfahren nach anatomischen Veränderungen in damit zusammenhängenden Strukturen gesucht.

Mit Hilfe radiologischer Verfahren (CT, MRT, PET und SPECT) wurde nach kortikalen Veränderungen gesucht, die mit der Symptomatik eines Tourette-Syndroms assoziiert sein könnten. Routineverfahren konnten jedoch keine eindeutigen Nachweise erbringen. In volumetrischen MRT-Studien zeigte sich jedoch bei Kindern mit Tourette-Syndrom ein erhöhtes Volumen des frontalen Kortex (Peterson et al., 2001), mit umgekehrter Proportionalität zu der Schwere der Tics. Das Volumen des Corpus callosum war dagegen vermindert. Bei Erwachsenen wurde genau das Gegenteil beobachtet (Peterson et al., 2001; Gerard und Peterson 2003; Plessen et al., 2004). Erwachsene Patienten wiesen zudem eine Volumenreduktion des Putamen und Pallidum auf (Peterson et al., 2003). Eine Volumenreduktion des Ncl. caudatus konnte bei Erwachsenen und auch Kindern nachgewiesen werden (Baumgardner et al., 1996, Peterson et al., 2003).

Auch von volumetrischen Veränderungen der weißen Hirnsubstanz wurde berichtet. So konnte einerseits eine Vermehrung der weißen Substanz im rechten Frontallappen (Fredericksen et al., 2002), als auch eine Verminderung in tiefen linksfrontalen Arealen (Kates et al., 2002) nachgewiesen werden. Plessen et al., (2006) beschrieben in einer Studie mit Einsatz von Diffusion-Tensor-Imaging (DTI) eine reduzierte Integrität der weißen Substanz des Corpus callosum bei Kindern. Beim Diffusion Tensor Imaging (DTI) handelt es sich um eine Messung der Diffusion von Wasser-Molekülen im Gewebe. Nach

verschiedenen Berechnungen kann die Struktur des zerebralen Marklagers untersucht und die darin enthaltenen Leitungsbahnen mit dem Fiber-Tracking-Verfahren dargestellt werden. Eine kürzlich durchgeführte Studie mit DTI konnte eine geringere Verzweigung der Nervenfasern im somatosensorischen Bereich bei Tourette-Patienten nachweisen. Die strukturellen Veränderungen im somatosensorischen System korrelierten mit der Tic-Schwere beim Gilles de la Tourette-Syndrom (Thomalla et al., 2009).

Mittels SPECT-Untersuchungen konnte ein erniedrigter Blutfluss im Bereich des Gyrus cinguli, im dorsolateralen präfrontalen Kortex (Diler et al., 2002; Gerard et al. 2003) und in den Basalganglien (Hall et al., 1991) nachgewiesen werden.

In PET-Studien zeigte sich eine veränderte Stoffwechselaktivität im Bereich der Basalganglien, des frontalen Kortex, des Gyrus cinguli und der Inselregion (Baxter 1990; Baxter et al. 1990, Stoetter et al., 1992; Wong et al., 2008). Gegensätzliche Ergebnisse ergeben sich in Bezug auf die striatale dopaminerge Innervation. Während in einer Studie von Albin et al. (2003) über eine verstärkte dopaminerge Innervation des ventralen Striatum berichtet wird, liefern andere Studienergebnisse Hinweise auf eine erhöhte Innervation des dorsalen Striatum oder eine gesteigerte Dopamin-Rezeptor-Bindung (Singer et al., 1991; Malinson et al., 1995; Müller-Vahl et al., 2000; Serra-Mestres, 2004). In einer Studie von Wong et al. (2008) zeigte sich eine erhöhte D2-Rezeptor-Dichte im ventralen Striatum bei Erwachsenen mit einem Tourette-Syndrom und gleichzeitig bestehender Zwangssymptomatik. Die Dopaminausschüttung war im ventralen Striatum erhöht.

In postmortalen Studien wurde kortikal eine erhöhte Dichte von D2- und DAT-Rezeptor-Proteinen (Minzer et al., 2006; Yoon et al., 2007b) und auch eine erhöhte Dichte von D1- und α_{2A} -Rezeptoren bei Patienten mit Tourette-Syndrom im Vergleich zu Gesunden festgestellt (Yoon et al., 2007). Dies könnte eine erhöhte glutamaterge Aktivierung bewirken, ausgelöst durch dopaminerge Fasern aus der ventral tegmental Area der Substantia nigra.

1.5.2.3. Infektionen

Von einigen Autoren wird angenommen, dass bei 5 bis 10 % aller Patienten, die Tic-Störungen aufweisen, β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A als Auslöser oder Trigger für das Entstehen der Tics in Frage kommen (Mell et al., 2005). Auch die

Verschlechterung einer bereits bestehenden Tic-Symptomatik wird für möglich gehalten. Ursache sind vermutlich Immunglobuline, die mit bestimmten Proteinen im zentralen Nervensystem kreuzreagieren. Es wird angenommen, dass die Basalganglien und die mit diesen verbundenen thalamischen und kortikalen Strukturen betroffen sind (Peterson et al., 2001). In einer Studie von Giedd et al. (2000) wurden bei Kindern mit Streptokokken-assoziierten Tics vergrößerte Volumina der Basalganglien festgestellt. Tics, die in diesem Zusammenhang auftreten, gehen häufig mit Zwangssymptomen, Angst, Depressivität oder ADHS-ähnlicher Symptomatik einher, wobei die Tics passager auftreten können. Der Beginn bzw. die Verschlechterung der Symptome korreliert mit einer im zeitlichen Zusammenhang stehenden Infektion durch die hämolysierenden Streptokokken. Diese Symptome werden unter dem Begriff PANDAS, Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infection zusammengefasst. Es muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass bisherige Laborbefunde strittig sind. Daneben gibt es Berichte über das Auftreten des Tourette-Syndroms während der Lyme-Borreliose (Riedel et al., 1998) und der Mykoplasmen-Pneumonie (Mueller et al., 2000).

I.5.2.4. Psychosoziale Faktoren

Psychosoziale Faktoren können wahrscheinlich prädisponierte Personen im Sinne eines Vulnerabilitäts-Stress-Modells beeinflussen. Diese Faktoren können sich sowohl negativ als auch positiv auf das Auftreten und die Entwicklung von Tics auswirken. Es zeigt sich, dass Stress jeglicher Art die Häufigkeit und Intensität der Tics verstärken kann, während Entspannung das Gegenteil bewirkt.

Die Tic-Störung kann ihrerseits psychosoziale Probleme wie Depression, Aggressivität oder sozialen Rückzug hervorrufen, wodurch sich die Krankheitssymptomatik weiter verstärkt.

I.6. Komorbide Erkrankungen

Bei Patienten mit einem Tourette Syndrom oder chronischen Tic-Störungen finden sich häufig komorbide Erkrankungen. Eine Übersicht über die häufigsten komorbiden Störungen lässt sich aus Abbildung 10 entnehmen. Bei ca. 85 % der Patienten mit TS, die

sich in tertiären Zentren vorstellen, treten assoziierte neuropsychiatrische Störungen auf (Leckman et al., 2000). Die Häufigkeit des Auftretens vergrößert sich bei positiver Familienanamnese für Tic-Störungen, frühzeitigem Auftreten der Tics und ausgeprägter Tic-Symptomatik. Patienten mit einem Tourette-Syndrom sind häufiger davon betroffen, als Patienten mit chronischen Tic-Störungen.

- 50 - 75 % Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen
- 30 - 60 % Zwangsstörungen
- 20 - 25 % affektive, vor allem depressive Störungen
- 15 - 20 % Angststörungen
- 4 - 60 % selbstverletzendes Verhalten
- 15 - 40 % Schlafstörungen

Abbildung 10: Prävalenz komorbider Störungen (aus Döpfner et al., 2008)

Bei ca. 50 % aller Patienten tritt eine Aufmerksamkeits-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) auf (Rothenberger et al., 2007), welche in der Regel vor dem Auftreten erster Tics in Erscheinung tritt (Robertson MM, 2006).

Eine ADHS stellt die häufigste psychiatrische Erkrankung im Kindesalter mit einer Prävalenz von 1-3 % dar.

Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch motorische Unruhe, Unaufmerksamkeit und Impulsivität. Nach DSM-IV werden drei Subtypen nach vorherrschender Symptomatik unterschieden. Es gibt den unaufmerksamen Subtyp, den hyperaktiv-impulsiven Subtyp und den kombinierten Subtyp.

Wie bei Tic-Störungen sind Jungen häufiger als Mädchen betroffen. Es kommt zu einem drei- bis neunmal häufigeren Auftreten der Erkrankung bei Jungen.

Das gleichzeitige Bestehen einer ADHS führt häufig zu Problemen, die bei alleiniger Diagnose einer Tic-Störung nicht, oder zumindest weitaus seltener auftreten würden (Roessner et al., 2007a, 2007b, 2007c). Es treten überdurchschnittlich häufig Beeinträchtigungen im sozialen, schulischen oder beruflichen Bereich durch mangelnde Konzentrationsfähigkeit, Lernschwierigkeiten und auch Störungen der emotionalen Impulskontrolle (Sukhokolsky et al., 2003) auf.

Nicht selten tritt ein stark gemindertem Selbstbewusstsein auf. Erhöhte Anfälligkeit für Drogenabusus, Depressionen und unangepasstes soziales Verhalten werden bei dem Auftreten von Tic-Störungen in Kombination mit einem ADHS vermehrt beobachtet.

Ca. 60 % aller Patienten weisen Zwangssymptome (Mol Debes et al., 2008), d.h. zwanghaftes Denken und zwanghaftes Verhalten auf. Die Zwangsphänomene erfüllen zu

30 % die diagnostischen Kriterien einer Zwangsstörung (Moll und Rothenberger, 1999, Pauls et al., 1991).

Das Auftreten der Zwangssymptomatik beginnt in der Regel zeitlich nach dem Auftreten der Tics, im Alter von ca. 8 bis 10 Jahren (siehe Abbildung 11). Zwangsgedanken werden häufiger bei Jungen, Zwangshandlungen häufiger bei Mädchen beobachtet.

Zwangsgedanken sind Ideen oder Vorstellungen, die sich dem Betroffenen gegen seinen Willen aufdrängen und ihn fortwährend beschäftigen. Zwangshandlungen haben einen ritualisierenden Charakter. Bestimmte Handlungen werden unzählige Male durchgeführt auch wenn dies häufig als sinnlos und ineffektiv erlebt wird.

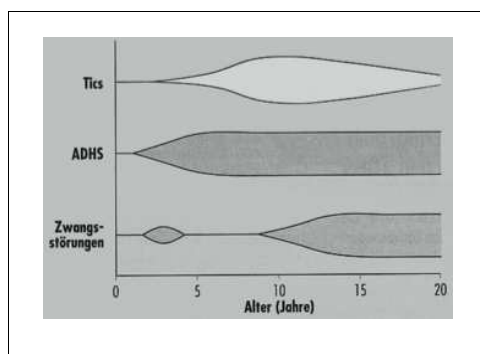


Abbildung 12: Manifestationen von Tic-Störungen, ADHS und Zwangsstörungen im zeitlichen Verlauf (nach Leckman, 2002)

Komplexe motorische Tics zeigen einen fließenden Übergang zu Zwangshandlungen (Rothenberger et al., 2007) und sind nicht immer eindeutig von diesen abgrenzbar. Zweckorientierte Bewegungen können eher den Zwangssphänomenen zugeordnet werden, wohingegen Bewegungen, die durch eine betroffene Muskelgruppe definiert sind, eher als komplexer motorischer Tic anzusehen sind (Moll und Rothenberger, 1999). Zwangssymptome, die bei Tic/Tourette-Patienten auftreten, beinhalten besonders Zählzwänge, den Drang eine Ordnung herzustellen, das Antippen von Gegenständen oder Personen und das Sammeln von Gegenständen. Zwangsgedanken beziehen sich häufig auf Gewaltvorstellungen, Sexualität und Gefahrenreize. Selbstverletzendes Verhalten tritt bei gleichzeitig bestehenden Zwangssymptomen vermehrt auf (Budman et al., 1998; Freeman et al., 2000).

Die Zwangssymptomatik kann die Ausprägung der Tics zudem in sofern beeinflussen, als dass sie bei Unvollständigkeit oder fehlerhafter Durchführung einer Handlung den inneren Druck (Nachgefühl) des Patienten enorm verstärken kann. Die betroffene Person fühlt

sich getrieben, den Tic so lange durchzuführen, bis er für sie stimmt.

Personen mit Zwangserkrankung ohne gleichzeitig bestehende Tic-Störungen leiden dagegen häufiger an Verschmutzungsängsten und Reinigungs- bzw. Waschwängen, sowie Wiederholungs- und Kontrollzwängen. Zwangshandlungen werden von ihnen häufig ausgeführt, um Zwangsgedanken zu neutralisieren.

Zum Vergleich der Zwangssymptomatik bei Tic-Störungen und Zwangserkrankungen ist beispielhaft in Abbildung 12 dargestellt, wie zu dem Entstehen der Zwänge bei dem jeweiligen Krankheitsbild kommen kann.

Bei Mädchen bzw. Frauen stehen besonders emotionale Störungen wie depressive Tendenzen, Ängstlichkeit, Panikattacken und Phobien im Vordergrund.

Schlafstörungen treten mit einer Häufigkeit von bis zu 60 % auf (Allen et al., 1992; Freeman et al., 2000; Rothenberger et al., 2001). Inwieweit dies auch Ursache einer gleichzeitig bestehenden ADHS sein könnte, muss noch geklärt werden (Kirov et al., 2007). In allen Schlafstadien können bei an einem Tourette-Syndrom Erkrankten vermehrt allgemeine motorische Phänomene (Cohrs et al., 2001) und Tics beobachtet werden (Rothenberger et al., 1999; Voderholzer et al., 1997).

Tics:

Unangenehmes (sensomotorisches) „Vorgefühl“ → Anspannung → Tic → Abnahme der Spannung → Gefühl der Entlastung, Entspannung (Sekunden bis Minuten) → Zunahme der Anspannung oder unangenehmes Gefühl → Anspannung → Tic → serienförmige Wiederholung ...
evtl. Integration der Tics in alltäglich erscheinende Bewegungen

Tic → (sensomotorisches) „Nachgefühl“, Tic war nicht „richtig“ → „Innerer Drang“, Tic nachzubessern → Anspannung → Tic → Tic nunmehr „genau richtig“ → Abnahme der Spannung → Gefühl der Entlastung, Entspannung (Sekunden bis Minuten) → Gefühl, Tic war nicht „richtig“ → serienförmige Wiederholung ...
evtl. Integration der Tics in alltäglich erscheinende Bewegungen

Zwänge:

(Angst?) → Unangenehmer beharrlicher „affekt-logischer“ Gedanke → Unbehagen, Angst → Zwangsimpuls (bei reinen Zwangsgedanken serienförmig perseverierende und nur allmählich abklingende „Gedankenschleife“) → Zwangshandlung → Abnahme der Angst → Gefühl der Entlastung, Entspannung (Minuten bis Stunden) → unangenehmer beharrlicher Gedanke → Angst → Zwangsimpuls → Zwangshandlung ...
evtl. Integration der Zwangshandlungen in alltägliche Routine

Abbildung 12: Zeitliche Abläufe von Tics und Zwängen. (Aus Moll und Rothenberger, 1999)

Zwar zeigen Patienten mit Tourette-Syndrom in überwiegender Zahl normale Intelligenz, trotzdem weisen 36 – 60 % der Personen leichte neurologische Auffälligkeiten, wie

Beeinträchtigungen der visuellen Perzeption und visuo-motorischen Integration auf. Defizite in Sprachrezeption und -flüssigkeit, Legasthenie und Dyskalkulie können beobachtet werden (Bornstein et al., 1985; Schultz et al., 1998; Bloch et al., 2006). Störungen der Feinmotorik, nachgewiesen im Purdue Pegboard Test, deuten auf eine schlechte Prognose der Tic-Störung im Alter hin und korrelieren mit dem Schweregrad der Störung (Bloch et al., 2006). Defizite treten außerdem im prozeduralen Lernen oder Handlungslernen in Erscheinung. Diese Defizite korrelieren mit dem Schweregrad der Tic-Störung (Marsh et al., 2004).

Weitere Verhaltensauffälligkeiten können als Medikamentennebenwirkungen in Erscheinung treten oder durch Reaktionen des sozialen Umfeldes auf die Erkrankung des Betroffenen hervorgerufen werden. Abhängig von der Persönlichkeit des Betroffenen, der Familienkonstellation, der Schwere der Erkrankung und dem Alter des Patienten treten diese Verhaltensauffälligkeiten mehr oder weniger ausgeprägt auf.

I.7. Diagnosestellung

Die Diagnosestellung von Tic-Störungen erfolgt nach klinischer Beobachtung des Patienten während der ärztlichen Vorstellung, durch Eigen- und Fremdanamnese durch die Eltern und ggf. Lehrer oder engen Freunde und der Durchführung neurologischer Untersuchungen. In dem Gespräch sollen Fragen über die Art und Weise der Tics, die Intensität und das Verteilungsmuster geklärt werden. Erste Anzeichen, Häufigkeit und Veränderungen in verschiedenen emotionalen Situationen sind ebenso zu erfragen, wie kürzlich aufgetretene Infektionen oder Medikamenteneinnahmen. Mit Tics assoziierte Erkrankungen müssen ebenfalls erkannt und behandelt werden. So ist es wichtig beispielsweise eine bestehende ADHS, Zwangssymptome oder Depressionen auszuschließen und Kenntnis sowohl über die Leistungsfähigkeit und schulische Situation, als auch über die familiäre Situation und soziale Integration zu erlangen. Möglicherweise stellt eine komorbide Erkrankung in der aktuellen Situation ein größeres Problem dar, als die Tic-Störung selbst.

Eine erste Einschätzung wird anhand von Fragebögen vorgenommen, die von den Patienten, ihren Eltern und wenn möglich auch Lehrern sorgfältig ausgefüllt wurden. Für Eltern und Lehrer eignen sich wegen guter Übersichtlichkeit und klarer Strukturiertheit die Yale-Tourette-Syndrom-Symptomliste (YTSSL), bei der die verschiedenen Tics und

Verhaltensprobleme täglich notiert und systematisiert werden können, sowie die Conners-Skala, die generelle Verhaltensweisen auf einer wöchentlichen Ebene einschätzt und besonders hilfreich für eine Beurteilung der häufig vorkommenden hyperkinetischen Verhaltensweisen ist.

Gelegentlich ist es auch günstig, den Patienten über einen bestimmten Zeitraum hinweg zu Hause zu filmen, da die Tics während der ärztlichen Gespräche und Untersuchungen nicht zwingend auftreten müssen.

In der Klinik kann zur Einschätzung der diagnostischen Sicherheit der Tourette-Syndrome Diagnostic Confidence Index (DCI) eingesetzt werden. Zur Beurteilung des Schweregrades der Tic-Störung werden weltweit die Tourette-Syndrom-Schweregrad-Skala (TSSS) oder die Yale-Globale-Tic-Schweregradskala (YGTSS) herangezogen. Zur besseren Einschätzung der Zwangssymptomatik werden der Leyton-Zwangssyndrom-Fragebogen für Kinder und die Childrens´ s Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS) angewendet.

Differentialdiagnostisch gilt es verschiedene Krankheitsbilder auszuschließen.

Eine Übersicht über mögliche Differentialdiagnosen gibt Abbildung 13 wieder.

In Zweifelsfällen sind im Einzelfall weitere diagnostische Maßnahmen erforderlich, wie die Durchführung einer Computer- oder Magnetresonanztomographie, einer Elektroenzephalographie, Lumbalpunktion, Positronenemissionstomographie oder einer SPECT.

Sensorische Phänomene können dazu beitragen Tics von anderen Bewegungsstörungen wie Dystonie, Chorea oder Myoklonus abzugrenzen (Müller-Vahl et al., 2006).

1.) Krankheiten oder Syndrome	
Choreo-athetoide Form der infantilen Cerebralparese	Morbus Wilson
Dystonia musculorum deformans	Lesch-Nyhan-Syndrom
Encephalitis lethargica (von Economo)	Myoklonusepilepsie Psychomotorische Anfälle Konversionsstörungen Spätdyskinesien
Hallervorden-Spatz-Krankheit	
Huntington Chorea	
Sydenham Chorea	Blepharospasmus
Pelizäus-Merzbacher-Krankheit	Facialisspasmus
Neuroakanthozytose	Synkinesien Latah ^{*1} Myriachit ^{*2} Jumping Frenchman of Main ^{*3}
2.) Unwillkürliche motorische Symptome	
Myoklonien (spontan, stimulus-sensitiv)	Chorea Hemiballismus Tremor
Athetose	Fibrillationen
Dystonie	Faszikulationen
Myokymien	

Abbildung 13: Differentialdiagnose der Tic-Störungen. Jumping Frenchman, Latah und Myriachit sind dissoziative Bewegungsstörungen, die nicht spontan auftreten, sondern durch schreckauslösende Reize und Situationen hervorgerufen werden. ^{*1}Latah wird als Schreckreaktion mit Tourette-Symptomatik mit Echolalie, Echopraxie, Palilalie, manchmal auch Koprolalie bei Malaien beobachtet, ^{*2}Myriachit in Sibirien. ^{*3}Jumping Frenchman ist bei den Frankokanadiern beschrieben worden (aus Rothenberger, 1991)

I.8. Therapiemöglichkeiten

Bei der Therapie der Tic-Störungen müssen Art und Intensität der Tics, sowie mögliche komorbide Erkrankungen berücksichtigt werden.

Nicht selten stehen die assoziierten Erkrankungen im Vordergrund, so dass diese vorrangig der Therapie bedürfen.

I.8.1. Verhaltenstherapie

Gute Erfolge werden mit dem Habit-Reversal-Training (Reaktionsumkehr) erzielt.

Dieses Verfahren wurde bereits 1973 von Azrin und Nunn entwickelt und konnte in vielen Studien in seiner Wirksamkeit belegt werden (siehe Abbildung 14).

- Selbstwahrnehmungstraining
- Entspannungsverfahren
- Training inkompatibler Reaktionen
- Generalisierungstraining
- Kontingenzmanagement

Abbildung 14: Habit-Reversal-Training

Im Selbstwahrnehmungstraining sollen die Patienten lernen, ihre einzelnen Tics wahrzunehmen und der Häufigkeit ihres Auftretens bewusst zu werden, so dass sie die Abläufe der Tics detailliert beschreiben können. Hierbei können Videoaufzeichnungen ggf. unterstützend eingesetzt werden. Situationen, die Tics verstärken oder mindern, sollen herausgefunden und bereits früheste Anzeichen der aufkommenden Tics erkannt werden. In Zusammenarbeit mit dem Therapeuten lernt der Patient in Therapiesitzungen unbemerkte Tics bewusst zu realisieren.

Entspannungsverfahren führen durch eine Reduktion von Stress zu einer Abnahme der Tics. Daher ist es sinnvoll, bei der Wahrnehmung der Tics oder unmittelbar danach diese Methode anzuwenden. Als besonders wirksam hat sich die progressive Muskelentspannung nach Jacobson erwiesen.

Bei dem Training inkompatibler Reaktionen werden motorische Gegenbewegungen zu dem jeweiligen Tic erlernt. Ziel ist es, diese möglichst unauffällig in den Ablauf der gerade stattfindenden Aktivitäten einzufügen. Oft reicht eine isometrische Anspannung der antagonistischen Muskelgruppen. Wenn dieses Verfahren in der Therapiesitzung erfolgreich erlernt wurde, gilt es als nächstes, die Tics in Alltagssituationen kontrollieren zu können (Generalisierungstraining).

Ein wichtiger Bestandteil ist sicherlich das Kontingenzmanagement. Erfolge des Patienten müssen positive Verstärkung erfahren. Dieses gelingt am besten durch soziale Stärkung und Zuwendung von Bezugspersonen.

So effektiv die Form dieser Therapie v.a. bei motivierten Erwachsenen auch ist, so ist die Personengruppe, für die eine solche Behandlung in Frage kommt, wegen der hohen Anforderung und mangelnder Compliance eher klein.

Dennoch können einzelne Bausteine wie Entspannungsübungen oder tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie sinnvoll eingesetzt werden, vor allem im Hinblick auf das Bestehen von Komorbiditäten. Hierdurch wird es den Patienten ermöglicht, die individuelle Situation besser zu bewältigen und beispielsweise bestimmte Verhaltensweisen und Taktiken im Umgang mit Gleichaltrigen bzw. im sozialen Umfeld im Allgemeinen zu erlernen.

Bestehen Interaktionsstörungen in der Familie, ist eine Familientherapie ggf.

empfehlenswert. Auch Selbsthilfegruppen können durch gemeinsamen Austausch und gegenseitige Unterstützung zur Überwindung der eigenen Isolation beitragen.

I.8.2. Medikamentöse Therapie

Eine medikamentöse Therapie sollte möglichst nur bei psychosozialer Beeinträchtigung des Patienten durch die Tic-Störung erfolgen. D.h. dass bei stark ausgeprägten Tics, die mit hoher subjektiver Belastung für die Patienten einhergehen, und Komplikationen, wie selbstverletzendem Verhalten, eine medikamentöse Therapie angezeigt ist. Dabei ist das Ziel nicht vorrangig die Tics vollständig zu unterdrücken, sie sollte aber den Patienten die Wiedereingliederung in das soziale Leben ermöglichen. Eine medikamentöse Therapie wird zunächst maximal für die Dauer von einem Jahr anvisiert. Gegebenfalls wird eine stationäre Aufnahme zur besseren Beurteilbarkeit und zum Finden der bestmöglichen Therapie in Betracht gezogen, bevor eine ambulante Betreuung vor Ort fortgesetzt werden kann.

Medikamente der Wahl sind Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonisten.

Das am längsten eingesetzte Medikament ist Haloperidol. Es gehört wie Fluphenazin zu den typischen Neuroleptika. In vielen Fällen bewirkt es eine Reduktion der Häufigkeit und Intensität der Tics. Wegen des ausgeprägten Nebenwirkungsprofils wird es mittlerweile nicht mehr an erster Stelle eingesetzt.

In Deutschland kommen in der Regel Tiaprid und Sulpirid zum Einsatz. Sie zeichnen sich durch eine gute Wirksamkeit und ein geringeres Nebenwirkungsspektrum aus. Aus der Gruppe der atypische Neuroleptika werden Risperidon, Olanzapin, Ziprasidon, Quetiapin, Aripiprazol und Amisulprid eingesetzt. Extrapiramidalmotorische Nebenwirkungen sind in dieser Gruppe seltener zu erwarten. Ein weiterer Dopaminantagonist ist Tetrabenazin. Tetrabenazin hemmt reversibel den vesikulären Monoamintransporter 2 (VMAT2) und fördert den Dopaminabbau. Als Nebenwirkungen treten häufiger Depressionen und Schlafstörungen auf.

Medikamente, die an anderen Neurotransmittersystemen angreifen, wie α -Adrenoagonisten, z.B. Clonidin, wirken vermutlich indirekt auf das dopaminerge System ein. Sie wirken sich positiv auf Tics aus, haben aber einen weitaus geringeren Stellenwert als Dopaminantagonisten. Allerdings können sie die Symptome einer zusätzlich bestehenden ADHS bessern.

Ebenfalls Einfluss auf den dopaminergen Stoffwechsel haben Medikamente, die die überempfindlichen Dopamin-Rezeptoren herunterregeln sollen. So führt eine einschleichende Therapie mit L-Dopa vorübergehend zu einer Verschlechterung, dann aber zu einer Besserung der Symptomatik. Auch Dopamin-Rezeptor-Agonisten wie Apomorphin, Ropirinol, Pergolid und Metoclopramid können sich als wirksam erweisen.

Im Rahmen der medikamentösen Therapie stehen weitere Substanzen zur Verfügung, die an anderen Systemen angreifen und deren Wirksamkeit individuell getestet werden kann. Hierzu zählen neben GABAergen Medikamenten wie beispielsweise Clonazepam oder Baclofen und dem Antiepileptikum Levetiracetam, welches eine Besserung der Symptomatik und der schulischen Leistung erreichen kann (Awaad et al., 2005), auch das Medikament Delta-9-Tetrahydrocannabinol (Müller-Vahl et al., 2001, 2002, 2003). Geht man davon aus, dass die Ursache der Tics eine Folge β -hämolyzierender Streptokokken ist (PANDAS), so können eine Penicillin-Prophylaxe oder Immunglobulin-Gaben versucht werden.

Bei streng lokalisierten Tics, vornehmlich im Kopf-, bzw. Gesichtsbereich konnten vereinzelt Erfolge mit Botulinumtoxin erzielt werden. Von positiven Erfahrungen wird auch bei vokalen Tics einschließlich der Koprolalie berichtet. Das Toxin wird in einzelne Muskeln injiziert. Die Wirkung hält für eine Dauer von drei bis vier Monaten an, danach muss die Behandlung erneut durchgeführt werden. Bei vokalen Tics wird das Botulinumtoxin in die Stimmlippenmuskeln injiziert. Trotzdem bleibt die Behandlung Ausnahmefällen vorbehalten. Häufig kommt es unter der Therapie zu einer Ruhelosigkeit und einem erhöhten Drang den behandelten Tic auszuführen, oder den alten Tic durch einen neuen zu ersetzen (Marras et al. 2001).

Eine Tiefenhirnstimulation ist nur bei besonders ausgeprägtem Verlauf und erst ab dem Erwachsenenalter durchzuführen.

I.9. TIQ und seine Derivate

Tetrahydroisochinoline (TIQ) (siehe Abbildung 15 und 16) gehören zu den biogenen Aminen. Sie werden aus Isochinolinen katalytisch zu 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin hydriert. Typische Grundstruktur der Isochinoline ist ein an einen Pyridinring angelagerter

Benzolring. Über die Bedeutung von TIQ wurde zuerst im Rahmen von Alkoholerkrankungen und Morbus Parkinson geforscht.

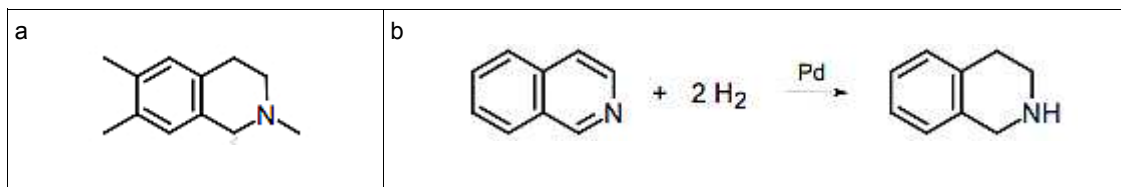


Abbildung 15: a = Strukturformel von 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, b = Bildung von 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin aus Isoquinolin

Tetrahydroisochinoline lassen sich in Pflanzen und Nahrungsmitteln nachweisen. So sind TIQ in höheren Konzentrationen in Mehl, Käse, Milch, gekochten Eiern, gebratenem Fleisch, gebratenen Sardinen, Bananen, Kakao und alkoholischen Getränken wie Wein, Bier und Whisky enthalten (Niwa et al., 1989; Makino et al., 1988; eine Übersicht geben McNaught et al., 1998).

Abgesehen von der exogenen Zufuhr durch Nahrungsmittel werden TIQ zudem endogen synthetisiert. Die Synthese erfolgt sowohl in einer nicht-enzymatischen Pictet-Spengler Kondensation mit Aldehyden, als auch durch eine enzymatische Synthese durch eine Salsolinol-Synthetase (Naoi et al., 1996).

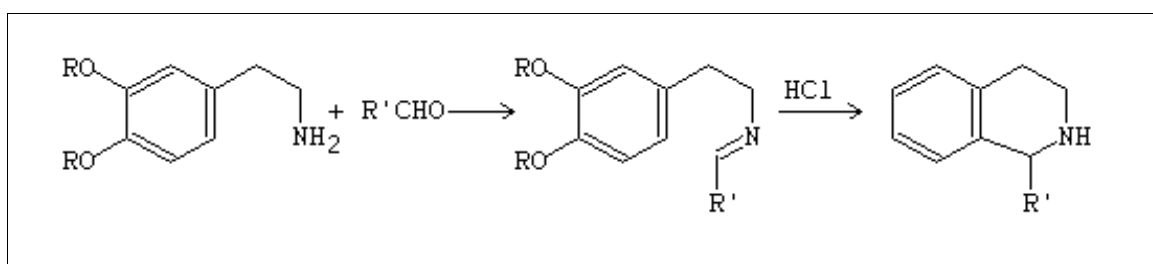


Abbildung 16: Darstellung der Bildung von TIQ in der Pictet-Spengler-Reaktion aus biogenen Aminen

1973 wurden sie erstmalig in menschlichen Gehirnen von Sandler et al. nachgewiesen, die den Urin von mit L-Dopa behandelten Parkinson-Patienten mittels Gaschromatographie untersuchten.

TIQ ähneln strukturell der Substanz 1-Methyl-3-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin (MPTP). MPTP wurde bei Drogenabhängigen als Auslöser für ein Parkinson-Syndrom identifiziert. Diese Substanz fand sich als Verunreinigung in der synthetischen Droge 1-Methyl-4-

Phenyl-4-Propionoxyperidin (MPPP), einem Analogon von Meperidin. MPTP führt als Neurotoxin zu einer nigrostriatalen Degeneration dopaminergere Neuronen (Niwa et al., 1987). Die Neurotoxizität ist abhängig von der Umwandlung in das Pyridinium-Ion MPP⁺ (1-Methyl-4-Phenylpyridinium Ion) über die MAO-B. Über den Dopamintransporter (DAT) wird MPP⁺ in die Zellen aufgenommen, wo es seine zytotoxische Wirkung über eine Hemmung der Tyrosinhydroxylase und eine Inhibierung der NADH-Ubichinon-Reduktase des Enzymkomplex I der mitochondrialen Atmungskette entfalten kann (Nicklas et al., 1985; Suzuki et al., 1989). Dies ruft bei Menschen und Primaten Parkinson-ähnliche Symptome hervor (Burns et al., 1983; Langston et al., 1983).

Basierend auf Untersuchungen verschiedener Strukturen wurden für den toxischen Effekt das Vorhandensein des Phenyl- und Pyridinringes verantwortlich gemacht.

Auf der Suche nach weiteren, dem MPTP ähnelnden Substanzen mit neurotoxischer Wirkung auf nigrostriatale dopaminerge Neuronen, konnten 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline (TIQ) (Nagatsu und Hirata, 1986) und N-Methyl-1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline (NMTIQ) als potentiell neurotoxische Substanzen identifiziert werden (Niwa et al. 1987, Naoi et al., 1993). Der Nachweis der Substanzen gelang in den Gehirnen verstorbener Parkinson-Patienten (Niwa et al., 1987) und Primaten (Nagatsu und Yoshida, 1988) und in weitaus geringerer Konzentration in den Gehirnen Verstorbener ohne Parkinson-Syndrom.

In Folge war es möglich einen Nachweis von dihydroxylierten Tetrahydroisochinolininen (DHTIQ) zu erbringen. Diese konnten im Gehirn (Niwa et al., 1987; Sasaoka et al., 1988; Niwa et al., 1991), Liquor (Moser und Kömpf, 1992) und auch im Urin (Sandler et al., 1973; Dostert et al., 1989; 1990) von Parkinson Patienten nachgewiesen werden.

Die dihydroxylierten Tetrahydroisochinoline unterscheiden sich durch Hydroxylgruppen, die sich in Position 6 und 7 des aromatischen Ringes befinden, von den Tetrahydroisochinolininen.

TIQ können die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Für DHTIQ wurde diese Eigenschaft bisher nur im Tierversuch an Ratten für die Substanzen N-Methyl-Norsalsolinol (Thümen et al., 2002) und N-Methyl-Salsolinol (Lorenc-Koci et al., 2008) nachgewiesen. Eine exogene Zufuhr ins Hirn wäre also theoretisch auch beim Menschen denkbar. Dies müsste allerdings erst einmal nachgewiesen werden. Salsolinol überschreitet bei Ratten die Blut-Hirn-Schranke hingegen nicht (Song et al., 2006).

Im weiteren Verlauf der Forschung wurden diverse Tetrahydroisochinoline untersucht, die sich auf verschiedene physiologische Vorgänge und Systeme sehr unterschiedlich auswirken, bisweilen mit gegensätzlichen Effekten. So können sich TIQ auf Veränderungen des Verhaltens auswirken, was in verschiedenen Tierexperimenten gezeigt werden konnte. Besonders motorische Veränderungen wurden hierbei häufig

beobachtet (Moser et al., 1996b; Antkiewicz-Michaluk et al., 2001). Die Wirkung der TIQ gelingt durch direkte Bindung der TIQ an verschiedenen Rezeptoren, als auch durch Beeinflussung der Konzentration biogener Amine (Vetulani et al., 2001). TIQ können außerdem verschiedene Enzyme beeinträchtigen (Thull et al., 1995) und andere exogene und endogene Substanzen von den entsprechenden Rezeptoren verdrängen (Vetulani et al., 2001). Eine Neurotoxizität konnte bisher nur für einzelne Substanzen nachgewiesen werden. Wie beschrieben kommt der Veränderung der Katecholamine – insbesondere der Substanzen Dopamin, Noradrenalin und Serotonin – eine wichtige Rolle an der Entstehung der Tics zu. Gerade auf diese Katecholamine haben TIQ einen modulierenden Einfluss. Es konnte festgestellt werden, dass nennenswerte TIQ-Konzentrationen v.a. in den dopaminreichen Basalganglien, die bei Tic-Störungen eine wichtige Rolle spielen nachzuweisen sind (Musshoff et al., 2003). Eine erhöhte Ausschüttung von Dopamin im ZNS konnte nach Injektion von TIQ nachgewiesen werden (Lorenc-Koci et al., 2000; Antkiewicz-Michaluk et al., 2001).

Daher stellt sich die Frage, ob TIQ an der Entstehung von Tic-Störungen beteiligt sein könnten und in wieweit sie sich auf psychophysiologische Effekte und auf die Modulation zentralnervöser Effekte auswirken.

In dieser Studie sind die dihydroxylierten Tetrahydroisochinoline Norsalsolinol (6,7-Dihydroxy-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin / NS), die methylierte Form N-Methyl-Norsalsolinol (2(N)-Methyl-6,7-Dihydroxy-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin / 2-MDTIQ / NMNSAL), Salsolinol (1-Methyl-6,7-Dihydroxy-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin / 1-MDTIQ) und die methylierte Form N-Methyl-Salsolinol (1,2-Dimethyl-6,7-Dihydroxy-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin / NMSAL) untersucht worden. Die quantitative und qualitative Bestimmung der Substanzen wurden erstmalig im Urin bei Erkrankten und Gesunden bestimmt.

Die Strukturformel aller Substanzen ist der Abbildung 17, in der die enzymatischen Synthesewege dargestellt sind, zu entnehmen.

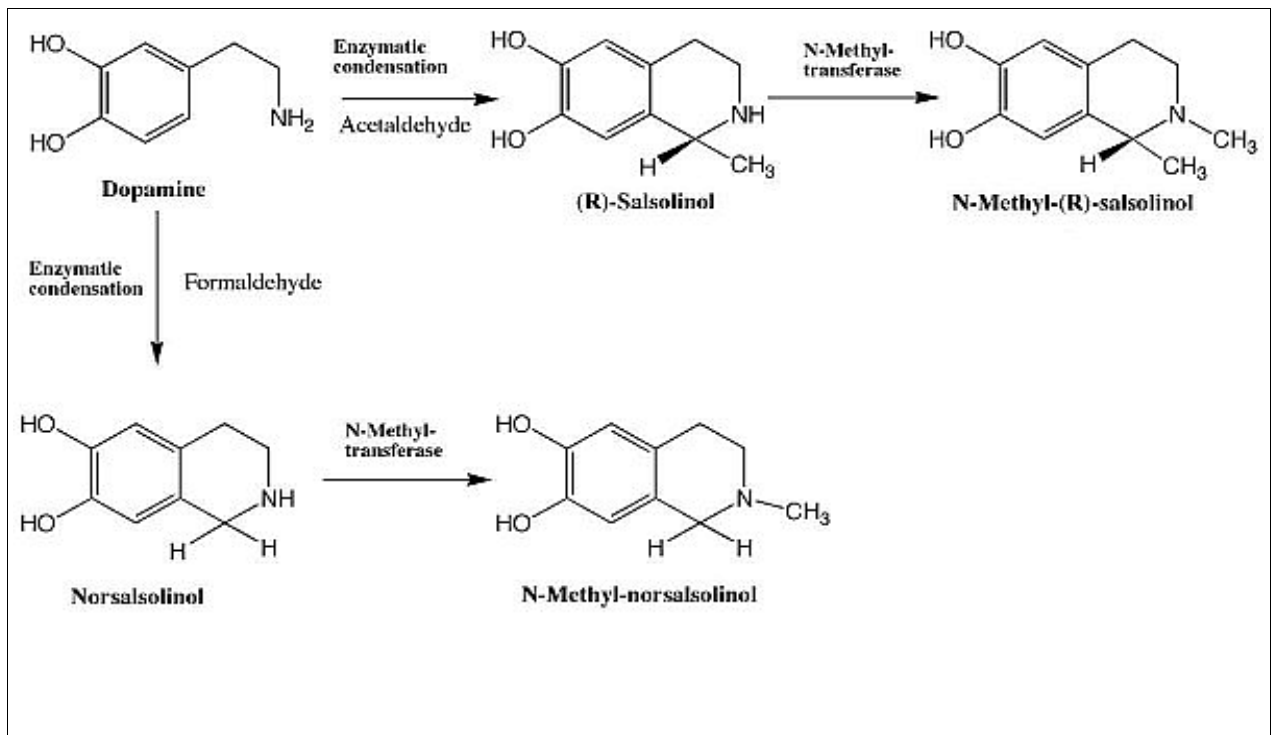


Abbildung 17: Darstellung der enzymatischen Reaktionswege zur Bildung von Salsolinol und Norsalsolinol aus Dopamin und anschließender Methylierung (aus Moser, 1998).

II. Material

In dieser Arbeit orientiert sich die Auswahl der Materialien nach der Arbeit von Siebecker (1999).

Eine detaillierte Aufstellung findet sich im Anhang unter Punkt VII.

III. Methoden

III.1 Patientenkollektive

III.1.1 Patienten mit Tic-Störungen und Tourette-Syndrom

An der Studie nahmen Kinder und Jugendliche der teilnehmenden Kliniken in Würzburg und Göttingen teil, bei denen die Diagnose einer chronischen Tic-Störung (ICD-10 F95.1) bzw. eines Tourette-Syndroms (ICD-10 F95.2) gestellt worden war. Es wurden insgesamt 44 Erkrankte in die Studie aufgenommen. In dieser Patientengruppe war bei 17 Personen ein zusätzlich bestehendes Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom diagnostiziert worden. Bei zwei Patienten lag zudem die Diagnose einer Zwangserkrankung, bei zwei weiteren Patienten die Diagnose einer Angststörung vor. Bei einer Person wurde ausschließlich eine Zwangserkrankung neben einem Tourette-Syndrom diagnostiziert. Es lagen also bei 18 Personen komorbide psychische Erkrankungen vor. Alle Patienten nahmen zu diesem Zeitpunkt Psychopharmaka ein.

III.1.2 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe setzte sich zusammen aus Angestellten der an der Studie teilnehmenden Krankenhäuser in Wien, Würzburg und Göttingen und deren Kindern, sowie einer Schulklasse aus der Umgebung von Göttingen. Es wurden insgesamt 24 Urinproben von 14 männlichen und 10 weiblichen Probanden untersucht. Das Durchschnittsalter lag bei 23,8 Jahren (SD 17,0 Jahre).

III.2 Untersuchte klinische Parameter aller teilnehmenden Probanden

In diese Studie wurden alle Patienten aufgenommen, die die Diagnosekriterien einer

chronischen Tic-Störung nach ICD-10 F95 erfüllten. Auch Personen mit zusätzlich bestehenden Erkrankungen wie einem ADHS, Zwangserkrankungen oder Angststörungen wurden mit einbezogen. In die Studie nicht aufgenommen wurden Kinder mit Stoffwechselstörungen, einem Handlungs-IQ < 85 und dem Vorliegen schwerer neurologischer Auffälligkeiten oder Erkrankungen. Die Diagnosestellung erfolgte anhand eines halbstrukturierten Interviews und Diagnosechecklisten.

III.3 Probenmaterial

III.3.1 Voraussetzungen für die Probengewinnung

Die Urinproben wurden von Patienten der Kinder- und Jugendpsychiatrie aus Göttingen, Wien und Würzburg im Zeitraum von Juli 2002 bis Dezember 2005 gesammelt. Die Patienten, sowie deren Erziehungsberechtigte wurden genauestens über Durchführung, Bedeutung und Zweck der Studie aufgeklärt. Die Aufklärung des Patienten fand altersgemäß und in einer kindgerechten Sprache statt. Das Einverständnis zur freiwilligen Teilnahme wurde durch die Erziehungsberechtigten, oder bei Volljährigkeit durch die Versuchspersonen selbst gegeben. Die Probanden der Kontrollgruppe wurden darüber in Kenntnis gesetzt, dass die Ergebnisse ihrer Urinproben lediglich dem Vergleich dienen und keine weiteren Auswirkungen hieraus entstehen würden. Die Studie wurde von den Ethikkommissionen aller teilnehmenden Universitäten bewilligt und entsprechend der Helsinki-Deklaration durchgeführt.

III.3.2 Abbruchkriterien

Eine Rücknahme der Einwilligung durch den Probanden oder seine Eltern, oder aber das Auftreten eines Ausschlusskriteriums führten zum Studienabbruch des betreffenden Probanden.

III.3.3 Probengewinnung

Vor Beginn der Studie erhielt jeder Teilnehmer eine ausführliche kinder- und jugendpsychiatrische Diagnostik.

Die aktuelle Medikation mit Stimulantien wurde 48 Stunden vor dem Untersuchungstag abgesetzt, um eine Beeinflussung der Messwerte zu vermeiden.

Zeitgleich hielten die Probanden eine von Moser et al. (1998) beschriebene Diät ein. Ziel dieser Diät ist es, durch Ausschluss bestimmter Nahrungsmittel wie z.B. Bananen, Schokolade, Käse, Sojaprodukten, eine Restriktion von Tetrahydroisochinolin zu erreichen.

Die Sammelperiode des 24-Stunden-Urins begann um 19 Uhr abends.

Der Urin wurde in mit 50 mg Dinatrium-Ethylendiamintetraessigsäure ($\text{Na}_2\text{-EDTA}$) und 50 mg Semicarbazid versetzten 1-Liter Polyvinylchlorid-Flaschen gesammelt. Die zugesetzten Substanzen dienten der Stabilisierung der zu untersuchenden Testsubstanzen.

Nach Abschluss der Sammelperiode wurde der Urin gut durchmischt und anschliessend in mehrere 1 ml Aliquots umgefüllt. Lagerung und Versand erfolgten bei ca. -40° Celsius.

III.4 Chromatographieverfahren

Der Begriff Chromatographie beschreibt physikalische Methoden, bei denen eine Stofftrennung durch Verteilung einzelner Substanzen zwischen einer ruhenden (stationären) und einer sich bewegenden (mobilen) Phase erfolgt. Die mobile Phase wird auch als Eluent bezeichnet. Die stationäre Phase befindet sich an den Säulen des Chromatographiesystems und besteht z.B. aus Kieselgel, Aluminiumoxid oder Zellulose. Aufgrund der Wechselwirkungen zwischen aufgetragener Probe, stationärer und mobiler Phase ist eine Trennung der Stoffe möglich.

Nach Auftragen der Probe auf die Säule werden die entsprechenden Substanzen durch Liganden gebunden. Alle anderen Stoffe verlassen die Säule zügig wieder, da keine starken Wechselwirkungen mit dem Liganden auftreten. Nach einem Waschschrift, um unspezifisch gebundene Verunreinigungen zu entfernen, wird der am Liganden gebundene Analyt durch Veränderung bestimmter Bedingungen (Pufferzusammensetzung) dazu gebracht, ebenfalls die Säule zu verlassen (Elution). Als

Kommunikationsmittel wird oft ein saurer Puffer oder ein Lösungsmittel/Wasser-Gemisch verwendet. Alternativ können auch zum Zielprotein kompetitiv agierende Substanzen, oder ein Überschuss freier Liganden zugesetzt werden. Das Eluat enthält den gereinigten und angereicherten Analyten.

Zur Messung von Tetrahydroisochinolininen eignen sich verschiedene Verfahren. Am einfachsten gelingt der Nachweis mit Hilfe der Reversed-Phase-HPLC mit ECD. Bei Substanznachweis aus dem Urin ist es sinnvoll vor der HPLC Messung eine Affinitätschromatographie durchzuführen, um überflüssige Substanzen zu reduzieren.

III.4.1 Reversed-Phase-Chromatographie mittels Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) und ECD

Im Reversed-Phase-System ist im Gegensatz zum üblichen Adsorptions-System die stationäre Phase unpolar (hydrophob) und die mobile Phase polar (hydrophil).

Die Umkehrung der Phaseneigenschaften wird dadurch erreicht, dass die ursprüngliche Polarität des Festkörpers z.B. durch Imprägnieren mit einer unpolaren Phase wie Paraffinöl oder Siliconöl aufgehoben wird.

Die HPLC hat die Fähigkeit hochauflösende Trennungen innerhalb weniger Minuten bis zu einer Stunde zu leisten. Sie besteht aus vier Hauptteilen: Pumpe, Einspritzsystem, Trennsäule mit Füllung und Detektor. Bis auf einige Besonderheiten unterscheidet sich der Gebrauch der HPLC nicht von der übrigen Säulenchromatographie.

Um die Analysebedingungen zu optimieren ist es nötig, Störfaktoren im Vorhinein weitestgehend gering zu halten.

Daher ist zu beachten, dass der Hauptsäule immer eine kleine Vorsäule vorgeschaltet ist, die mit dem gleichen Säulenmaterial gefüllt ist und Staubteilchen, Aggregate, Niederschläge etc. zurückhält. Die Vorsäule muss je nach Bedarf ausgetauscht werden. Die Säule selbst sollte keinen Temperaturschwankungen ausgesetzt sein und wird daher in einen Heizofen eingebaut.

Es ist außerdem notwendig, den Eluenten und andere Lösungen vor Gebrauch mit Helium zu entgasen, da HPLC-Läufe durch im Laufmittel gelöste Luft beeinträchtigt werden.

Der Eluent muss in einem konstanten Fluss von dem Vorratsbehälter zu dem Injektionsventil gelangen.

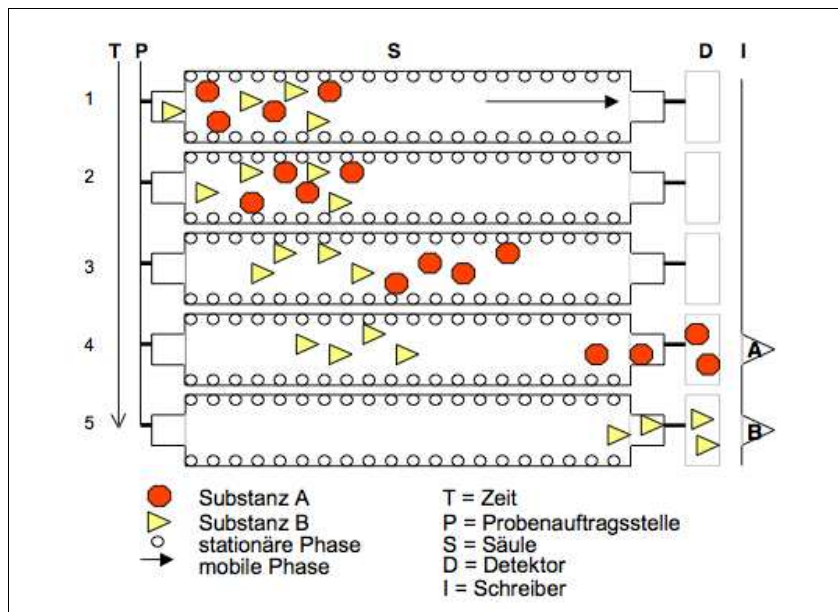


Abbildung 18: Trennungsvorgang bei der HPLC (nach Mayer, 1994)

III.4.2 Elektrochemische Detektion (ECD)

Bei der elektrochemischen Detektion wird das Oxidations- bzw. Reduktionsvermögen chemischer Substanzen für deren Nachweis ausgenutzt.

Die Messzelle des Elektrochemischen Detektors enthält drei Elektroden: eine Arbeitselektrode, an der die elektrochemische Reaktion stattfindet, eine Referenzelektrode, die kontrolliert, dass das Potential der Arbeitselektrode gegenüber dem Elektrolyten konstant gehalten wird, und eine Hilfselektrode.

Nachdem die Substanzprobe an der Säule getrennt worden ist, wird sie an der Arbeitselektrode in der Analysenzelle vorbeigeleitet.

Der Stromfluss durch die Probe ändert sich mit dem Potential der Arbeitselektrode. Er ist abhängig davon, wie leicht eine Probe bei unterschiedlichen Potentialen oxidiert oder reduziert wird. Wird die Probe oxidiert, fließt ein positiver Strom, d.h. es fließen Elektronen aus der Probe in die Arbeitselektrode ab; erfolgt eine Reduktion, so ist der Strom negativ. Die Änderung der Leitfähigkeit ist konzentrationsabhängig.

Die so entstandenen Stromflüsse werden durch einen Strom-Spannungs-Wandler in einen Spannungswert transferiert und zeigen sich in der graphischen Darstellung, dem Chromatogramm, als Stromstärkeauschläge (peaks). Anhand der Retentionszeiten können die einzelnen Substanzpeaks identifiziert werden.

Der Spannungswert wird entsprechend der gewählten Verstärker- und Filtereinstellungen

modifiziert und als Signal an den Schreiber bzw. Integrator weitergeleitet.

Die in dieser Versuchsreihe gewählten Parameter für die Analyse mittels der RP-HPLC-ECD sind im Folgenden aufgeführt:

Flussrate: 1 ml/min

Messbereich der ECD: 5 nA (der durchschnittliche Druck lag dabei um 17,8 mPa)

Spannung: +900 mV

Temperatur: 30° Celsius

III. 4.3 Affinitätschromatographie

Für die Affinitätschromatographie wurden Säulen mit m-Aminophenylboronat Agarose (Boronatsäulen) verwendet.

Voraussetzung für die Affinitätschromatographie ist, dass eine Säulenmatrix existiert, die kovalent gebunden einen Liganden enthält, an der die zu isolierenden Stoffe (biologische Makromoleküle) selektiv oder spezifisch gebunden werden. Da die Bindung reversibel erfolgt, kann sie nach der Adsorption aus einem bestimmten Medium durch Änderung der Ionenstärke, der Temperatur oder des pH-Wertes in der mobilen Phase eluiert werden.

Die für die Säulen verwendete Boronat-Agarose hat eine hohe Affinität zu Diolen, die in einer Ebene stehen, also Diole an aromatischen Ringen in ortho- und cis-Stellung (Gehrke et al., 1978), und eignet sich gut zur Auftrennung von Katecholaminen (Higa et al., 1977). Boronatsäulen haben ihr Bindungsoptimum im alkalischen Bereich. Die Elution erfolgt durch Absenken des pH-Wertes durch saure Hydrolyse (Bouriotis et al., 1981). Dies wird durch die fraktionierte Zugabe von 0,25 M Essigsäure erreicht.

Das Adsorptionsgleichgewicht zwischen Ligand und gelösten Molekülen stellt sich wegen der erforderlichen spezifischen Orientierung für das Zustandekommen der Bindung nur langsam ein. Es kann daher nur mit geringen Durchflussgeschwindigkeiten gearbeitet werden.

Bei dieser Chromatographie ist zu beachten, dass das aufgebrachte Volumen vollständig abgetropft ist, bevor der Elutionsschritt beendet ist (Gehrke et al., 1978). Es dürfen keine Sogschwankungen bei dem Abtropfen auftreten. In diesen Untersuchungen tropften die Säulen ohne Sogwirkung frei ab.

Die Boronatsäulen und die verwendeten Lösungen hatten bei Anwendung stets Raumtemperatur.

Um vergleichbare Bedingungen zu gewährleisten, wurde vor Beginn der Analysen eine ausreichende Menge aller Lösungen hergestellt. Die Lagerung konnte bei Raumtemperatur für einen Tag erfolgen.

III.4.4 Herstellung der Boronatsäulen

Für die Herstellung der Säulen wurde eine m-Aminophenylboronat Agarose-Suspension benötigt, die im Vorhinein aus 4 ml m-Aminophenylboronat-Agarose 77 $\mu\text{mol/ml}$ + 42 ml LiChrosolv Wasser hergestellt wurde.

Die Glassäulen wurden wie folgt vorbereitet:

In den Konus jeder einzelnen Glassäule wurde mit Hilfe einer Glaspipette eine dünne Schicht Glaswolle eingebracht. Nachdem der Durchfluss mit Wasser getestet worden war, wurde auf jede der Glassäulen in vier 1 ml-Schritten m-Aminophenylboronat Agarose-Suspension (1:7 mit Wasser verdünnt) pipettiert und nachfolgend mit 5 ml Wasser durchgespült. Dabei wurde darauf geachtet, dass das Wasser bei allen Säulen in vergleichbarer Geschwindigkeit gleichmäßig abtropfte.

In jeder der einzelnen Glassäulen befanden sich nach den einzelnen Arbeitsschritten somit ca. 40 μmol Boronat, wie in nachfolgender Rechnung noch einmal dargestellt ist.

$$\begin{array}{r} 4 \text{ ml m-Aminophenylboronat-Agarose } 77 \mu\text{mol/ml} + 42 \text{ ml LiChrosolv Wasser} \\ \rightarrow 4 \times 1 \text{ ml pro Glassäule} \\ \hline = 40 \mu\text{l Boronat/ Glasröhrchen} \end{array}$$

Vor dem ersten Gebrauch der Säulen war es notwendig, nach Auftragen von 5 ml „Running Eluent“ die Säulen zusätzlich vollständig zu regenerieren (siehe Punkt III.5.2. Elutionsschema Schritt Q – S). Wie von Gehrke et al. (1987) beschrieben, konnte während des Abtropfens der Natronlauge eine deutliche Materialexpansion beobachtet werden. Während des Durchlaufs des „Running Eluenten“ und der Natronlauge wurden die Säulen mehrmals vorsichtig aufgespült.

Der Regenerationsvorgang war nun nur noch nach Beendigung der Elution notwendig.

III.4.4 Lagerung der Boronatsäulen

Die Lagerung der Säulen erfolgte unter Lichtschutz in mit Wasser gefüllten Reagenzgläsern im Kühlschrank bei 0° bis 5° Celsius. Zur erneuten Verwendung der Säulen war es lediglich notwendig, diese rechtzeitig auf Raumtemperatur zu bringen, vorausgesetzt, dass sie nicht länger als einen Tag aufbewahrt wurden.

III.5 Elution

III.5.1 Grundzüge des Elutionsschemas

Das bei der Affinitätschromatographie verwendete Elutionsschema zur Wiederfindung der einzelnen Substanzen wurde von Siebecker (1999) neu entwickelt.

Im Vergleich zu vorher publizierten Elutionsschemata traten bei seinen Messungen in der RP-HPLC-Analyse durch Verwendung von Essigsäure deutlich weniger unerwünschte Substanzpeaks auf. Es war ihm zudem möglich, den überwiegenden Teil der eingesetzten Stoffmenge Salsolinol zurückzugewinnen.

In dieser Arbeit wurde zunächst der höchste Wiederfindungswert für die einzelnen Substanzen nach Sammeln der einzelnen Essigsäurefraktionen mit Hilfe der HPLC ermittelt. Der höchste Wiederfindungswert für alle zu messenden Substanzen ergab sich für die dritte Essigsäurefraktion.

Die RP-HPLC-Analysen der Proben, die nach der fünften Essigsäurefraktion aufgefangen worden waren, ergaben stets eine Null-Linie ohne Peaks. Es war also davon auszugehen, dass die Substanzen durch die weiteren Elutionsschritte ausgewaschen wurden und in den Boronatsäulen, nach Abschluss der Regeneration, keine Dirole mehr enthalten waren.

III.5.2 Durchführung der Elution

Konditionierung der Boronatsäulen

- A: 5 ml Running Eluent
- B: 1 ml Methanol/H₂O 70:30 (v/v)
- C: 5 ml H₂O
- D: 5 ml Running Eluent

Auftragen der Probe

- E: 500 µl Probe

Ausspülen von Störsubstanzen

- F: 5 ml H₂O
- G: 1 ml Methanol/H₂O 70:30 (v/v)
- H: 4 ml Methanol
- I: 2 ml Methanol/H₂O 70:30 (v/v)

Elution der Dirole

- J: 250 µl Essigsäure 0,25 M
- K: 250 µl Essigsäure 0,25 M
- L: 250 µl Essigsäure 0,25 M (Sammeln der 3. Fraktion)
- M: 500 µl Essigsäure 0,25 M

- N: 1 ml H₂O
- O: 1 ml Running Eluent
- P: 1 ml NaOH 0,02 M

Regeneration der Säulen

- Q: 4 ml NaOH 0,02 M
- R: 5 ml H₂O
- S: 5 ml Essigsäure 0,05 M
- T: 10 ml H₂O

III.6 Aufbereitung der Urinproben

Bei den Messungen sollte sowohl die Konzentration der gebundenen als auch der freien TIQ-Derivate ermittelt werden. Da nur die freien Anteile gemessen werden können, weil nur diese die für die Affinitätschromatographie notwendige Diol-Konfiguration aufweisen, wurden die gleichen Proben aufgeteilt und im weiteren Verlauf in zwei unterschiedlichen Verfahren aufgearbeitet. So wurde sowohl die Konzentration der Substanzen in bereits freiliegender Form, als auch die Gesamtkonzentration der Substanzen nach Lösen der noch gebundenen Anteile ermittelt. Die Lösung konnte durch Enzymzusatz und Wärmebad erreicht werden.

Aus den jeweiligen Ergebnissen konnte im Anschluss rechnerisch auch die Konzentration der gebundenen Anteile ermittelt werden:

$$\text{TIQ}_{\text{gebunden}} = \text{TIQ}_{\text{gesamt}} - \text{TIQ}_{\text{frei}}$$

Beiden Verfahren war folgender Schritt gemeinsam:

Die tiefgefrorenen Urinproben wurden vor den Messungen bei Raumtemperatur schonend aufgewärmt. Nach gründlicher Durchmischung des Urins mit Hilfe eines Kreisschüttlers wurden die Proben bei 4° Celsius für eine Dauer von 10 Minuten mit 1500 g zentrifugiert. Dem entstandenen Überstand wurden 500 µl entnommen und in ein Eppendorfröhrchen gefüllt.

Anschließend wurden den Proben zur Einstellung eines pH-Wertes von 5,0 jeweils 250 µl Acetat-Puffer 0,2 M, zugefügt.

Zur Bestimmung der Konzentration der freien Anteile wurden den Proben als nächstes 10 µl 3,4 Dihydroxybenzylamin (3,4 DHBA) 0,1 mM, 250 µl Running Eluent, pH 8,6 und 250 µl H₂O zugefügt.

Nach gründlicher Durchmischung wurde 500 µl entnommen und auf die Boronatsäulen gegeben.

Zur Bestimmung der Gesamtkonzentration wurden die Proben mit 5 IE Arylsulfatase Typ

IV (E.C.3.3.6.1), sowie 400 IE β -Glucuronidase (E.C. 3.2.1.31) versetzt und nach Durchmischung für 16 Stunden in einem Wärmebad bei 30° Celsius inkubiert. Nach Abschluss des Wärmebades wurde den Proben 10 μ l 3,4 Dihydroxybenzylamin (3,4 DHBA) 0,1 mM und 250 μ l Running Eluent, pH 8,6 zugefügt.

Der den Proben zugefügte Running Eluent war notwendig, um den pH-Werte der Proben in den neutralen bis alkalischen Bereich anzuheben. Dadurch kann eine verbesserte Bindung der Testsubstanzen an die Boronat-Gruppen erreicht werden.

Als interner Chromatographie-Standard diente das in allen Proben enthaltene DHBA (Moser et al. 1995).

III.7 Stammlösung (Pool)

Zur Messung der Proben war es nötig, die gesuchten Substanzen in verschiedenen Konzentrationen herzustellen, um die bestmögliche Konzentration für die Messungen nutzen zu können. Bei Konzentrationen von 10^{-7} konnten die angezeigten Peaks am besten ausgewertet werden, so dass diese Konzentration für die weiteren Messungen als Standard diente.

Aus den Einzelsubstanzen wurde eine Stammlösung hergestellt, die bei -40° C gelagert wurde. Vor dem Beginn einer Messreihe wurden regelmäßig aus dieser Stammlösung Standardproben zur Bestimmung von Retentionszeit und Referenzpeakhöhe in entsprechender Konzentration hergestellt und in die HPLC injiziert, der Rest wurde anschließend verworfen.

III.8 Berechnung der Substanzkonzentrationen im Urin

Nachdem für jede der untersuchten Substanzen Salsolinol, N-Methyl-Salsolinol, Norsalsolinol und N-Methyl-Norsalsolinol die einzelnen Peakhöhen ermittelt worden waren, konnten die einzelnen Substanzkonzentrationen errechnet werden.

Da die Urinproben vor der RP-HPLC-Analyse einer umfangreichen Aufarbeitung unterzogen worden waren, waren zur Berechnung der endgültigen Konzentrationen der untersuchten TIQ-Derivate einige Berechnungen notwendig.

- (1) Zunächst musste der Wiederfindungswert in der Affinitätschromatographie einbezogen werden.

Dieses geschah vor Beginn der Analysen für jede einzelne Testsubstanz jeweils für die Aufbereitung mit und ohne Wärmebad.

$$\text{Peakhöhe}_{\text{kor}} = \text{Peakhöhe}_{\text{Probe}} \times 100 / \text{Wiederfindungswert}$$

- (2) Bei der Berechnung der Konzentration musste außerdem berücksichtigt werden, dass 500 μl Urin auf die Boronatsäulen gegeben und mit 250 μl Essigsäure eluiert wurde. So ergab sich eine Konzentration um den Faktor 2.

$$\text{Konzentrationsfaktor KF} = 500 \mu\text{l} / 250 \mu\text{l} = 2$$

- (3) Da die Aufbereitung der beiden Analysewege (mit Einsatz von Enzymen und ohne Enzyme) unterschiedliche Mengen an Reagenzien vorsah, wurde für jede Methode ein eigener Verdünnungsfaktor errechnet, der die Mengen der zur Analyse gebrauchten Reagenzien berücksichtigte.

- (4) Um die vorläufige Konzentration der jeweiligen Substanz überhaupt ermitteln zu können, musste für jede einzelne Substanz eine Eichkurve ermittelt werden. Anhand mehrerer Einzelmessungen der jeweiligen Substanz konnte anhand der entstandenen Peaks eine Geradengleichung ermittelt werden, aus der sich dann die vorläufige Konzentration des jeweiligen TIQ-Derivates ermitteln ließ.
Eine der Eichkurven und die dazugehörige Geradengleichung ist beispielhaft in Abbildung 19 dargestellt.

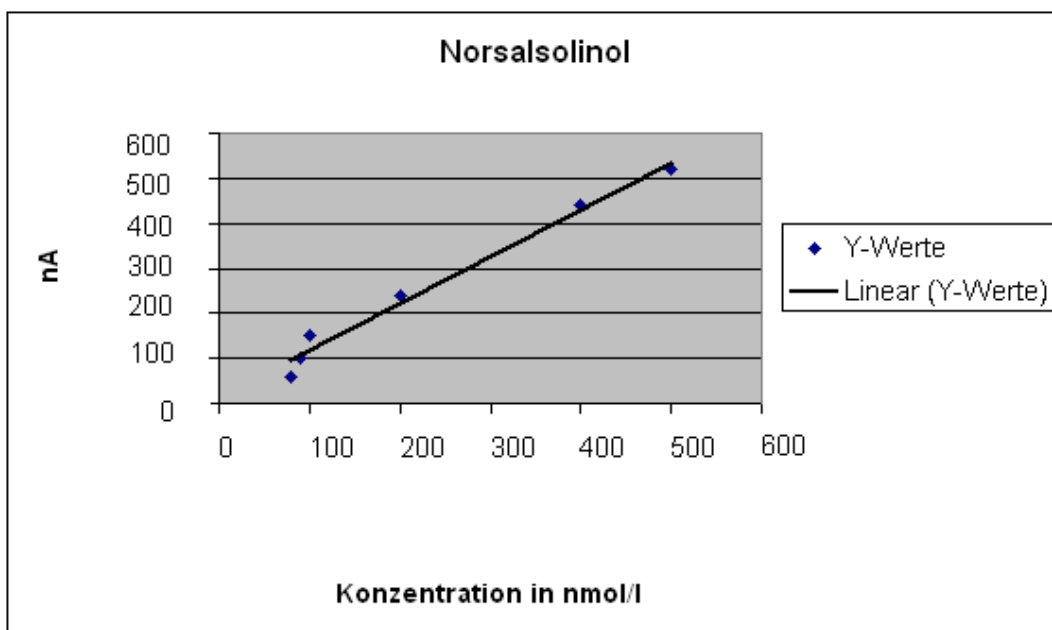


Abbildung 19: Beispielhaft die Darstellung der Eichkurve zur Berechnung der vorläufigen Konzentration für Norsalsolinol mit der entsprechenden linearen Regression. Es besteht eine lineare Beziehung von Konzentration und Signal der ECD.

Für die Berechnung der endgültigen Konzentration der jeweiligen TIQ-Derivate ergab sich somit die Formel:

$$[\text{Subs}]_{\text{Probe}} = [\text{Subs}]_{\text{vorläufig}} \times \text{VF} / \text{PH}_{\text{kor}} \times \text{KF}$$

$[\text{Subs}]_{\text{Probe}}$ = endgültige Konzentration der jeweiligen Substanz

$[\text{Subs}]_{\text{vorläufig}}$ = aus der Eichkurve ermittelte Konzentration (siehe Schritt (2))

VF = Verdünnungsfaktor (siehe Schritt (4))

PH_{kor} = Peakhöhe Probe x 100/Wiederfindungswert (siehe Schritt (1))

KF = Konzentrationsfaktor der Methode (siehe Schritt (3))

III.9. Statistische Berechnungen

Die Berechnungen der Statistik erfolgten mit der Software SPSS für Windows in der Version 14.0 und 17.0.

Die errechneten Werte wurden in $nM \pm$ Standardfehler (SEM) angegeben (Feuerstein et al., 1997).

Als statistische Verfahren wurde vorerst die Varianz (ANOVA) berechnet, um die Konzentrationen der einzelnen untersuchten TIQ-Derivate der verschiedenen Gruppen (Erkrankte und Kontrollgruppe) untereinander vergleichen zu können. Weiterhin erfolgte die Ermittlung der Kovarianz mit den Faktoren Alter und psychischen Komorbiditäten (ja/nein), um eine Aussage über mögliche Einwirkungen dieser Faktoren auf die TIQ-Konzentration im Urin treffen zu können. Mit Hilfe einer Vierfeldertafel wurden Sensitivität und Spezifität ermittelt.

IV. Ergebnisse

IV.1 Bestimmung von Tetrahydroisochinolininen im Urin von Patienten mit Tic-Störungen und Kontrollpersonen

Es wurden Urinproben von fünf Patienten mit chronischer Tic-Störung und 39 Patienten mit einem Tourette-Syndrom zusammenfassend untersucht, somit ergab sich eine Gesamtzahl an Urinproben bei der Patientengruppe von 44 Proben.

Eine Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse liefert Tabelle 2.

Tabelle 2: Angabe von Konzentration der Mittelwerte der TIQ-Derivate im Urin von Patienten mit Tic/Tourette und im Urin von Kontrollpatienten in nmol/l. Weitere Angaben betreffen den Standardfehler (SEM), Spitzenwerte und die mittels der ANOVA und ANCOVA errechneten Werte für Varianz und Kovarianz von Alter und psychischer Komorbidität (ja/nein). Die gebundenen Werte sind errechnet.

TIQ-Derivate	Tic/Tourette					Kontrollpersonen					Varianz (F)	Kovarianz (F)
	Nachweis-häufigkeit		Konzentration gemessen (nmol/l)			Nachweis-häufigkeit		Konzentration gemessen (nmol/l)				
	(n)	(%)	↑↑	↓↓	\bar{x} (SEM)	(n)	(%)	↑↑	↓↓	\bar{x} (SEM)		
NS												
frei	44	100	981,00	19,90	388,47 (40,9)	24	100	306,00	8,91	121,50 (21,7)	21,37***	14,13**
gesamt	44	100	2007,00	115,00	759,93 (75,9)	22	91,7	1120,00	40,19	253,09 (53,4)	19,74***	11,17**
gebunden ¹⁾	43	97,7			384,07 (48,9)	17	70,8			195,08 (53,9)	4,94*	3,16*
NMNSAL												
frei	44	100	47,83	0,63	5,65 (1,5)	24	100	17,23	0,24	0,94 (0,7)	5,16*	1,05 ^{ns}
gesamt	44	100	300,00	3,40	26,50 (7,0)	24	100	94,98	0,13	10,64 (4,3)	2,51 ^{ns}	1,17 ^{ns}
gebunden ¹⁾	44	100			23,53 (6,6)	13	54,2			17,9 (6,0)	0,22 ^{ns}	0,18 ^{ns}
SAL												
frei	44	100	91,10	2,24	6,80 (2,3)	24	100	1,36	nm	0,06 (0,1)	4,61*	3,15*
gesamt	44	100	155,00	2,43	13,87 (3,9)	24	100	40,79	23,59	2,79 (1,9)	4,03*	7,27**
gebunden ¹⁾	42	95,5			7,93 (2,3)	3	12,5			22,30 (11,0)	2,88 ^{ns}	7,24**
NMSAL												
frei	44	100	210,00	19,57	76,62 (6,8)	19	79,2	82,33	7,27	14,54 (4,0)	33,96***	23,66***
gesamt	44	100	475,00	26,23	153,36 (15,2)	21	87,5	111,00	10,91	53,51 (6,9)	19,55***	13,30**
gebunden ¹⁾	44	100			76,74 (10,9)	19	79,2			32,00 (6,7)	5,39*	3,40*

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ns = nicht signifikant

n = Patienten/Probanden mit Substanznachweis

% = relative Nachweishäufigkeit

↑↑ : höchste gemessene Konzentration, ↓↓: niedrigste tatsächlich gemessene Konzentration, nm: nicht messbar, (die gemessene Konzentration lag in diesem Fall unterhalb der Nachweisgrenze dieser Methode)

1) = die gebundenen Werte sind errechnet

Bei einem Vergleich der Tetrahydroisochinolin-Konzentrationen von Kranken und Gesunden zeigt sich, dass die Erkrankten im Vergleich zu der Kontrollgruppe im Durchschnitt höhere Konzentrationen aller gemessenen Substanzen in freier und gebundener Form sowie in der Gesamtkonzentration aufweisen (s. Abbildung 20-23).

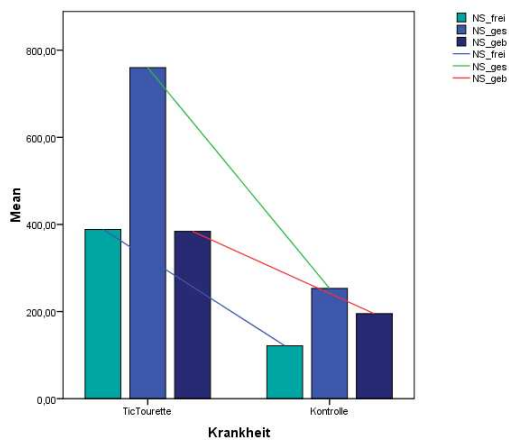


Abbildung 20: Vergleich der Mittelwerte von Norsalsolinol

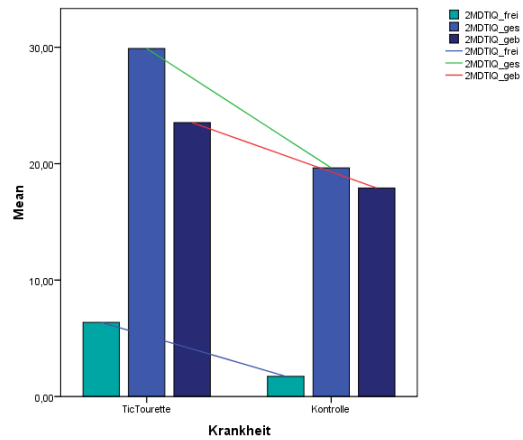


Abbildung 21: Vergleich der Mittelwerte von N-Methyl-Norsalsolinol

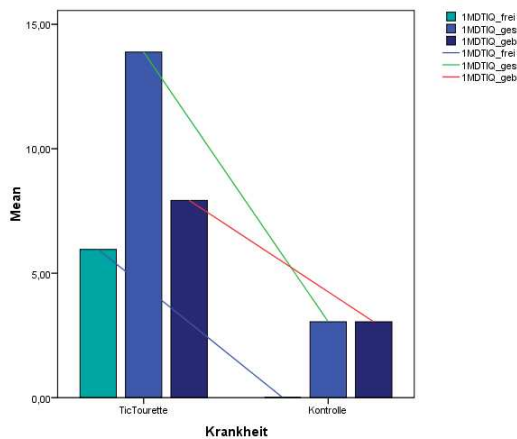


Abbildung 22: Vergleich der Mittelwerte von Salsolinol

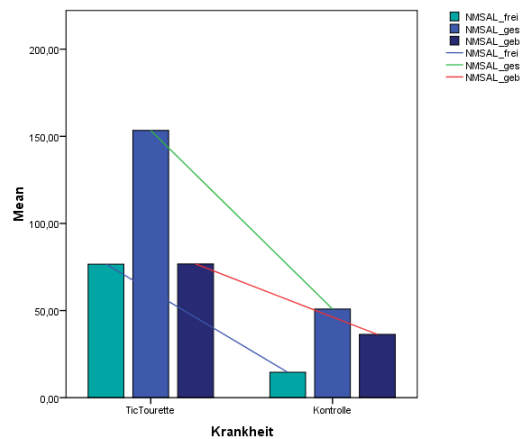


Abbildung 23: Vergleich der Mittelwerte von N-Methyl-Salsolinol

Signifikante Unterschiede ergeben sich bei allen vier Substanzen für die gemessenen freien Anteile der Tetrahydroisochinoline. Die Signifikanz mit $p < 0,001$ zeigt sich am eindrucksvollsten für die Substanzen Norsalsolinol_{frei} und N-Methyl-Salsolinol_{frei}. Im Vergleich der Konzentrationen der errechneten gebundenen Anteile ergeben sich signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) nur für die Substanzen Norsalsolinol und N-Methyl-Salsolinol. Signifikante Unterschiede im Vergleich der TIQ-Konzentrationen ergeben sich zudem für die Gesamtkonzentrationen von Norsalsolinol, Salsolinol und N-Methyl-Salsolinol. Auch hier zeigt sich ein besonders hohes Signifikanzniveau ($p < 0,001$) für die Substanzen Norsalsolinol und N-Methyl-Salsolinol. Dieses ist in den beiden folgenden Abbildungen (24, 25) noch einmal gesondert dargestellt.

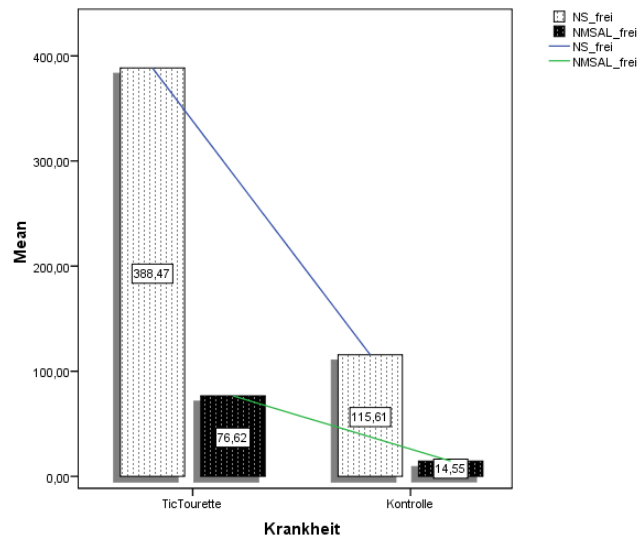


Abbildung 24: Vergleich Norsalsolinol frei und N-Methyl-Salsolinol frei

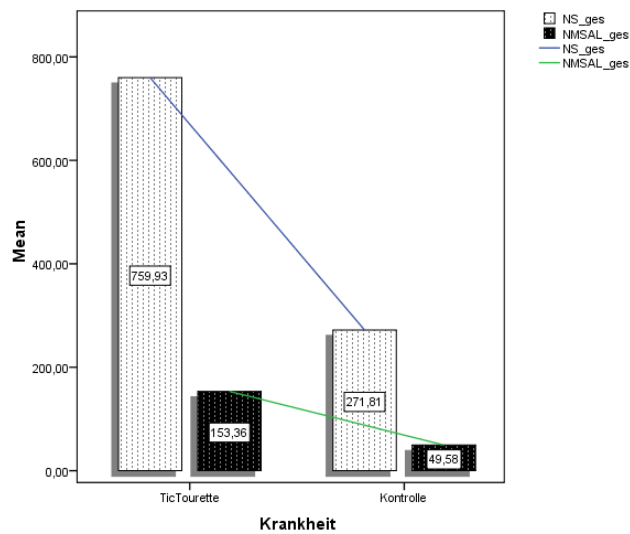


Abbildung 25: Vergleich Norsalsolinol gesamt und N-Methyl-Salsolinol_gesamt

IV.2 Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen den Faktoren Krankheit, Alter, Psychische Komorbidität und der Konzentrationen der Tetrahydroisochinoline im Urin

Aus Tabelle 2 lässt sich die Signifikanz der Kovarianz für den Einfluss der Erkrankung

Tic/Tourette auf die Konzentration der Tetrahydroisochinoline entnehmen. Einen hochsignifikanter Einfluss ($p < 0,001$) zeigt sich für die Substanz N-Methyl-Salsolinol in freier Form. Ein signifikanter Einfluss ($p < 0,01$) wird auch für die Substanzen

N-Methyl-Salsolinol_{gesamt}, Norsalsolinol_{frei/gesamt} und Salsolinol_{gesamt/gebunden} festgestellt. Ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,05$) besteht außerdem für die Substanzen Norsalsolinol_{gebunden}, Salsolinol_{frei} und N-Methyl-Salsolinol_{gebunden}. Lediglich N-Methyl-Norsalsolinol_{frei/gesamt/gebunden} wird durch die Erkrankung nicht signifikant beeinflusst.

Weiterhin unterschieden sich beide Gruppen (Kranke/Gesunde) im Alter voneinander. Es traten insbesondere innerhalb der Kontrollgruppe große Altersschwankungen auf. In der Kontrollgruppe wurden Urine von zwölf Kindern (Durchschnittsalter 9,5 Jahren, Standardabweichung 3,2 Jahre) und zwölf über 18-jährigen (Durchschnittsalter 38,2 Jahre, Standardabweichung 12,2 Jahre) gemessen.

Um festzustellen, ob das Alter die Konzentration der TIQ-Derivate im Urin beeinflusst wurde die Kovarianz mit dem Faktor „Alter“ ermittelt.

Es konnte bei dem Vergleich ein signifikanter Einfluss ($p < 0,05$) lediglich für die gebundenen Formen der Substanzen Norsalsolinol ($F=2,85$) und Salsolinol ($F=3,70$) festgestellt werden.

Als ein weiterer einflussnehmender Faktor auf die TIQ-Werte im Urin wurden psychische Komorbiditäten untersucht.

In der Kontrollgruppe lagen keine psychischen/psychiatrischen Erkrankungen vor. Bei den Personen mit Tic-Störungen traten in 18 Fällen komorbide psychische Erkrankungen auf. Wie bereits beschrieben sind Tic-Störungen besonders häufig vergesellschaftet mit einem ADHS.

In dieser Patientengruppe war bei 17 Personen ein zusätzlich bestehendes ADHS diagnostiziert worden. Bei zwei Patienten lag zudem die Diagnose einer Zwangserkrankung vor, zwei Patienten litten unter einer Angststörung. Bei einer Person wurde ausschließlich eine Zwangserkrankung neben einem Tourette-Syndrom diagnostiziert.

Ein signifikanter Einfluss der komorbiden psychischen Erkrankungen zeigt sich in der Gesamtkonzentration, freien und gebundene Form von Norsalsolinol (Norsalsolinol_{frei} ($F=3,50$, $p < 0,05$); Norsalsolinol_{gesamt} ($F=7,88$, $p < 0,01$); Norsalsolinol_{gebunden} ($F=5,65$, $p < 0,05$)) und bei den Substanzen N-Methyl-Norsalsolinol_{frei} ($F=5,75$, $p < 0,05$) und Salsolinol_{gebunden} ($F=3,00$, $p < 0,05$).

IV.3 Vergleich des Nachweises von TIQ im Urin von Patienten mit Tic/Tourette und der Kontrollgruppe unter Ausschluss der beeinflussenden Faktoren Alter und psychische Komorbidität

Um einen signifikanten Einfluss der Faktoren Alter und psychische Komorbidität auf die Ergebnisse der Urinalysen von vornherein auszuschließen, folgte eine erneute statistische Auswertung der Daten unter striktem Ausschluss von Personen mit dem Vorliegen einer psychischen Komorbidität und einem Alter über 18 Jahren.

In dieser Auswertung wurden die Konzentrationen der TIQ-Werte von 26 an Tic /Tourette erkrankten und 12 gesunden Personen unter 18 Jahren miteinander verglichen. Zwischen den beiden untersuchten Gruppen lag kein signifikanter Altersunterschied vor.

Das Durchschnittsalter der Personen mit Tic/Tourette betrug 10,7 Jahre (Standardabweichung 2,8 Jahre). Das Durchschnittsalter der Personen der Kontrollgruppe betrug 9,5 Jahre (Standardabweichung 3,2 Jahre).

Die Ergebnisse, dargestellt in Tabelle 3, ergaben, wie auch in der ersten Auswertung, signifikante Konzentrationen für die Tetrahydroisochinoline Norsalsolinol_{frei/gebunden/gesamt}, N-Methyl-Norsalsolinol_{frei}, Salsolinol_{gesamt} und N-Methyl-Salsolinol_{frei/gesamt}.

Ebenso wie in der ersten statistischen Analyse lag keine Signifikanz für die Konzentrationen des Tetrahydroisochinolins Salsolinol_{gebunden} vor.

Es zeigte sich nun jedoch auch ein signifikantes Ergebnis für die Substanz N-Methyl-Norsalsolinol_{gesamt/gebunden}. Keine Signifikanz im Vergleich zu der ersten Auswertung ergab sich für die Substanzen Salsolinol_{frei} und N-Methyl-Salsolinol_{gebunden}. Für die Substanz Salsolinol in gebundener Form war ein Gruppenvergleich nicht möglich, da es in der Gruppe der Kontrollpatienten nur bei einer Person möglich war, die Konzentration zu errechnen.

Tabelle 3: Konzentrationen der Mittelwerte der Tetrahydroisochinolin-Derivate im Urin von Patienten mit Tic-Störungen und im Urin von Gesunden in nmol/l. Weiterhin dargestellt sind die jeweiligen Standardfehler (SEM) und die errechnete Varianz.

TIQ-Derivate	Tic/Tourette					Kontrollpersonen					Varianz (F)
	Nachweis-häufigkeit		Konzentration gemessen (nmol/l)			Nachweis-häufigkeit		Konzentration gemessen (nmol/l)			
	(n)	(%)	↑↑	↓↓	\bar{x} (SEM)	(n)	(%)	↑↑	↓↓	\bar{x} (SEM)	
NS											
frei	26	100	797,00	73,58	344,74 (46,7)	12	100	185,37	20,65	66,27 (14,6)	15,87***
gesamt	26	100	1732,00	115,00	634,79 (70,8)	11	91,7	353,99	40,19	150,89 (28,1)	18,96***
gebunden ¹⁾	25	96,2			308,50 (50,4)	10	83,3			94,70 (21,5)	6,88*
NMNSAL											
frei	26	100	21,77	0,63	3,13 (1,0)	12	100	3,09	0,24	0,44 (0,3)	3,24*
gesamt	26	100	69,67	3,40	19,97 (3,8)	12	100	15,10	0,13	4,81 (1,5)	6,89*
gebunden ¹⁾	24	92,3			18,24 (3,8)	8	66,7			6,55 (1,7)	2,96*
SAL											
frei	26	100	91,10	4,95	7,45 (3,6)	12	100	1,36	nm	0,11 (0,1)	1,87 ^{ns}
gesamt	26	100	155,00	2,35	18,07 (6,4)	12	100	2,67	nm	0,22 (0,2)	3,53*
gebunden ¹⁾	26	100			10,62 (3,6)	1	8,3			2,67 (nk)	nk
NMSAL											
frei	26	100	210,00	21,15	77,86 (9,7)	10	83,3	20,49	7,27	10,50 (1,7)	18,11***
gesamt	26	100	475,00	45,00	150,12 (21,2)	11	91,7	105,00	10,91	46,09 (9,1)	9,67**
gebunden ¹⁾	26	100			72,30 (14,0)	11	91,7			36,54 (9,3)	2,53 ^{ns}

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ns = nicht signifikant, nk = nicht kalkulierbar

n = Patienten/Probanden mit Substanznachweis

% = relative Nachweishäufigkeit

↑↑: höchste gemessene Konzentration, ↓↓: niedrigste tatsächlich gemessene Konzentration, nm: nicht messbar, (die gemessene Konzentration lag in diesem Fall unterhalb der Nachweisgrenze dieser Methode)

¹⁾ = die gebundenen Werte sind errechnet

IV.4 Sensitivität und Spezifität der TIQ

Um herauszufinden, ob die nachgewiesenen Konzentrationen für die einzelnen Tetrahydroisochinoline im Urin als Test zur Unterscheidung zwischen Gesunden und Kranken geeignet ist, wurden für die einzelnen Substanzen Norsalsolinol, N-Methyl-Norsalsolinol, Salsolinol und N-Methyl-Salsolinol in freier Form Sensitivität und Spezifität berechnet (s. Tabelle 4).

Die Sensitivität beschreibt die Wahrscheinlichkeit, das Vorliegen einer Erkrankung durch

ein positives Testergebnis zu erkennen, und berechnet sich über die Anzahl der im Test positiv erkannten Kranken im Verhältnis zu der Gesamtzahl aller Kranken.

Die Spezifität beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass eine nicht erkrankte Person ein negatives Testergebnis erhält, und berechnet sich über die Anzahl der im Test negativ erkannten Gesunden im Verhältnis zu der Gesamtzahl aller Gesunden.

Die Berechnung erfolgte nach Ausschluss der Kovariaten psychischer Komorbidität. In die Berechnung gingen die gemessenen Werte aller 24 Personen der Kontrollgruppe und der 27 an Tic-Störungen erkrankten Personen ein.

Zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität war es zunächst notwendig einen Cut-off Wert zu bestimmen. Ergebnisse oberhalb dieses Wertes wurden als positiv für das Vorliegen einer Erkrankung, Werte unterhalb dieses Wertes als negativ für das Vorliegen einer Erkrankung gewertet.

Die Ergebnisse wurden daraufhin mit der im Vorfeld gestellten Diagnose verglichen.

Die Bestimmung des Cut-off Wertes erfolgte durch die Summenbildung des Mittelwertes der einzelnen Substanzen Norsalsolinol, N-Methyl-Norsalsolinol, Salsolinol und N-Methyl-Salsolinol mit ihrem jeweiligen Standardfehler. Hierbei wurden nur die Werte der Kontrollgruppe berücksichtigt.

Es zeigt sich, dass die durchgeführte Untersuchung zur Unterscheidung zwischen gesunden und kranken Personen für die Substanz N-Methyl-Salsolinol_{frei} mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 91,7 % eine gute Aussagekraft besitzt.

Tabelle 4: Darstellung der Vierfelder-Tafeln für die Konzentrationen von Norsalsolinol, N-Methyl-Norsalsolinol, Salsolinol, N-Methyl-Salsolinol in freier Form und Angabe von Sensitivität und Spezifität

Norsalsolinol_{frei}				N-Methyl-Norsalsolinol_{frei}			
Test	krank	gesund	Sens.: 74,1 %	Test	krank	gesund	Sens.: 44,4 %
+	20	9	Spez.: 62,5 %	+	12	2	Spez.: 91,7 %
-	7	15		-	15	22	
Gesamt	27	24		Gesamt	27	24	
Salsolinol_{frei}				N-Methyl-Salsolinol_{frei}			
Test	krank	gesund	Sens.: 37,0 %	Test	krank	gesund	Sens.: 100 %
+	10	1	Spez.: 95,8 %	+	27	2	Spez.: 91,7 %
-	17	23		-	0	22	
Gesamt	27	24		Gesamt	27	24	

IV.5 Erwartungswert der Grundgesamtheit

Es stellt sich nun noch die Frage, ob eine Aussage getroffen werden kann, in wieweit sich die gemessenen Werte auf die Grundgesamtheit, also auf alle an Tourette erkrankten und gesunden Personen übertragen lassen.

Hierüber gibt das Konfidenzintervall Auskunft, welches bei der Berechnung der one-way ANOVA mit berechnet werden kann. In dieser Berechnung wurde das 95%- Konfidenzintervall bestimmt.

Das Intervall bedeutet, dass die errechneten Mittelwerte aus den gemessenen Substanzen mit einer Wahrscheinlichkeit von x % auf die Grundgesamtheit zutreffen.

Bei dieser Berechnung wird allerdings erst einmal jede Gruppe für sich betrachtet.

Eine Darstellung der jeweiligen Mittelwerte und dem Konfidenzintervall ist in den Abbildungen 26 bis 29 dargestellt.

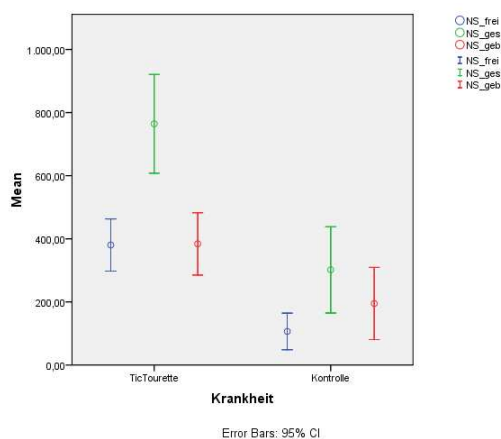


Abbildung 26: Vergleich der Mittelwerte mit Konfidenzintervall für Norsalsolinol

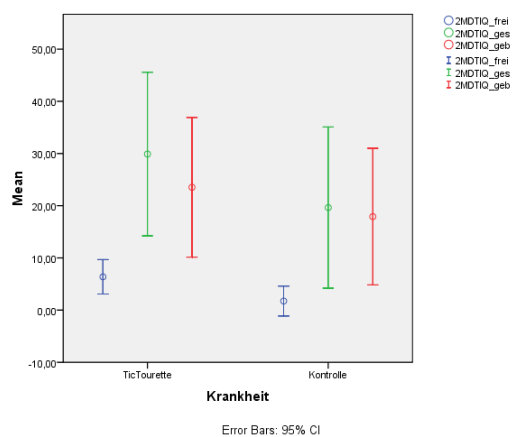


Abbildung 27: Vergleich der Mittelwerte mit Konfidenzintervall für N-Methyl-Norsalsolinol

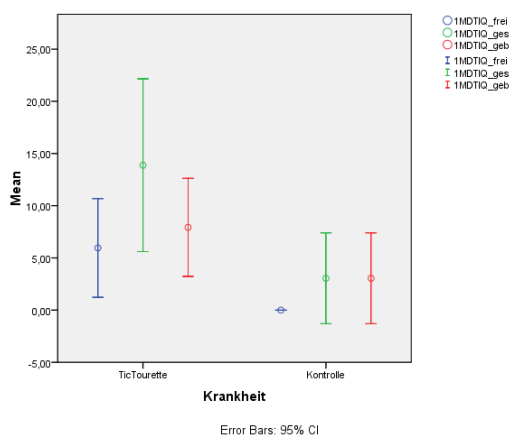


Abbildung 28: Vergleich der Mittelwerte mit Konfidenzintervall für Salsolinol

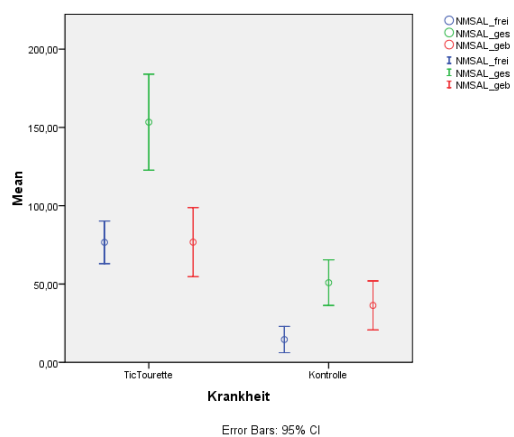


Abbildung 29: Vergleich der Mittelwerte mit Konfidenzintervall für N-Methyl-Salsolinol

Um die Mittelwerte beider Gruppen Tourette/Gesund miteinander direkt vergleichen zu können erfolgte die Berechnung mittels T-Test für unverbundene Stichproben. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle (Tabelle 5) dargestellt.

Tabelle 5: T-Test für unverbundene Stichproben

TIQ-Derivate	Levene's Test	T-Test für Gleichheit der Mittelwerte Differenz der Mittelwerte Sig. (2-seitig)	95 % Konfidenzintervall der Differenz	
	Signifikanz		Niedrigster Wert	Höchster Wert
NS				
frei	0,000	266,97***	174,50	359,43
gesamt	0,007	506,83***	321,47	692,19
gebunden ¹⁾	0,104	188,99*	18,79	359,21
NMNSAL				
frei	0,005	4,71**	1,42	8,00
gesamt	0,188	15,86ns	-4,14 ^T	35,86
gebunden ¹⁾	0,574	5,62ns	-18,51 ^T	29,74
SAL				
frei	0,001	6,74**	2,08	11,41
gesamt	0,036	11,08*	2,33	19,82
gebunden ¹⁾	0,102	4,88ns	-2,24 ^T	12,00
NMSAL				
frei	0,000	62,08***	46,37	77,78
gesamt	0,003	99,85***	66,45	133,25
gebunden ¹⁾	0,005	40,42**	13,96	66,87

Für Sig. (2-seitig) gilt: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ns = nicht signifikant

T = theoretischer Wert, ein negatives Ergebnis ist praktisch nicht möglich

¹⁾ = die gebundenen Werte sind errechnet

Der Levene's Test zeigt, dass die Gruppenunterschiede signifikant sind für die Substanzen NS_{frei} und NS_{gesamt}, NMNSAL_{frei}, SAL_{frei} und SAL_{gesamt} und NMSAL_{frei}, NMSAL_{gesamt} und NMSAL_{gebunden}, wie dies auch in Tabelle 2 schon zu ersehen war. Die Mittelwerte unterscheiden sich um den angegebenen Zahlenwert. Für NS_{frei} würde dies also bedeuten, dass die Werte der Substanz in dieser Studie bei Personen mit Tourette um 266,97 nmol/l höher sind, als bei der Gruppe der Gesunden. Im Hinblick auf die Grundgesamtheit muß nun das Konfidenzintervall betrachtet werden. Hieraus ergibt sich dann für NS_{frei}, dass die zu erwartenden Werte in der Grundgesamtheit tatsächlich zwischen 174,50 nmol/l und 395,43 nmol/l höher sind, als bei den Gesunden. Die große Spannweite lässt sich u.a. darauf zurückführen, dass die untersuchten Fallzahlen zu niedrig sind.

V. Diskussion

Tic-Störungen sind ein häufig auftretendes Phänomen im Kindes- und Jugendalter. Tics können für einen begrenzten Zeitraum vorkommen oder als chronische Tic-Störung mit motorischer, oder vokaler Manifestation in Erscheinung treten. Seltener tritt die Kombination von motorischen und vokalen Tics auf. Diese Form der Tic-Störung wird als Tourette-Syndrom bezeichnet.

Bis heute konnten die exakten pathophysiologischen Mechanismen, die an der Entstehung von Tic-Störungen beteiligt sind, nicht vollständig geklärt werden.

Es wird angenommen, dass Tics durch Wechselwirkungen genetischer, neurobiologischer und psychologischer Faktoren, sowie durch Umwelteinflüsse entstehen (Rothenberger et al., 2007).

Bildgebende Verfahren und neurophysiologische Studien haben zu der Annahme geführt, dass Veränderungen der Neurotransmission im Bereich der Basalganglien an der Pathophysiologie der Tic-Störungen maßgeblich beteiligt sind. Neuere Studien weisen auf Veränderungen im Bereich des sensorisch-motorischen Kortex hin, die als Ursache für das Entstehen, oder als Folge der Erkrankung anzusehen sind.

Welche Neurotransmitter im Einzelnen am Entstehen der Tics beteiligt sind, und auf welche Weise sie zu der Entstehung der Krankheit beitragen, bedarf noch weiterer Nachforschungen. Gegenwärtig sind am intensivsten Theorien erforscht, die auf eine Störung des dopaminergen Transmittersystems hinweisen.

Grundlegende Idee dieser Studie war herauszufinden, ob sich im Urin von Kindern und Jugendlichen mit Tic-Störungen veränderte Konzentrationen bestimmter TIQ im Vergleich zu Gesunden nachweisen lassen. Da TIQ aus Katecholaminen gebildet werden, deren Metabolismus bei Tic-Störungen verändert ist, könnte dies erniedrigte oder erhöhte Konzentrationen der TIQ zur Folge haben. Möglicherweise bewirken TIQ selbst Veränderungen auf pathophysiologischer Ebene, indem sie beispielsweise die Konzentrationen verschiedener Neurotransmitter modulieren. Da eine derartige Untersuchung bislang bei Tic-Störungen nicht durchgeführt wurde, liegen keine Daten vor, die zum Vergleich herangezogen werden können.

Die Analyse der vier gemessenen TIQ Norsalsolinol, N-Methyl-Norsalsolinol, Salsolinol und N-Methyl-Salsolinol im Urin erfolgte durch die Umkehrphasen-Hochleistungs-

Flüssigkeitschromatographie (RP-HPLC) nach vorheriger Auftrennung der Proben durch eine Affinitätschromatographie.

Der Analysevorgang richtete sich nach der von Siebecker (1999) neu entwickelten Methode zur quantitativen Bestimmung von Tetrahydroisochinolininen im Urin.

Es wurden die TIQ-Konzentrationen im Urin von 44 Patienten mit Tic-Störungen gemessen. Bei fünf Personen war bereits vor Studienbeginn eine chronische Tic-Störung, bei 39 Personen ein Tourette-Syndrom diagnostiziert worden. Die Diagnosestellung erfolgte anhand etablierter Fragebögen und anamnestischer Verfahren. Organische Ursachen waren zuvor ausgeschlossen worden.

Bei einigen Personen traten neben den Tic-Störungen weitere Erkrankungen auf.

Abgesehen von Zwangsstörungen fand sich als häufige Komorbidität ein Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), welches bei 17 Personen nachzuweisen war.

Da man auch bei ADHS von Veränderungen des dopaminergen Systems ausgeht, wurde in dieser Studie zudem der Frage nachgegangen, ob ein Einfluss dieser Erkrankung auf die TIQ-Konzentrationen festzustellen ist.

Um Veränderungen der TIQ-Konzentrationen durch eine aktuelle Medikation weitestgehend ausschließen zu können, wurden zumindest die schnell an- und absetzbaren Stimulanzien während der Sammelperiode pausiert.

Die Kontrollgruppe setzte sich aus 24 Probanden unterschiedlichen Alters zusammen. Bei keinem der Probanden lag eine Erkrankung vor, die zu einer Veränderung des Dopaminmetabolismus geführt hätte. Eine medikamentöse Therapie bestand nicht. Alle Probanden mussten sich vor Beginn der Sammelperiode einer von Moser (1998) beschriebenen Diät unterziehen, da die orale Aufnahme von Tetrahydroisochinolininen nachweislich ihre Konzentration im Urin beeinflussen kann (Riggin et al., 1976; Duncan et al., 1984; Niwa et al., 1989; Collins et al., 1990).

In dieser Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Konzentrationen der gemessenen TIQ bei der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht waren. Signifikante Ergebnisse zeigten sich für alle TIQ, die in ungebundener Form nachgewiesen werden konnten. Am eindeutigsten waren die Ergebnisse für die Substanzen Norsalsolinol_{frei} und N-Methyl-Salsolinol_{frei}. Auch nach Ausschluss der Kovariaten Alter und psychische Komorbidität blieben die Konzentrationen von Norsalsolinol_{frei} und N-Methyl-Salsolinol_{frei} signifikant erhöht. Es zeigte sich, dass die durchgeführte Untersuchung zur Unterscheidung zwischen gesunden und kranken Personen für die Substanz N-Methyl-Salsolinol_{frei} mit einer Sensitivität von 100 % eine

sehr gute Aussagekraft zum Nachweis der Erkrankung bei Personen besitzt.

Da Veränderungen des dopaminergen Neurotransmittersystems bei der Pathophysiologie von Tics involviert sind, stellt sich die Frage, welchen Einfluss TIQ auf die Dopaminkonzentration haben, und ob sie indirekt an der Entstehung der Erkrankung beteiligt sind. Vorab soll noch einmal eine Übersicht über verschiedene Erklärungsmodelle gegeben werden, die versuchen die Frage nach der Ursache einer erhöhten dopaminergen Aktivität bei Tic-Störungen zu beantworten. Die Wirkung einzelner TIQ auf den Dopaminhaushalt, direkt oder indirekt über Veränderungen anderer Monoamin-Konzentrationen, ist im Anschluss daran kurz dargestellt.

Dopaminerge Hyperaktivität

Die Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt wird bestimmt durch neuronale Aktivität, präsynaptische Dopamin-Produktion, Wiederaufnahme und Abbau des im synaptischen Spalt diffundierenden Dopamins. Weshalb es zu einer dopaminergen Hyperaktivität beim Tourette-Syndrom kommen könnte, erlaubt also verschiedene theoretische Ansätze.

Über die an den präsynaptischen glutamatergen kortiko-striatalen Nervenendigungen lokalisierten D2-Rezeptoren wirkt Dopamin überwiegend hemmend auf die nachgeschalteten GABAergen hemmenden Neurone, wodurch letztlich eine Enthemmung des exzitatorischen Neurons im Thalamus bewirkt wird. Anhand der Überlegung, dass nicht eine Konzentrationserhöhung von Dopamin im synaptischen Spalt ursächlich für eine dopaminerge Hyperaktivität sein kann, basierend auf dem Nachweis des erniedrigten Stoffwechsellendproduktes HVA, entstand die Theorie, dass eine erhöhte D2-Rezeptor-Bindung eine hypersensitive Reaktion striataler Neurone auf Stimuli bewirkt (Wolf et al., 1996; Singer et al., 1991; Wong et al., 1997) und so eine gesteigerte Aktivierung zur Folge haben könnte. Allerdings ist es bisher nicht gelungen eine erhöhte Bindung nachzuweisen (Yeh et al., 2006; Hwang et al., 2008).

Es wurden Studien durchgeführt, in denen versucht worden war eine dopaminerge Hyperinnervation, als eine deutlich erhöhte Anzahl dopaminerger Nervenendigungen nachzuweisen. Eine Folge hiervon wäre möglicherweise eine vermehrte Bindung von Dopamin an DAT-Rezeptoren oder aber eine erhöhte DAT-Rezeptordichte, damit Dopamin, welches ja wie beschrieben in nur geringen Konzentrationen abgebaut nachzuweisen ist in entsprechend größerer Menge wieder aus dem synaptischen Spalt entfernt werden kann. Es wurden sowohl Studien über die DAT-Rezeptor-Bindung mittels SPECT oder PET durchgeführt, als auch in vivo Messungen über die Bindung zu

vesikulären Monoamintransportern Typ 2 (VMAT2), welche Dopamin wieder in die Speichervesikel transportieren. Die Studienergebnisse hierzu sind sehr uneinheitlich (Singer et al., 1991; Malison et al., 1995; Wong et al., 1998; Meyer et al., 1999; Mueller-Vahl et al., 2000; Stamenkovic et al., 2001; Albin et al., 2003; Serra-Mestres et al., 2004). Veränderungen in der Freisetzung von Dopamin könnten auch durch eine erhöhte striatale präsynaptische Dopamin-Produktion bedingt sein. Hierzu existiert eine Studie von Ernst et al. (1999), in der eine erhöhte Aktivität der Dopa-Decarboxylase beschrieben wird.

Andere Autoren bevorzugen die Theorie der sogenannten phasischen Dysfunktion. Dopaminerge Neurone weisen zwei Arten von elektrischer Entladung auf. Es wird unterschieden zwischen tonischer und phasischer Aktivität. Während das durch die tonische Freisetzung (Basalrate) freigesetzte Dopamin direkt über die DAT wieder in die Zellen aufgenommen wird, akkumuliert das auf einen Stimulus hin freigesetzte Dopamin im synaptischen Spalt und stimuliert prä- und postsynaptische Rezeptoren. Bedingt durch eine reduzierte tonische Aktivität wäre eine erhöhte phasische Freisetzung auf einen Stimulus hin möglich. Die erniedrigte tonische extrazelluläre Dopaminkonzentration erklären die Autoren durch eine erhöhte Aktivität der DAT, was bedeuten würde, dass höhere Konzentrationen als dies normalerweise der Fall ist wieder in der Synapse anfallen. Passend zu dieser Hypothese konnte eine verstärkte Dopaminausschüttung nach Amphetamin-Gabe bei Patienten mit Tourette-Syndrom im Vergleich zu Gesunden nachgewiesen werden (Singer et al., 2003).

Auch auf kortikaler Ebene können Veränderungen zu einer dopaminergen Hyperaktivität führen. Dopamin wirkt entweder direkt auf kortikale Pyramidalneuronen oder indirekt, über zwischengeschaltete Interneuronen auf die Pyramidalneuronen, und bewirkt eine verstärkte Aktivierung glutamaterger Neurone. Hier sei noch einmal auf die Studien von Minzer et al. (2006) und Yoon et al. (2007) hingewiesen, die eine erhöhte D2- und DAT-Rezeptor-Dichte bei Patienten mit Tourette-Syndrom nachweisen konnten.

Tetrahydroisochinoline und Dopamin

Die gemessenen Dihydro-Tetrahydroisochinoline (DHTIQ) werden im Bereich dopaminergener Neurone aus Dopamin gebildet.

Es konnte gezeigt werden, dass DHTIQ den Abbau von Dopamin verringern. Dopamin wird intrazellulär über eine Monoaminoxidase (MAO-B) zu 3,4-Dihydroxyphenylethylsäure (DOPAC) und extrazellulär überwiegend über die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) zu 3-Methoxytyramin (3-MT) abgebaut (siehe Abbildung 9). Letzlich entsteht als Endprodukt aus DOPAC und 3-MT Homovanillinsäure (HVA). Alle

DHTIQ, die auch in dieser Studie untersucht wurden, reduzierten HVA im Striatum von Ratten bei in vitro durchgeführter Mikrodialyse (Maruyama et al., 1993). Einfach methylierte Substanzen, wie N-Methyl-Norsalsolinol und Salsolinol reduzierten die Konzentration von DOPAC, hemmten also die MAO, wohingegen zweifach methylierte Substanzen wie N-Methyl-Salsolinol und solche ohne Methylierung wie Norsalsolinol kaum einen Einfluss hierauf zu haben schienen (Maruyama et al., 1993). N-Methyl-Salsolinol verhinderte zusätzlich den Abbau von DOPAC zu HVA über eine Hemmung der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) (Maruyama et al., 1993). Zudem waren alle DHTIQs in der Lage die extrazelluläre Dopamin-Konzentration zu erhöhen (Maruayma et al., 1993). Eine erhöhte Ausschüttung von Dopamin konnte auch nach Injektionen von TIQ im ZNS allgemein (Lorenc-Koci et al., 2000) und speziell in striatalen Nervenendigungen nachgewiesen werden (Michaluk et al., 2002). Nachweislich hemmen einige Substanzen auch die Wiederaufnahme von Dopamin durch den Dopamintransporter (DAT), indem sie mit Dopamin um die Bindungsstelle konkurrieren (Hirata et al., 1986; McNaught et al., 1996a, 1996b). Auf der anderen Seite sind bestimmte TIQ in der Lage eine durch Apomorphin ausgelöste dopaminerge Hyperaktivität effektiv zu blockieren und lokomotorische Aktivität wie auch Muskelrigidität zu verringern. Dies wurde von den hier untersuchten Substanzen allerdings nur für Salsolinol untersucht (Vetulani et al., 2001). Möglicherweise wird dieses durch Antagonisierung exzitatorischer Dopamin-Rezeptoren hervorgerufen (Antkiewicz-Michaluk et al., 2000; Vetulani et al., 2001).

Tetrahydroisochinoline und Noradrenalin

Außer auf Dopamin haben Tetrahydroisochinoline auch auf Noradrenalin einen modulierenden Einfluss (Mravec, 2006). Dieses Transmittersystem ist sowohl an der Genese der Tic-Störungen als auch an der Entstehung einer komorbiden ADHS beteiligt (Michaluk et al., 2002; Vetulani et al., 2003). In elektrophysiologischen Untersuchungen an Mäusen konnte gezeigt werden, dass die α_{2A} - und α_{2C} -Adrenozeptoren für die präsynaptische Autoinhibition und Freisetzung von Neurotransmittern verantwortlich sind (Hein et al., 1999, Trendelenburg et al., 2001).

Die Rolle des α_{2A} -Adrenozeptors als Hauptregulator der Noradrenalin-Freisetzung im präfrontalen Kortex sowohl in Ruhe, als auch bei handlungsinduziertem Stress wurde in mehreren Tierexperimenten bestätigt (van Veldhuizen et al., 1993; Dalley und Stanford 1995; Ihalainen und Tanila 2002). Über einen negativen Feedback-Mechanismus wird über diesen Rezeptor die Noradrenalin-Ausschüttung geregelt. Hohe Noradrenalin-Konzentrationen führen zu einer verringerten Freisetzung und umgekehrt. Der Einfluss

des präsynaptischen α_{2A} -Rezeptors auf die Dopaminfreisetzung ist hingegen schwächer (Ihalainen und Tanila, 2002) und wird über Noradrenalinaufnahme-Mechanismen reguliert. Außerdem wird Dopamin direkt von noradrenergen Nervenendigungen freigesetzt (Yamamoto und Novotney, 1998; Devoto et al., 2001; Morón et al., 2002).

TIQ besitzen eine hohe Affinität zu α_2 -Rezeptoren (Given und Longenecker 1983; Nimit et al., 1983) Dieses konnte noch einmal durch Vetulani et al. (Vetulani et al., 2001) bestätigt werden. Sie berichteten außerdem, dass applizierte TIQ, als Beispiel Salsolinol, nicht in der Lage seien, den untersuchten Dopaminrezeptor-Liganden Spiperon, den α_1 -Adrenozeptor-Liganden Prazosin und den β -Adrenozeptor-Liganden CGP12177 zu verdrängen. Nur der α_2 -Adrenozeptor-Ligand Clonidin konnte verdrängt werden. Dies kann als Spezifität der TIQ in Hinblick auf die α_2 -Adrenozeptoren gewertet werden und bedeutet, dass TIQ wie Norsalsolinol und Salsolinol über den α_2 -Rezeptor eine Erhöhung der Transmitter Noradrenalin und Dopamin bewirken können (Devoto et al., 2001).

Tetrahydroisochinoline und Serotonin

In Studien, die die Wirkung von TIQ auf Dopamin untersuchten, wurde auch der Einfluss auf den serotoninergen Stoffwechsel geprüft. Serotonin (5-HT) wird durch die Monoaminoxidase A (MAO-A) zu 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) oxidiert. Norsalsolinol, Salsolinol und N-Methyl-Salsolinol führten zu einer erhöhten Ausschüttung von Serotonin; das Abbauprodukt 5-HIAA wird durch diese Substanzen verringert (Maruyama et al., 1993; Thümen et al., 2003). Wie oben beschrieben ließen sich verringerte Werte bei Personen mit Tourette im Liquor nachweisen (Singer et al., 1982; Butler et al., 1979; Cohen et al., 1978).

Eine durch Kelland und Chiodo (1996) aufgestellte Hypothese beschreibt eine Modulation der Dopaminfreisetzung durch Serotonin. Diese ist abhängig vom Rezeptortyp. Über 5-HT_{1A} und 5-HT_{1B}-Rezeptoren wird Dopamin vermehrt ausgeschüttet, über 5-HT_{2A} wird die Ausschüttung gehemmt. In einer Studie von Moser et al. (2003) wurde gezeigt, dass N-Methyl-Norsalsolinol eine Erhöhung der 5-HT_{2A} mRNA bewirkt. Eine Erhöhung dieser Substanz bei Tic-Störungen könnte möglicherweise regulatorische Funktion auf einen erhöhten dopaminergen Haushalt besitzen.

Die in dieser Studie erlangten Messergebnisse lassen vermuten, dass erhöhte Konzentrationen der TIQ im Urin einem Überschuss an Dopamin im ZNS entsprechen. Es mangelt zwar immer noch an verlässlichen Daten, die eine definitive Korrelation zwischen

den TIQ-Konzentrationen im Urin und denen im zentralen Nervensystem beweisen würden, dennoch war es Moser et al. (1996a) gelungen eine Wechselbeziehung zwischen den gemessenen Salsolinol-Konzentrationen im Urin und im Liquor nachzuweisen. Zudem konnte in einer weiteren Studie ein paralleler Anstieg von TIQ-Derivaten auf beiden Seiten der Blut-Hirn-Schranke aufgezeigt werden (Thümen et al., 2002; Scholz et al., 2004).

Die erhöhten TIQ-Konzentrationen könnten Folge erhöhter Dopamin-Konzentrationen sein, die aufgrund einer verstärkten Synthese entstanden sind. Ernst et al. (1989) wiesen eine erhöhte Dopa-Decarboxylase-Aktivität bei Kindern mit einem Tourette-Syndrom nach. Möglich wäre auch, dass die erhöhte Konzentration von Dopamin durch eine erhöhte dopaminerge Innervation bewirkt wird, wie von Singer et al. (1991), Malison et al. (1995) und Müller-Vahl et al. (2000) beschrieben. Die dennoch niedrigen HVA-Spiegel im Liquor von Patienten mit TS könnten durch Hemmung der dopaminergen Abbauvorgänge durch die TIQ bewirkt werden. Möglich ist auch, dass das Dopamin anstatt den normalen Abbauweg zu beschreiten überwiegend zu TIQ umgewandelt wird, wodurch sich die Krankheit selbst unterhält. DHTIQ, so auch die von uns untersuchten, verringern den Abbau von Dopamin. Wie schon beschrieben entsteht also weniger HVA (Butler et al., 1979, Cohen et al., 1978, 1979; Leckman, 1988), wie für die hier gemessenen DHTIQ von Maruyama et al. (1993) nachgewiesen wurde. Zudem induzieren DHTIQ einerseits eine verstärkte Dopamin-Ausschüttung, entweder direkt, oder über andere Transmittersysteme; andererseits sind sie in der Lage die Bindungsstellen der Dopamintransporter zu besetzen, so dass weniger Dopamin in die Zellen aufgenommen werden kann. Eine Erhöhung der extrazellulären Dopamin-Konzentration wäre die Folge. Andererseits könnten TIQ noch unbekannte physiologische Funktionen zur Regulation hoher Dopaminkonzentrationen aufweisen. Tatsache ist, dass N-Methyl-Norsalsolinol eine Reduktion der TIQ über eine Veränderung des Serotonin-Metabolismus bewirken kann. Alternativ könnte man auch davon ausgehen, dass Tic-Störungen auf dem Boden einer zu geringen Dopaminkonzentration entstehen. Dopamin könnte über einen aberranten Abbauweg verstärkt zu TIQ umgebaut werden, sodass den Zellen weniger Dopamin zu Verfügung steht. Auch so ließen sich die erniedrigten HVA-Level im Liquor bei Tourette-Patienten erklären. Einen weiteren Beweis für die Theorie, dass zumindest tonisch niedrige Dopaminkonzentrationen vorliegen müssten, zeigt sich in der Studie von Singer et al. (1982), in der ein Anstieg von HVA, nach Behandlung mehrerer Patienten mit Haloperidol erzeugt werden konnte. Niedrige Dopaminspiegel könnten eine Hypersensitivität der Dopaminrezeptoren, bzw. eine verstärkte Rezeptorbindung bewirken und dadurch zu einer dopaminergen Hyperaktivität führen. Eine erhöhte D2-

Rezeptorbindung im Striatum konnte allerdings bisher nur durch Wolf et al. (1996) nachgewiesen werden. Die erniedrigten HVA-Level könnten auf dem Wege eines negativen Feedback-Mechanismus über die hypersensitiven postsynaptischen D2-Rezeptoren (Singer et al., 1982, 2003; Segawa, 2003) oder über die präsynaptischen D2-Rezeptoren, welche Dopaminsynthese und -ausschüttung regulieren, entstehen (Singer et al., 1982). In PET-Studien wurde eine metabolische Unterfunktion im frontalen Kortex, im Cingulum, Inselkortex und im inferioren Striatum dargestellt (de Mattos und de Rosso, 1995).

Die Vorstellung tonisch niedriger Dopaminlevel wird auch von Grace (1993), Singer et al. (2003) und Wong et al. (2008) unterstützt. Die Forschergruppen vermuten zusätzlich aber eine verstärkte phasische Dopaminausschüttung. Diese wird eventuell durch eine erhöhte DAT-Aktivität bewirkt, die verstärkt Dopamin in die Zellen zurückholt, sodass bei der nächsten Erregung eine erhöhte Menge an Dopamin freigesetzt werden kann. Diese Theorie ließe womöglich eher auf niedrige TIQ-Konzentrationen schließen, es sei denn es gäbe zusätzlich noch eine verstärkte Dopaminsynthese. Möglich ist, dass die phasisch erhöhten Dopamin-Konzentrationen nicht durch vermehrte Aufnahme über die DAT, sondern durch TIQ ausgelöst werden.

Anders, als im obigen Fall wäre auch zu überlegen, ob die hohen TIQ-Werte der Regulation der erniedrigten Dopamin-Konzentrationen dienen.

Es bleibt weiterhin zu klären, ob die hier gemessenen erhöhten Konzentrationen von TIQ nur aus einer zentral vermehrten Synthese resultieren, oder ob möglicherweise auch eine erhöhte Synthese in der Peripherie hierbei eine Rolle spielt (Scholz et al., 2004). Einige TIQ können im peripheren Nervensystem über Noradrenalin-Transporter aufgenommen werden. Für bestimmte TIQ konnte Blut-Hirn-Schranken-Gängigkeit nachgewiesen werden (Makino et al., 1988; Thümen et al., 2002; Song et al., 2006).

Also wäre auch eine exogene Zufuhr in das zentrale Nervensystem vorstellbar. In vielen Nahrungsmitteln wie beispielsweise Sojaprodukten, Schokolade, Portwein, Bananen oder Käse konnten TIQ (Makino et al., 1988; Niwa et al., 1989) und DHTIQ nachgewiesen werden (Duncan et al., 1984; Strölin Benedetti et al., 1989a). Pianezzola et al. (1989) und Strölin Benedetti et al. (1989b) belegten zudem, dass die Aufnahme von Salsolinol mit der Nahrung zu einer vermehrten Ausscheidung von Salsolinol im Urin führt.

Bei den DHTIQ wurden in Bezug auf die Blut-Hirn-Schranken-Gängigkeit bisher Untersuchungen mit den Substanzen N-Methyl-Norsalsolinol (Thümen et al., 2002), N-Methyl-Salsolinol (Lorenz-Koci et al., 2008) und Salsolinol durchgeführt. NMNSAL und

NMSAL konnten zumindest im Tierversuch bei der Ratte in gewissem Umfang die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Eine exogene Zufuhr ins ZNS wäre also theoretisch auch beim Menschen denkbar. Dies müsste allerdings erst einmal nachgewiesen werden. Salsolinol hingegen gelangt im Versuch mit Ratten nicht über die Blut-Hirn-Schranke (Song et al., 2006). Gleichzeitig muß daher auch der Frage nachgegangen werden, ob bei Personen mit Tic-Störungen eventuell Stoffwechselstörungen vorliegen, die bei diesen zu einer Schrankenstörung im ZNS führen und dadurch die erhöhten Konzentrationen der in der Peripherie gebildeten oder über die Nahrung zugeführten DHTIQ bedingen.

Der Einfluss von TIQ-haltigen Nahrungsmitteln auf die Konzentrationen im Urin kann in dieser Studie weitestgehend ausgeschlossen werden, da alle Probanden eine Diät zur Restriktion von TIQ während der Sammelperiode einhielten. Oral zugeführte ungebundene TIQ würden zudem schnell durch Sulfonisierung und Glucuronidierung inaktiviert werden (Moser, 1998). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen aber hohe Konzentrationen aller TIQ in ungebundener Form.

Dennoch wäre es interessant den Einfluss von TIQ-haltigen Nahrungsmitteln und Getränken auf die Konzentrationen und eine mögliche Veränderung der Tic-Symptomatik hin zu untersuchen. Bisher gibt es nur eine Studie, die den Einfluss von Nahrungsmitteln und Getränken auf Tic-Störungen untersucht (Müller-Vahl et al., 2007). Diese berücksichtigt allerdings nicht den Gehalt von TIQ.

Salsolinol besitzt am heterozyklischen Ringsystem in Position 1 ein Chiralitätszentrum mit vier verschiedenen Liganden (Kohlenstoff, Stickstoff, Wasserstoff, Methylgruppe). Die beiden Enantiomere (R)- und (S)-Salsolinol unterscheiden sich durch die Stellung der Methylgruppe und des Wasserstoffatoms. Dargestellt in Abbildung 30.

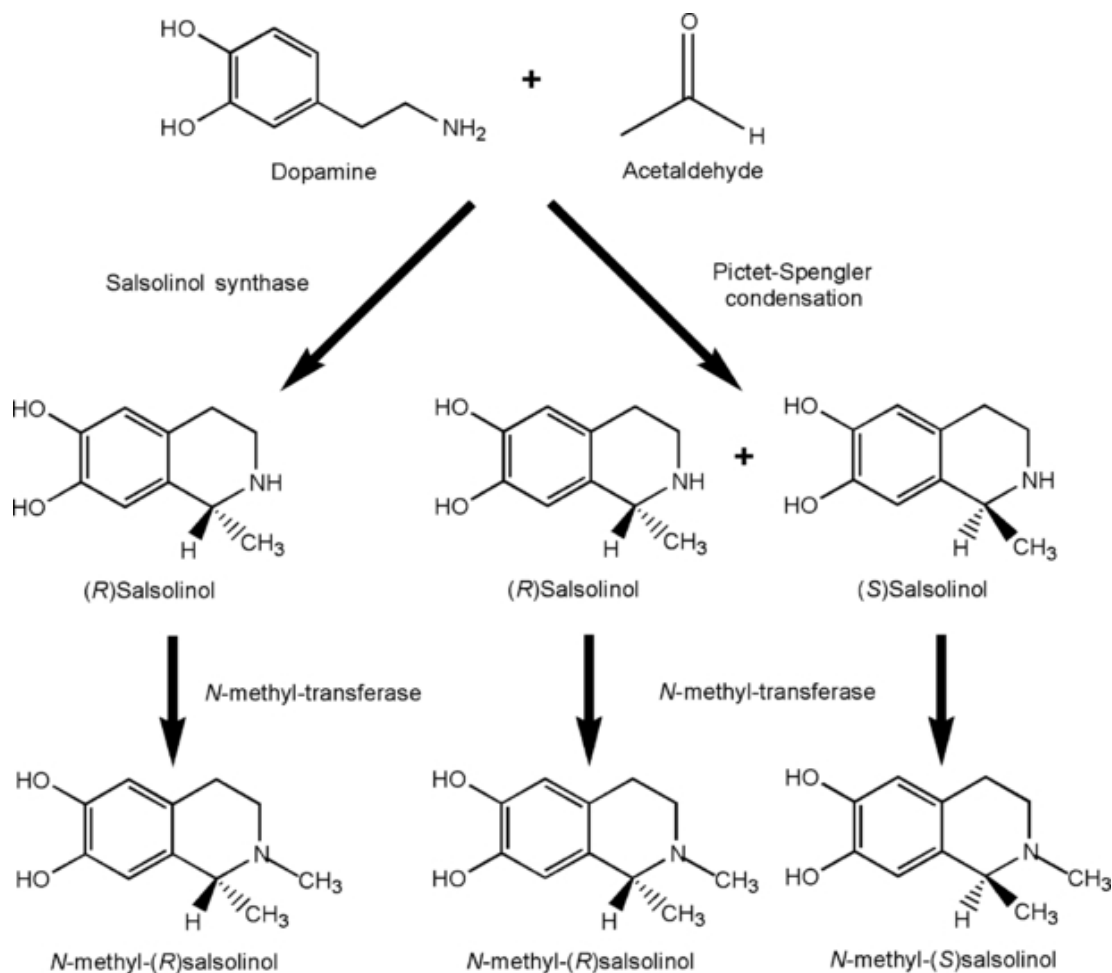


Abbildung 30: Synthese von (R)- und (S)-Salsolinol von Dopamin und Acetaldehyd.
Aus DeCuyper et al., 2008

Während im Gehirn und auch im Urin des Menschen nahezu ausschließlich das (R)-Enantiomer nachzuweisen ist, findet sich in Nahrungsmitteln vorzugsweise das (S)-Enantiomer (Dordain et al., 1984; Duncan et al., 1984; Dostert et al., 1988; Strölin Benedetti et al., 1989a).

Die Aufnahme von Salsolinol über die Nahrung hat eine vermehrte Ausschüttung dieser Substanz im Urin zur Folge (Pianezzola et al., 1989; Strölin Benedetti et al., 1989b). Die Relation der Enantiomere verändert sich nicht durch das Einhalten der oben beschriebenen Diät. Zur Bestimmung der Konzentration von endogenem Salsolinol ist es also nicht erforderlich, beide Enantiomere zu bestimmen. Dennoch kommt es, abhängig von der Dopamin-Konzentration, zu einer ungleichen Bildung von Salsolinol-Enantiomeren. Die Synthese erfolgt zum einen nicht enzymatisch in einer Pictet-Spengler-Reaktion (Schöpf und Bayerle, 1934; Cohen und Collins, 1970) und bildet zu gleichen Teilen (R)- und (S)-Salsolinol, zum anderen wird enzymatisch durch eine spezifische Salsolinol-Synthase (Naoi et al., 2002) (R)-Salsolinol gebildet. Wie bereits beschrieben entstehen

nach Methylierung die Substanzen

N-Methyl-(R)-Salsolinol und N-Methyl-(S)-Salsolinol. Anscheinend erfolgt, abhängig von der Dopamin-Konzentration, die Salsolinol-Synthese enzymatisch oder nicht-enzymatisch. Hohe Dopamin-Level führen verstärkt zur Bildung beider Enantiomere über die Pictet-Spengler-Kondensation, während unabhängig vom Dopamin-Level auf enzymatischem Weg lediglich (R)-Salsolinol gebildet wird (Maruyama et al., 1993; De Cuyper et al., 2008).

So könnte es in einer weiteren Studie von Interesse sein, bei den Messungen zwischen diesen beiden Enantiomeren zu differenzieren. Möglicherweise treten hier Veränderungen des Verhältnisses der Enantiomere im Vergleich zu Gesunden auf.

Es bleibt noch zu klären, weshalb einerseits Norsalsolinol als sogenannte Vorläufersubstanz und andererseits die methylierte Form von Salsolinol erhöht sind. Beide DHTIQ besitzen ein ähnliches Wirkmuster – zumindest in Bezug auf die Hemmung der Monoaminoxidase, die beim Dopamin und Serotonin-Abbau eine wichtige Rolle spielt.

Tourette-Syndrom und ADHS

Der ätiologische Zusammenhang zwischen ADHS und dem Tourette-Syndrom ist umstritten. Dennoch treten beide Erkrankungen überzufällig häufig gemeinsam auf. Bei 50 % der Patienten mit TS wird als Zweiterkrankung ein ADHS diagnostiziert (Rothenberger et al., 2007).

Es wird diskutiert, ob eine gemeinsame Vererbung beider Erkrankungen vorliegt (Comings, 1997; Pauls et al, 1993). Für Fälle, in denen das ADHS zeitlich erst nach der Tic-Symptomatik beginnt, wird zumindest von einer genetischen Disposition ausgegangen (Pauls et al., 1993).

Bei einem ADHS liegen wie bei Tic-Störungen Dysfunktionen der kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regelkreise vor (Yordanova et al., 1996, 1997; Banaschewski et al, 2003b, 2007). Beiden Krankheitsbildern gemeinsam ist weiterhin ein Missverhältnis monoaminerges Neurotransmitter. In den dopaminreichen Arealen der Basalganglien finden sich TIQ in ausgeprägten Konzentrationen (Musshoff et al., 1999, 2003, 2005), so dass anzunehmen ist, dass ihre Bildung durch die Dopamin-Konzentration bestimmt wird. Von hier aus scheinen sie einen modulierenden Einfluss auf verschiedenste Neurotransmitter auszuüben (Michaluk et al., 2002; Vetulani et al., 2003).

Wie sich in dieser Studie gezeigt hat, wirkt sich die Erkrankung ADHS signifikant auf die Konzentrationen der Tetrahydroisochinoline Norsalsolinol, N-Methyl-Norsalsolinol und Salsolinol aus.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in dieser Studie die Ausgangshypothese bestätigt werden konnte, die besagt, dass TIQ-Konzentrationen bei Kindern und Jugendlichen mit Tic-Störungen und auch ADHS im Vergleich zu Gesunden verändert sind.

Qualitativer und quantitativer Nachweis der gemessenen Substanzen zeigten im Vergleich zu gesunden Personen signifikant erhöhte Werte für alle in freier Form vorliegenden TIQ. Eine begleitende ADHS beeinflusst zusätzlich die Konzentrationen einiger Substanzen. Nach Prüfung der Validität zeigte sich eine sehr gute Sensitivität und Spezifität für die Messwerte der Substanz N-Methyl-Salsolinol_{frei}. Diese Substanz könnte in Zukunft als potentieller Marker oder Verlaufsparemeter bei Tic-Störungen eingesetzt werden. Es bleibt jedoch weiterhin zu klären, ob die erhöhten TIQ-Konzentrationen eine Folge der veränderten Vorgänge bei Tic-Störungen sind, oder ob sie ursächlich an der Entstehung beteiligt sind.

Bei weiteren Studien, die sich mit dieser Thematik befassen, sollten weitere Parameter, die hier nicht beachtet wurden untersucht werden.

Zunächst wäre es sinnvoll, unterschiedliche Altersklassen auch bei der Patientengruppe zu berücksichtigen, da ein Einfluss des Alters auf die Konzentration einiger TIQ zu erkennen war. Es wäre zudem wünschenswert Patienten zu rekrutieren, bei denen noch keine Medikation eingesetzt wurde, um Veränderungen, die hierdurch entstehen könnten, gänzlich auszuschliessen und einen Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Medikation zuzulassen.

Eine Differenzierung der Substanzen (S)-Salsolinol und (R)-Salsolinol könnte zudem einen weiteren Hinweis auf die allgemeine dopaminerge Konzentration im ZNS liefern. Zudem könnten Messungen der Tetrahydroisochinoline 1,2,3,4-TIQ, 1-Methyl-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (1MeTIQ) und 1-Benzyl-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (1BnTIQ) erwogen werden. Diese Substanzen können eine durch Apomorphin ausgelöste dopaminerge Hyperaktivität effektiv blockieren (Antkiewicz-Michaluk et al., 2000; Lorenc-Koci et al., 2000; Vetulani et al., 2000).

VI. Zusammenfassung

Tic-Störungen sind Erkrankungen, die sich in plötzlich auftretenden, arrhythmisch wiederholenden, motorischen Bewegungen oder Lautäußerungen (Vokalisationen) äußern.

Tics können vorübergehend auftreten, oder in Form von multiplen motorischen oder vokalen Tics, die länger als ein Jahr andauern, als chronische Tic-Störung, bzw. Tourette-Syndrom in Erscheinung treten. Tics werden aus einem inneren Drang oder Zwang heraus initiiert, der sich in der Ausführung eines Tics vorübergehend entlädt. Häufig treten sensorische Vorerscheinungen in der entsprechenden Körperregion auf, die Anlass zum Ausführen der Bewegung geben. Die Diagnosestellung erfolgt nach ausführlicher Anamnese und klinischen Tests.

Tic-Störungen treten häufig mit anderen Erkrankungen in Erscheinung. Dies gilt besonders für das gleichzeitige Auftreten von AHDS und Zwangserkrankungen. Den Krankheitsbildern gemeinsam sind vermutlich morphologische und/oder funktionelle Veränderungen im Bereich kortiko-striato-thalamo-kortikaler Regelkreise, die u.a. in Verbindung mit Dysfunktionen im Bereich der Inhibition motorischer Reaktionen, impulsiver Handlungen und unerwünschter Gedanken stehen.

TIQ-Derivate werden aus Katecholaminen gebildet, deren Metabolismus bei Tic-Störungen und auch ADHS verändert ist. TIQ sind biogene Amine, die ubiquitär in der Umwelt vorkommen. Ihr Vorkommen konnte auch im zentralen Nervensystem nachgewiesen werden. Welche Wirkung verschiedenste TIQ und ihre Derivate auf Neurotransmitterebene ausüben, wurde bislang besonders bei der Frage nach der Entstehung von Alkoholismus und Morbus Parkinson nachgegangen.

Diese Studie beschäftigte sich mit der Frage, in wieweit TIQ mit dem Auftreten von Tic-Störungen in Zusammenhang stehen. Hierzu wurden erstmalig Messungen von TIQ-Konzentrationen im Urin bei Patienten mit chronischen Tic-Störungen, bzw. einem Tourette-Syndrom durchgeführt.

Es stellte sich heraus, dass die gemessenen freien Konzentrationen der Dihydro-Tetrahydroisochinoline (DHTIQ) Norsalsolinol, N-Methyl-Norsalsolinol, Salsolinol und N-Methyl-Salsolinol im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant erhöht waren. Die höchste Sensitivität und Spezifität ergab sich für die Substanz N-Methyl-Salsolinol_{frei}. Es bleibt noch zu klären, ob die veränderten Konzentrationen der Tetrahydroisochinoline

bei Tic-Störungen und ADHS als Folge – möglicherweise im Sinne regulatorischer Funktionen – oder als Ursache für das Entstehen der Erkrankungen zu deuten sind.

VII. Anhang

VII.1 Geräte

VII.1.1 Hochdruck Flüssigkeitschromatographie (HPLC)-System

HPLC Pumpe L-7110	Merck, Darmstadt
HPLC Ofen Column heater	Bio-Rad, München
HPLC Interface D-7000	Merck, Darmstadt
HPLC Amperometric Detector L-3500 AI	Merck, Darmstadt
Injektionsventil mit Schleife 20 µl	Rheodyne, Alsbach
HPLC-Injektionsspritze 100µl	ILS Germany, Stützerbach
HPLC-Patronenhauptsäule, Eurosphere 100, C18, 5 µm, 250x4 mm	Knauer, Berlin
HPLC-Patronenvorsäule, Eurosphere 100, C18, 5 µm, 30x4 mm	Knauer, Berlin
HPLC Steuer- und Aufzeichnungsprogramm HPLC 21A	Knauer, Berlin
Magnetstirrer HI 300 N	Hassa Laborbedarf, Lübeck
Elektrochemischer Detektor, baugleich mit Waters bzw. Krumcherom Systems	

VII.1.2 Weitere Geräte

Zentrifuge Multifuge 1 S-R	Heraeus, Hanau Tuttlingen
Wärmebad Typ 1013	Gesellschaft für Labortechnik, Burgwedel

Knick pH-Meter 761 Calimatic	Knick, Berlin
Analysenwaage Satorius Research	Satorius, Göttingen
Analysenwaage Mettler PM 2000	Mettler, Giessen
Magnetstirrer Megnetomix	Colora Messtechnik GmbH Lorch/Württemberg
Kreisschüttler VF2	IKA Labortechnik, Staufen

VII.2 Hilfsmittel und Einmalartikel:

Eppendorf-Pipetten 0,5 - 1000 μ l	Eppendorf, Hamburg
Pipettenspitzen 10 - 1000 μ l	Eppendorf, Hamburg
Varitip S Pipette 1 – 10 ml	Eppendorf, Hamburg
Maxitips für Varitip S	Eppendorf, Hamburg
Pasteurpipetten 250 mm	Hassa Laborbedarf, Lübeck
Pipettierball für Pasteurpipetten	Hassa Laborbedarf, Lübeck
Glassäulen für die Affinitätschromatographie	Hassa Laborbedarf, Lübeck
Glaswolle	Serva, Heidelberg
Helium 4,6 Reinheitsgrad 99,9%	Gasversorgung, MUL
Tubes 1,5 ml	Sarstedt, Nürnberg

VII.3 Reagenzien

Arylsulfatase Typ IV	Sigma, Deisenhofen
β -Glucuronidase	Sigma, Deisenhofen

3, 4-Dihydroxybenzylamin (3, 4-DHBA)	Sigma, Deisenhofen
1-Methyl-6,7-Dihydroxy-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolin (Salsolinol)	Sigma, Deisenhofen
6,7-Dihydroxy-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolin (Norsalsolinol)	Sigma, Deisenhofen
2-Methyl-6,7-Dihydroxy-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolin (N-Methyl-Norsalsolinol)	synthetisiert von Dr. E. Bäuml, Institut für Chemie, Universität zu Lübeck
1,2-Dimethyl-6,7-Dihydroxy-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolin (N-Methyl-Salsolinol)	Sigma, Deisenhofen
Dinatrium-Ethylendiamintetraessigsäure (Na ₂ -EDTA)	Serva, Heidelberg
Essigsäure 96%	Merck, Darmstadt
Homovanillinsäure	Merck, Darmstadt
Kaliumchlorid 3 molar (M)	Metrohm, Herisau (Schweiz)
m-Aminophenylboronsäure-Agarose	Sigma, Deisenhofen
Methanol LiChrosolv	Merck, Darmstadt
Magnesiumdichlorid (MgCl ₂)	Merck, Darmstadt
Natriumchlorid	Merck, Darmstadt
Natriumacetat wasserfrei Suprapur	Merck, Darmstadt
Natrium-1-Octansulfonsäure	Sigma, Deisenhofen
N-[2-Hydroxyethyl]-piperazin-N'- [3-propansulfonsäure] (EPPS)-Puffer	Sigma, Deisenhofen
pH-Meter Kalibrationslösung pH 4,01 und pH 6,88	WTW, Weilheim
Salsolinol	Sigma, Deisenhofen
Semicarbazid	Sigma, Deisenhofen
Titrisol Natriumhydroxid	Merck, Darmstadt
Wasser LiChrosolv	Merck, Darmstadt
Zitronensäure	Merck, Darmstadt

VII.4 Lösungen

Acetatpuffer 0,2 M:

1, 6460 g Natriumacetat/100 ml Wasser LiChrosolv

pH 5 mit Essigsäure 96% eingestellt

Essigsäure 0,25M zur Elution:

1,56375 g Essigsäure 96%/100 ml Wasser LiChrosolv

Methanol/Wasser 70:30 (v/v):

70 ml LiChrosolv Methanol

30 ml LiChrosolv Wasser

Natriumhydroxid 0,02 M zur Regeneration der Boronatsäulen:

0,8 g Natriumhydroxid/1000 ml Wasser LiChrosolv

„Running Eluent“ zur Affinitätschromatographie:

0,02 M EPPS, pH 8,6

0,15 M NaCl

0,01 M MgCl₂

Mobile Phase zur Analyse der Urinproben:

Citrat-Puffer 100 mM, pH 3, 0

Na₂-EDTA 0, 30 mM

Natrium-1-Octansulfonsäure 0, 52 mM

+ 14, 5% Methanol

VIII. Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
Aufl.	Auflage
1BnTIQ	1-Benzyl-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin
Boronatsäulen	m-Aminophenylboronat Agarose-Säulen
bzw.	beziehungsweise
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CRH	(engl.) corticotropin releasing hormone
CT	Computertomographie
CY-BOCS	Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale
DA	Dopamin
DAT	Dopamintransporter
DCI	Diagnostic Confidence Index
3,4-DHBA	3,4-Dihydroxybenzylamin
DHTIQ	Dihydroxy-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOPAC	3,4-Dihydroxyphenylethylsäure
DRD4	Dopaminrezeptor D4
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DSM IV	vierte Ausgabe des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECD	Elektrochemische Detektion
EPPS	N-[2-Hydroxyethyl]-piperazin-N'-[3-propansulfonsäure]
ERP	Event Related Potential
et al.	und andere (lat.: et alii)
FSN	fast spiking neurons
GABA	γ -Aminobuttersäure
GAD	Glutamat-Decarboxylase
GPe	Globus pallidus externus
GPi	Globus pallidus internus
5-HIAA	5-Hydroxyindolessigsäure
HVA	Homovanillinsäure
H ₂ O	Wasser

5-HT	5-Hydroxytryptamin = Serotonin
HPLC	Hight performance liquid chromatography
ICD 10	aktuelle Ausgabe der International Classification of Diseases
KF	Konzentrationsfaktor
kor	korrigiert
LOD	Logarithm of the Odds
M	milli
M	Molar
MAO	Monoaminoxidase
1MeTIQ	1-Methyl-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin
1-MDTIQ	1-Methyl-6,7-Dihydroxy-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin
2-MDTIQ	2-Methyl-6,7-Dihydroxy-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin
min.	Minute
MgCl ₂	Magnesiumchlorid
MHPG	3-Methoxy-4-Hydroxy-Phenylglycol
MPPP	1-Methyl-4-Phenyl-4-Propionoxyperidin
MPTP	1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin
MPP+	1-Methyl- 4-Phenylpyridinium Ion
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	matrisomale GABAerge Neuronen
MW	Mittelwert
n	nano
NaCl	Natriumchlorid
Na ₂ -EDTA	Dinatrium-Ethylendiamintetraessigsäure
Ncl.	Nucleus
NMSAL	1,2-Dimethyl-6,7-Dihydroxy-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin
NMNSAL	N-Methyl-Norsalsolinol
Norsalsolinol	6,7-Dihydroxy-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin
Pa	Pascal
PANDAS	Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infection
PET	Positronenemissionstomographie
pH	negativer Zehnerlogarithmus der Wasserstoffkonzentration
RP-HPLC	Umkehrphasen-Hochleistungschromatographie
Salsolinol	1-Methyl-6,7-Dihydroxy-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin
SD	Standardabweichung

SEM	Standardfehler
SERT	Serotonin Transporter
SLITRK	SLIT and NTRK-like family, member 1
SN	Substantia nigra
SNpr / SNr	Substantia nigra pars reticularis
SNpc / SNc	Substantia nigra pars compacta
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SS	striosomale GABAerge Neuronen
STN	Nucleus subthalamicus
Subs	Substanz
TIQ	1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin
TS	Tourette-Syndrom
TSAICG	Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics
TSSL	Tourette-Syndrom-Symptomliste
TSSS	Tourette-Syndrom-Schweregrad-Skala
VF	Verdünnungsfaktor
VMAT2	vesikulärer Monoamin-Transporter 2
VNTR	Variable Number Tandem Repeats
YGTSS	Yale-Globale-Tic-Schweregradskala
YTSSL	Yale-Tourette-Syndrom-Symptomliste
z.B.	zum Beispiel
z.Z.	zur Zeit
ZNS	Zentrales Nervensystem

IX. Literaturverzeichnis

- Abelson JF, Kwan KY, O'Roak BJ, Baek DY, Stillman AA, Morgan TM, Mathews CA, Pauls DL, Rasin M, Gunel M, Davis NR, Ercan-Sencicek AG, Guez DH, Spertus JA, Leckman JF, Dure LS, IV, Kurlan R, Singer HS, Gilbert DL, Farhi A, Louvi A, Lifton RP, Sestan N, State MW: Sequence Variants in SLITRK1 Are Associated with Tourette's Syndrome. *Science* 310, 317-320 (2005)
- Albin RL, Young AB, Penney JB: The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trend Neurosci* 12, 375 (1989)
- Albin RL, Koeppe RA, Bohnen NI, Nichols TE, Meyer P, Wernette K, Minoshima S, Kilbourn MR, Frey KA: Increased ventral striatal monoaminergic innervation in Tourette syndrome. *Neurology* 61, 310-315 (2003)
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL: Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Ann Rev Neurosci* 9, 357-381 (1986)
- Allen RP, Singer HS, Brown JE, Salam MM: Sleep disorder in Tourette syndrome: a primary or unrelated problem? *Pediatr Neurol* 8, 257-280 (1992)
- Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE: Case study: a new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34, 307-311 (1995)
- Amat JA, Bronen RA, Saluja S, Sato N, Zhu H, Gorman DA, Royal J, Peterson BS: Increased Number of Subcortical Hyperintensities on MRI in Children and Adolescents With Tourette's Syndrome, Obsessive-Compulsive Disorder, and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry* 163, 1106–1108 (2006)
- American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders , 4. Aufl., text rev. (2000)
- Antkiewicz-Michaluk L, Michaluk J, Romańska I, Papla I, Vetulani J: Antidopaminergic effects of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and salsolinol. *J Neural Transm* 107, 1009-1019 (2000)

- Antkiewicz-Michaluk L, Michaluk J, Mokrosz M, Romanska I, Lorenc-Koci E, Ohta S, Vetulani J: Different action on dopamine catabolic pathways of two endogenous 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines with similar antidopaminergic properties. *J Neurochem* 78, 100-108 (2001)
- Aruga J und Mikoshiba K: Identification and characterization of Slitrk, a novel neuronal transmembrane protein family controlling neurite outgrowth. *Mol Cell Neurosci* 24, 117-129 (2003) Abstract
- Awaad Y, Michon AM, Minarik S: Use of levetiracetam to treat tics in children and adolescents with Tourette syndrome. *Mov Disord* 20, 714-718 (2005)
- Azrin NH, Nunn RG, Frantz SE: Habit Rerversal versus negative practice treatment of nervous tics. *Behav Ther* 11, 169-178 (1980)
- Banaschewski T, Woerner W, Rothenberger A: Premonitory sensory phenomena and suppressibility of tics in Tourette syndrome: developmental aspects in children and adolescents.
Dev Med Child Neurol 45, 700-703 (2003a)
- Banaschewski Z, Siniatchkin M, Uebel H, Rothenberger A: [Compulsive phenomena in children with tic disorder and attention deficit-hyperactive disorder]. *Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 31, 203-211 (2003b)
- Banaschewski T, Neale BM, Rothenberger A, Roessner V: Comorbidity of tic disorders & ADHD: conceptual and methodological considerations. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 16, Suppl 1, 5-14 (2007)
- Barker EFW: Gilles de la Tourette Syndrome Treated by Bimedial Frontal Leucotomy. *CMAJ* 86,746-747 (1962)
- Barr CL, Wigg KG, Pakstis AJ, Kurlan R, Pauls D, Kidd KK, Tsui LC, Sandor P: Genome scan for linkage to Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Med Genet* 88, 437-445 (1999a) Abstract
- Barr CL, Wigg KG, Sandor P: Catechol-O-methyltransferase and Gilles de la Tourette syndrome. *Mol Psychiatry* 4, 492-495 (1999b) Abstract
- Barr CL, Wigg KG, Zovko E, Sandor P, Tsui LC: Linkage study of the dopamine D5 receptor gene and Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Med Genet* 74, 58-61 (1997) Abstract
- Baumgardner TL, Singer HS, Denckla MB, Rubin MA, Abrams MT, Colli MJ, Reiss AL:

Corpus callosum morphology in children with Tourette syndrome and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurology* 47, 477-482 (1996)

- Biswal B, Ulmer JL, Krippendorf RL, Harsch HH, Daniels DL, Hyde JS, Haughton VM: Abnormal cerebral activation associated with a motor task in Tourette syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 19, 1509-1512 (1998)
- Bloch MH, Sukhodolsky DG, Leckman JF, Schultz RT: Fine-motor skill deficits in childhood predict adulthood tic severity and global psychosocial functioning in Tourette's syndrome. *J Child Psychol Psychiatr* 47, 551-559 (2006)
- Boghossian-Sell L, Comings DE, Overhauser J: Tourette syndrome in a pedigree with a 7;18 translocation: identification of a YAC spanning the translocation breakpoint at 18q22.3. *Am J Hum Genet* 59, 999-1005 (1996)
- Bohlhalter S, Goldfine A, Matteson S, Garraux G, Hanakawa T, Kansaku K, Wurzman R, Hallett M: Neural correlates of tic generation in Tourette syndrome: an event-related functional MRI study. *Brain* 129, 2029-2037 (2006)
- Borison RL, Ang L, Chang S, Dysken M, Comaty JE, Davis JM: New pharmacological approaches in the treatment of Tourette syndrome. *Adv Neurol* 35, 377-382 (1982)
- Bornstein RA, Carroll A, King G: Relationship of age to neuropsychological deficit in Tourette's syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 6, 284-286 (1985)
- Bouriotis V, Galpin IJ, Dean PDG: Applications of immobilised phenylboronic acids as supports for group-specific ligands in the affinity chromatography of enzymes. *J Chromatogr* 210, 267-278 (1981)
- Braak H und DelTredici K: Neue Sicht des kortiko-striato-thalamo-kortikalen Regelkreises bei M. Parkinson. *Nervenarzt* 79, 1440-1445 (2008)
- Brett PM, Curtis D, Robertson MM, Dahlitz M, Gurling HM: Linkage analysis and exclusion of regions of chromosomes 3 and 8 in Gilles de la Tourette syndrome following the identification of a balanced reciprocal translocation 46 XY, t(3:8)(p21.3 q24.1) in a case of Tourette syndrome. *Psychiatr Genet* 6, 99-105 (1996) Abstract
- Brett PM, Curtis D, Robertson MM, Gurling HM: Neuroreceptor subunit genes and the genetic susceptibility to Gilles de la Tourette syndrome. *Biol Psychiatry* 42, 941-947 (1997)
- Broderick PA: Striatal neurochemistry of dynorphin-(1-13): In vivo electrochemical

- semidifferential analyses. *Neuropeptides* 10, 369-386 (1987)
- Budman CL, Bruun RD, Park KS, Olson ME: Rage attacks in children and adolescents with Tourette's disorder: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 59, 576-580 (1998)
 - Burns RS, Chiueh CC, Markey SP, Ebert MH, Jacobowitz DM, Kopin IJ. Burns RS, Chiueh CC, Markey SP: A primate model of parkinsonism: selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 80, 4546-4550 (1983)
 - Butler IJ, Koslow SH, Seifert WE, Caprioli RM, Singer HS: Biogenic amine metabolism in Tourette syndrome. *Ann Neurol* 6, 37-39 (1979)
 - Chappell PB, Leckman JF, Scahill LD, Hardin MT, Anderson G, Cohen DJ: Neuroendocrine and behavioral effects of the selective kappa agonist spiradoline in Tourette's syndrome: a pilot study. *Psychiatry Res* 47, 267-280 (1993) Abstract
 - Cohen DJ und Collins M: Alkaloids from catecholamines in adrenal tissue: possible role in alcoholism. *Science* 167, 1749-1751 (1970)
 - Cohen DJ, Shaywitz BA, Caparulo BK, Young JG, Bowers MB Jr: Chronic, multiple tics of Gilles de la Tourette's disease. CSF acid monoamine metabolites after probenecid administration. *Arch Gen Psychiatry* 35, 245-250 (1978)
 - Cohen DJ, Shaywitz BA, Young JG, Carbonari CM, Nathanson JA, Lieberman D, Bowers MB, Maas JW: *J Am Child Psychiatry* 18, 320 (1979)
 - Cohrs S, Rasch T, Altmeyer S, Kinkelbur J, Kostanecka T, Rothenberger A, R  ther E, Hajak G: Decreased sleep quality and increased sleep related movements in patients with Tourette's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70, 192-197 (2001)
 - Collins MA, Ung-Chhun N, Cheng BY, Pronger D: Brain and plasma tetrahydroisoquinolines in rats: effects of chronic ethanol intake and diet. *J Neurochem* 55, 1507-1514 (1990)
 - Comings DE: Genetic aspects of childhood behavioral disorders. *Child Psychiatry Hum Dev* 27, 139-150 (1997)
 - Crawford FC, Ait-Ghezala G, Morris M, Sutcliffe MJ, Hauser RA, Silver AA, Mullan MJ: Translocation breakpoint in two unrelated Tourette syndrome cases, within a region previously linked to the disorder. *Hum Genet* 113, 154-161 (2003)

- Cruz C, Camarena B, King N, Páez F, Sidenberg D, de la Fuente JR, Nicolini H: Increased prevalence of the seven-repeat variant of the dopamine D4 receptor gene in patients with obsessive-compulsive disorder with tics. *Neurosci Lett* 231, 1-4 (1997) Abstract
- Dalley JW and Stanford SC: Contrasting effects of the imidazol(in)e alpha 2-adrenoceptor agonists, medetomidine, clonidine and UK 14,304 on extraneuronal levels of noradrenaline in the rat frontal cortex: evaluation using in vivo microdialysis and synaptosomal uptake studies. *Br J Pharmacol Chemo* 114, 1717–1723 (1995)
- Dayer AG, Cleaver KM, Abouantoun T, Cameron HA: New GABAergic interneurons in the adult neocortex and striatum are generated from different precursors. *J Cell Biol* 168, 415–427 (2005)
- DeCuypere M, Lu Y, Miller DD, LeDoux MS: Regional distribution of tetrahydroisoquinoline derivatives in rodent, human, and Parkinson's disease brain. *J Neurochem* 107, 1398-1413 (2008)
- de Mattos JP und de Rosso AL: [Tics and Gilles de la Tourette syndrome]. *Arq Neuropsiquiatr* 53, 141-146 (1995)
- Devor EJ, Dill-Devor RM, Magee HJ: The Bal I and Msp I polymorphisms in the dopamine D3 receptor gene display, linkage disequilibrium with each other but no association with Tourette syndrome. *Psychiatr Genet* 8, 49-52 (1998)
- Devor EJ und Isenberg KE: Nicotine and Tourette's syndrome. *Lancet* 2, 1046 (1989)
- Devoto P, Flore G, Pani L, Gessa GL: Evidence for co-release of noradrenaline and dopamine from noradrenergic neurons in the cerebral cortex. *Mol Psychiatr* 6, 657-664 (2001)
- Díaz-Anzaldúa A, Joober R, Rivière JB, Dion Y, Lespérance P, Richer F, Chouinard S, Rouleau GA: Tourette syndrome and dopaminergic genes: a family-based association study in the French Canadian founder population. *Mol Psychiatry* 2004 9, 272-277 (2004)
- Diler RS, Reyhanli M, Toros F, Kibar M, Avci A: Tc-99m-ECD SPECT brain imaging in children with Tourette's syndrome. *Yonsei Med J* 43, 403-410 (2002)
- Dimitropoulos T und Kurlan R: Tourette's syndrome and nicotine withdrawal. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 5, 108–109 (1993)

- Doleys DM und Kurtz PS: A behavioral treatment program for the Gilles de la Tourette syndrome. *Psychol Rep* 35, 43-48 (1974) Abstract
- Dostert P, Strölin Benedetti M, Dordain G, Vernay D: Enantiomeric composition of urinary salsolinol in Parkinsonian patients after Madopar. *J Neural Transm* 81, [P-D Sect] 1, 269-278 (1989)
- Dostert P, Strölin Benedetti M, Bellotti V, Allievi C, Dordain G: Biosynthesis of salsolinol, a tetrahydroisoquinoline alkaloid, in healthy subjects. *J Neural Trasm* 81, 215-223 (1990)
- Dufay C, Lecron JC, Daudon F, Gombert J: Rapid and simple procedure for the determination of salsolinol in urine using high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Chromatogr* 563, 224-227 (1991)
- Duncan MW, Smythe GA, Nicholson MV, Clezy PS: Comparison of high-performance liquid chromatography with electrochemical detection and gas chromatography-mass fragmentography for the assay of salsolinol, dopamine and dopamine metabolites in food and beverage samples. *J Chromatogr* 336, 199-209 (1984)
- Dursun SM, Reveley MA, Bird R, Stirton F: Longlasting improvement of Tourette's syndrome with transdermal nicotine. *Lancet* 344, 1577 (1994)
- Dursun SM und Reveley MA: Differential effects of transdermal nicotine on microstructured analyses of tics in Tourette's syndrome: an open study. *Psychol Med* 27, 483-487 (1997)
- Erenberg G, Cruse RP, Rothner AD: Gilles de la Tourette's syndrome: effects of stimulant drugs. *Neurology* 35, 1346-1348 (1985)
- Ernst M, Zametkin AJ, Jons PH, Matochik JA, Pascualvaca D, Cohen RM: High presynaptic dopaminergic activity in children with Tourette's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38, 86-94 (1999)
- Feuerstein TJ, Rossner R, Schumacher M: How to express an effect mean as percentage of a control mean? *J Pharmacol Toxicol Methods* 37, 187-190 (1997)
- Fredericksen KA, Cutting LE, Kates WR, Mostofsky SH, Singer HS, Cooper KL, Lanham DC, Denckla MB, Kaufmann WE: Disproportionate increases of white matter in right frontal lobe in Tourette syndrome. *Neurology* 58, 85-89 (2002)
- Freeman RD, Fast DK, Burd L, Kerbeshian J, Robertson MM, Sandor P: An international perspective on Tourette syndrome: Selected findings from 3500 individuals in 22

- countries. *Dev Med Child Neurol* 42, 436-447 (2000)
- Freeman RD und Tourette Syndrome International Database Consortium: Tic disorders and ADHD: answers from a world-wide clinical dataset on Tourette syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 16, 15-23 (2007)
 - Freeman RD, Zinner SH, Müller-Vahl KR, Fast DK, Burd LJ, Kano Y, Rothenberger A, Roessner V, Kerbeshian J, Stern JS, Jankovic J, Loughin T, Janik P, Shady G, Robertson MM, Lang AE, Budman C, Magor A, Bruun R, Berlin CM Jr.: Coprophenomena in Tourette syndrome. *Dev Med Child Neurol* 51, 218-227 (2008)
 - Gehrke CW, Kuo KC, Davis GE, Suits RD, Waalkes TP, Borek E: Quantitative high-performance liquid chromatography of nucleosides in biological materials. *J Chromatogr* 150, 455-476 (1978)
 - Gerard E und Peterson BS: Developmental processes and brain imaging studies in Tourette syndrome. *J Psychosom Res* 55, 13-22 (2003) Abstract
 - Giedd JN, Rapoport JL, Garvey MA, Perlmutter S, Swedo SE: MRI Assessment of Children With Obsessive-Compulsive Disorder or Tics Associated With Streptococcal Infection. *Am J Psychiatry* 157, 281-283 (2000)
 - Gilbert DL, Zhang J, Lipps TD, Sallee FR, Wassermann EM: Transcranial magnetic stimulation-evoked cortical inhibition: a consistent marker of attention-deficit/hyperactivity disorder scores in Tourette Syndrome. *Biol Psychiatry* 57, 1597-1600 (2005)
 - Gilles de la Tourette: Étude sur une affection nerveuse caractérisée par de l'incoordination motrice accompagnée d'écholalie et de coprolalie. Übersetzung aus Rothenberger A: Wenn Kinder Tics entwickeln. 1.Aufl., 175-200, Fischer, Stuttgart, 1991
 - Given MB, Longenecker GL: Tetrahydroisoquinolines and beta-carbolines: specific binding to human platelet alpha 2-receptors in vitro. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 41, 349-352 (1983) Abstract
 - Grace AA: Cortical regulation of subcortical dopamine systems and its possible relevance to schizophrenia. *J Neural Transm* 91, 111-134 (1993)
 - Grice DE, Leckman JF, Pauls DL, Kurlan R, Kidd KK, Pakstis AJ, Chang FM, Buxbaum JD, Cohen DJ, Gelernter J: Linkage disequilibrium between an allele at the

- dopamine D4 receptor locus and Tourette syndrome, by the transmission-disequilibrium test. *Am J Hum Genet* 59, 644-652 (1996)
- Haber SN, Kowall NW, Vonsattel JP, Bird ED, Richardson EP: Gilles de la Tourette's syndrome. A postmortem neuropathological and immunohistochemical study. *Journal of Neurological sciences* 76, 225-241 (1986)
- Hebebrand J, Nöthen MM, Ziegler A, Klug B, Neidt H, Eggermann K, Lehmkuhl G, Poustka F, Schmidt MH, Propping P, Remschmidt H: Nonreplication of linkage disequilibrium between the dopamine D4 receptor locus and Tourette syndrome. *Am J Hum Genet* 61, 238-239 (1997)
- Hein L, Altman JD, Kobilka BK: Two functionally distinct 2-adrenergic receptors regulate sympathetic neurotransmission. *Nature* 402, 181-184 (1999)
- Heinz A, Knable MB, Wolf SS, Jones DW, Gorey JG, Hyde TM, Weinberger DR: Tourette's syndrome: [¹²³I]beta-CIT SPECT correlates of vocal tic severity. *Neurol*, 51, 1069-74 (1998)
- Heise CA, Wanschura V, Albrecht B, Uebel H, Roessner V, Himpel S, Paulus W, Rothenberger A, Tergau F: Voluntary motor drive: possible reduction in Tourette syndrome. *J Neural Transm* 115, 857-861 (2008)
- Higa S, Suzuki T, Hayashi A, Tsuge I, Yamamura Y: Isolation of catecholamines in biological fluids by boric acid gel. *Anal Biochem* 77, 18-24 (1977)
- Hirata Y, Sugimura H, Takei H, Nagatsu T: The effects of pyridinium salts, structurally related compounds of 1-methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP⁺), on tyrosine hydroxylation in rat striatal tissue slices. *Brain Res* 397, 341-344 (1986)
- Huang Y, Liu X, Li T, Guo L, Ma X, Yuan G, Peng R: [Transmission disequilibrium test of DRD4 exon III 48bp variant number tandem repeat polymorphism and tic disorder]: *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 19, 100-103 (2002) Abstract
- Hwang WJ, Yao WJ, Fu YK, Yang AS: [^{99m}Tc]TRODAT-1/[¹²³I]IBZM SPECT studies of the dopaminergic system in Tourette syndrome. *Psychiatr Res* 162, 159-166 (2008) Abstract
- Hyde TM, Aaronson BA, Randolph C, Rickler KC, Weinberger DR: Relationship of birth weight to the phenotypic expression of Gilles de la Tourette's syndrome in monozygotic twins. *Neurology* 42, 652-658 (1992)
- Ihalainen JA und Tanila H: In vivo regulation of dopamine and noradrenaline release by

α_{2A} -adrenoceptors in the mouse prefrontal cortex. *Eur J Neurosci* 15, 1789-1794 (2002)

- Johannes S, Wieringa BM, Mantey M, Nager W, Rada D, Müller-Vahl KR, Emrich HM, Dengler R, Münte TF, Dietrich D: Altered inhibition of motor responses in Tourette Syndrome and Obsessive-Compulsive Disorder. *Acta Neurol Scand* 104, 36-43 (2001a) Abstract
- Johannes S, Wieringa BM, Nager W, Müller-Vahl KR, Dengler R, Münte TF: Electrophysiological measures and dual-task performance in Tourette syndrome indicate deficient divided attention mechanisms. *Eur J Neurol* 8, 253-260 (2001b)
- Kalanithi PS, Zheng W, Kataoka Y, DiFiglia M, Grantz H, Saper CB, Schwartz ML, Leckman JF, Vaccarino FM: Altered parvalbumin-positive neuron distribution in basal ganglia of individuals with Tourette syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 102, 13307-13312 (2005)
- Kano Y, Ohta M, Nagai Y, Pauls DL, Leckman JF: A family study of Tourette syndrome in Japan. *Am J Med Genet* 105, 414-421 (2001)
- Kapur S, Remington G: Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153, 466-476 (1996)
- Kates WR, Frederikse M, Mostofsky SH, Folley BS, Cooper K, Mazur-Hopkins P, Kofman O, Singer HS, Denckla MB, Pearlson GD, Kaufmann WE: MRI parcellation of the frontal lobe in boys with attention deficit hyperactivity disorder or Tourette syndrome. *Psychiatry Res* 116, 63-81 (2002)
- Keen-Kim D, Freimer NB: Genetics and epidemiology of Tourette syndrome. *J Child Neurol* 21, 665-671 (2006)
- Kelland MD und Chiodo LA: Serotonergic modulation of midbrain dopamine systems. In: Ashby CR (ed) *The modulation of dopaminergic neurotransmission by other neurotransmitters*. CRC Press, New York, pp 87–121 (1996). Entnommen aus M. H. Skowronek MH, Laucht M, Hohm E, Becker K, Schmidt MH: Interaction between the dopamine D4 receptor and the serotonin transporter promoter polymorphisms in alcohol and tobacco use among 15-year-olds. *Neurogenetics* 7, 239–246 (2006)
- Khalifa N, von Knorring AL: Prevalence of tic disorders and Tourette syndrome in a

- Swedish school population. *Dev Med Child Neurol* 45,315-319
- Kirov R, Kinkelbur J, Banaschewski T, Rothenberger A: Sleep patterns in children with attention-deficit/hyperactivity disorder, tic disorder, and comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry* 48, 561-570 (2007)
 - Kurlan R, Como PG, Miller B, Palumbo D, Deeley C, Andresen EM, Eapen S, McDermott MP: The behavioral spectrum of tic disorders: a community-based study. *Neurol* 59, 414-420 (2002)
 - Kurlan R: Tourette's syndrome: are stimulants safe? *Curr Neurol Neurosci Rep* 3, 285-288 (2003)
 - Kushner HI: *A Cursing Brain? The Histories Of Tourette Syndrome*. 1. Aufl., 10, 82, 119, 165, Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, London 2000
 - Kroisel PM, Petek E, Emberger W, Windpassinger C, Wladika W, Wagner K: Candidate region for Gilles de la Tourette syndrome at 7q31. *Am J Med Genet* 101, 259-261 (2001) Abstract
 - Langston JW, Ballard P, Tetrad JW, Irwin I: Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 219, 979-980 (1983)
 - Lanzi G, Zambrino CA, Termine C, Palestra M, Ferrari Ginevra O, Orcesi S, Manfredi P, Beghi E: Prevalence of tic disorders among primary school students in the city of Pavia, Italy. *Arch Dis Child* 89, 45-47 (2004)
 - Lapouse R und Monk M: Behavior deviations in a representative sample of children: Variation by sex, age, race, class, social class, and family size. *Am J Orthopsychiatry* 34, 436-446 (1964)
 - Lawden M: Gilles de la Tourette syndrome: a review. *J R Soc Med* 79, 282-288 (1986)
 - Leckman JF, Ort SI, Cohen DJ, Caruso KA, Anderson GM, Riddle MA: Rebound phenomena in Tourette's syndrome after abrupt withdrawal of clonidine: Behavioral, cardiovascular and neurovascular effects. *Arch Gen Psychiatr* 43, 1168-1176 (1986)
 - Leckman JF, Price RA, Walkup JT, Ort S, Pauls DL, Cohen DJ: Nongenetic factors in Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 44, 100 (1987) Abstract
 - Leckman JF, Riddle MA, Berrettini WH, Anderson GM, Hardin M, Chappell P, Bissette G, Nemeroff CB, Goodman WK, Cohen DJ: Elevated CSF Dynorphin A [1-8] in Tourette's Syndrome. *Life Sciences* 43, 2015-2023 (1988)
 - Leckman JF, Hardin MT, Riddle MA, Stevenson J, Ort SI, Cohen DJ: Clonidine treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatr* 48, 324-28 (1991)

- Leckman JF, Walker DE, Cohen DJ: Premonitory urges in Tourette's syndrome.
Am J Psychiatry 150, 98-102 (1993)
- Leckman JF, Zhang H, Vitale A, Lahnin F, Lynch K, Bondi C, Kim Y, Peterson BS: Course of Tic Severity in Tourette Syndrome: The First Two Decades. Pediatrics 102, 14-19 (1998)
- Leckman JF: Tourette's syndrome. Phenomenology and classification of tics.
Lancet 360, 1577-1586 (2002)
- Leckman JF, Vaccarino FM, Kalanithi PSA, Rothenberger A: Annotation: Tourette syndrome: a relentless drumbeat – driven by misguided brain oscillations. J Child Psychol Psychiatr 47, 537–550 (2006)
- Li S, Sivam SP, Hong JS: Regulation of the concentration of dynorphin A1–8 in the striatonigral pathway by the dopaminergic system. Brain Res 398, 390-392 (1986)
- Llinás R, Urbano FJ, Leznik L, Ramírez RR, van Marle HJF: Rhythmic and dysrhythmic thalamocortical dynamics: GABA systems and the edge effect. Trends in Neurosciences 28, 325-333 (2005)
- Liu X und Scouten WH: Boronate affinity chromatography. Methods Mol Biol 147, 119-128 (2000)
- Llinas R, Ribary U, Contreras D, Pedroarena C: The neuronal basis for consciousness. Philos Trans Roy Soc Lond Ser B Biol Sci 353, 1841-1849 (1998)
- Lorenc-Koci E, Smialowska M, Antkiewicz-Michaluk L, Goembiowska K, Bajkowska M, Wolfarth S: Effect of acute and chronic administration of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline on muscle tone, metabolism of dopamine in the striatum and tyrosine hydroxylase immunocytochemistry in the substantia nigra, in rats. Neurosci 95, 1049-1059 (2000)
- Lorenc-Koci E, Antkiewicz-Michaluk L, Kamińska A, Lenda T, Zieba B, Wierońska J, Smiałowska M, Schulze G, Rommelspacher H: The influence of acute and chronic administration of 1,2-dimethyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline on the function of the nigrostriatal dopaminergic system in rats. Neurosci 156, 973-986 (2008) Abstract
- Maier W, Zobel A, Schwab S: Psychiatrie und Psychotherapie, Kapitel 4: Genetik psychischer Störungen. Springer, 3.Aufl. 2007

- Makino Y, Ohta S, Tachikawa O, Hirobe M: Presence of tetrahydroisoquinoline and 1-methyl-tetrahydroisoquinoline in foods: Compounds related to Parkinson's disease. *Life Sci* 43, 373-378 (1988)
- Malison RT, McDougle CJ, van Dyck CH, Scahill L, Baldwin RM, Seibyl JP, Price LH, Leckman JF, Innis RB: [¹²³I]beta-CIT SPECT imaging of striatal dopamine transporter binding in Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 152, 1359-1361(1995)
- Marras C, Andrews D, Sime E, Lang AE: Botulinum toxin for simple motor tics: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Neurology* 56, 605-610 (2001)
- Marsh R, Alexander GM, Packard MG, Zhu H, Wingard JC, Quackenbush G, Peterson BS: Habit learning in Tourette syndrome: a translational neuroscience approach to a developmental psychopathology. *Arch Gen Psychiatry* 61, 1259-1268 (2004)
- Maruyama W, Nakahara D, Dostert P, Takahashi A, Naoi M: Naturally-occurring isoquinolines perturb monoamine metabolism in the brain: studied by in vivo microdialysis. *J Neural Transm* 94, 91-102 (1993)
- Matsumoto N, David DE, Johnson EW, Konecki D, Burmester JK, Ledbetter DH, Weber JL: Breakpoint sequences of an 1;8 translocation in a family with Gilles de la Tourette syndrome. *Eur J Hum Genet* 8, 875-883 (2000)
- McConville BJ, Fogelson MH, Norman AB, Klykylo WM, Manderscheid PZ, Parker KW, Sanberg PR: Nicotine potentiation of haloperidol in reducing tic frequency in Tourette's disorder *Am J Psychiatry* 148, 793-794 (1991)
- McConville BJ, Sanberg PR, Fogelson MH, King J, Cirino P, Parker KW, Norman AB: The effects of nicotine plus haloperidol compared to nicotine only and placebo nicotine only in reducing tic severity and frequency in Tourette's disorder. *Biol Psychiatry* 31,832-840 (1992)
- McNaught KSP, Thull U, Carrupt P, Altomare C, Cellamare S, Carotti A, Testa B, Jenner P, Marsden CD: Toxicity to PC12 cells of isoquinoline derivatives structurally related to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Neurosci Lett* 206, 37-40 (1996a)
- McNaught KSP, Thull U, Carrupt P, Altomare C, Cellamare S, Carotti A, Testa B, Jenner P, Marsden CD: Inhibition of [³H]dopamine uptake into striatal synaptosomes by isoquinoline derivatives structurally related to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Biochem Pharmacol* 52, 29-34 (1996b)
- McNaught KSP, Carrupt P, Altomare C, Cellamare S, Carotti A, Testa T, Jenner P,

- Marsden CD: Isoquinoline derivatives as endogenous neurotoxins in the aetiology of Parkinson's disease. *Biochem Pharmacol* 56, 921-933 (1998)
- Mell LK, Davis RL, Owens D: Association between streptococcal infection and obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome, and tic disorder. *Pediatrics* 116, 56-60 (2005) Abstract
- Mérette C, Brassard A, Potvin A, Bouvier H, Rousseau F, Emond C, Bissonnette L, Roy MA, Maziade M, Ott J, Caron C: Significant linkage for Tourette syndrome in a large French Canadian family. *Am J Hum Genet* 67, 1008-1013 (2000)
- Meyer P, Bohnen NI, Minoshima S, Koeppe RA, Wernette K, Kilbourn MR, Kuhl DE, Frey KA, Albin RL: Striatal presynaptic monoaminergic vesicles are not increased in Tourette's syndrome. *Neurology* 22, 371-374 (1999)
- Michaluk J, Krygowska-Wajs A, Karolewicz B, Antkiewicz-Michaluk L: Role of noradrenergic system in the mechanism of action of endogenous neurotoxin 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline: biochemical and functional studies. *Pol J Pharmacol* 54, 19-25 (2002)
- Minzer K, Lee O, Hong JJ, Singer HS: Increased prefrontal D2 protein in Tourette syndrome: a postmortem analysis of frontal cortex and striatum. *J Neurosci* 219, 55-61 (2004)
- Miranda DM, Wigg K, Kabia EM, Feng Y, Sandor P, Barr CL: Association of SLITRK1 to Gilles de la Tourette Syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 12/8 (2008) [Epub ahead of print] Abstract
- Mol Debes NM, Hjalgrim H, Skov L: Kliniske aspekter ved Tourettes syndrom. *Ugeskr Læger* 170, 2701 (2008)
- Moll GH und Rothenberger A: Nachbarschaft von Tic und Zwang. *Nervenarzt* 70, 1-10 (1999)
- Moll GH, Wischer S, Heinrich H, Tergau F, Paulus W, Rothenberger A: Deficient motor control in children with tic disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 272, 37-40 (1999)
- Moll GH, Heinrich H, Trott GE, Wirth S, Bock N, Rothenberger A: Children with comorbid attention deficit-hyperactivity disorder and tic disorder: evidence for additive inhibitory deficits within the motor system. *Ann Neurol* 49, 393-396 (2001)
- Moll GH, Heinrich H, Gevensleben H, Rothenberger A: Tic distribution and inhibitory

processes in the sensorimotor circuit during adolescence: a cross-sectional TMS study. *Neurosci Lett* 403, 96-99 (2006)

- Morón JA, Brockington A, Wise RA, Rocha BA, Hope BT: Dopamine Uptake through the Norepinephrine Transporter in Brain Regions with Low Levels of the Dopamine Transporter: Evidence from Knock-Out Mouse Lines. *J Neurosci* 22, 389-395 (2002)
- Moser und Kömpf D: Presence of methyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines, derivatives of the neurotoxin isoquinoline, in parkinsonian lumbar CSF. *Life Sci* 50, 1885-1891 (1992)
- Moser A, Scholz J, Siebecker F: HPLC assay for quantitating salsolinol in the urine of patients with Parkinson's disease. *Biol Chem Hoppe-Seyler* 376,132 (1995)
- Moser A, Siebecker F, Vieregge P, Jaskowski P, Kömpf D: Salsolinol, catecholamine metabolites, and visual hallucinations in L-dopa treated patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* 103, 421-432 (1996a)
- Moser A, Siebecker F, Nobbe F, Böhme V: Rotational behaviour and neurochemical changes in unilateral N-methyl-norsalsolinol and 6-hydroxydopamine lesioned rats. *Exp Brain Res* 112, 89-95 (1996b)
- Moser A: TIQ derivatives in the human central nervous system. In: Moser A: *Pharmacology of Endogenous Neurotoxins. A Handbook*. Birkhäuser, Boston, 1998
- Moser A, Thümen A, Qadri F: Modulation of striatal serotonin and opioid receptor mRNA expression following systemic N-Methyl-Norsalsolinol administration. *J Neurol Sci* 216, 109-112 (2003)
- Mravec B: Salsolinol, a derivate of dopamine, is a possible modulator of catecholaminergic transmission: a review of recent developments. *Physiol Res* 55, 353-364 (2006)
- Müller N, Riedel M, Blendinger C, Oberle K, Jacobs E, Abele-Horn M: Mycoplasma pneumoniae infection and Tourette's syndrome. *Psychiatry Res* 129, 119-125 (2004)
Abstract
- Müller-Vahl KR, Kolbe H, Dengler R: Gilles de la Tourette-Syndrom. Einfluss von Nikotin, Alkohol und Marihuana auf die klinische Symptomatik. *Nervenarzt* 68, 985-989 (1997)
- Müller-Vahl KR, Berding G, Brücke T, Kolbe H, Meyer GJ, Hundeshagen H, Dengler R, Knapp WH, Emrich HM: Dopamine transporter binding in Gilles de la Tourette

syndrome. *J Neurol* 247,
514-520 (2000)

- Müller-Vahl KR, Koblenz A, Jöbges M, Kolbe H, Emrich HM, Schneider U: Influence of treatment of Tourette syndrome with delta9-tetrahydrocannabinol (delta9-THC) on neuropsychological performance. *Pharmacopsychiatry* 34, 19-24 (2001)
- Müller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, Jöbges M, Kolbe H, Daldrup T, Emrich HM: Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry* 35, 57-61 (2002)
- Müller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Daldrup T, Emrich HM: Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *J Clin Psychiatry* 64, 459-65 (2003)
- Müller-Vahl KR, Meyer GJ, Knapp WH, Emrich HM, Gielow P, Brücke T, Berding G: Serotonin transporter binding in Tourette Syndrome. Abstract, *Neurosci Lett* 385,120-125 (2005)
- Müller-Vahl KR: Die Benzamide Tiaprid, Sulpirid und Amisulprid in der Therapie des Tourette-Syndroms. Eine Standortbestimmung. *Nervenarzt* 78, 264-71 (2007)
- Murray TJ: Dr Samuel Johnson's movement disorder. *British Medical Journal* 1,1610-1614 (1979)
- Murray TJ: Tourette Syndrome, *Can Fam Physician* 28, 278-282 (1982)
- Musshoff F, Schmidt P, Dettmeyer R, Priemer F, Wittig H, Madea B: A systematic regional study of dopamine and dopamine-derived salsolinol and norsalsolinol levels in human brain areas. *Forensic Sci Int* 105, 1-11 (1999)
- Musshoff F, Lachenmeier DW, Kroener L, Schmidt P, Dettmeyer R, Madea B: Simultaneous gas chromatographic-mass spectrometric determination of dopamine, norsalsolinol and salsolinol enantiomers in brain samples of a large human collective. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 49, 837-849 (2003)
- Musshoff F, Lachenmeier DW, Schmidt P, Dettmeyer R, Madea B: Systematic regional study of dopamine, norsalsolinol, and (R/S)-salsolinol levels in human brain areas of alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 29, 46-52 (2005) Abstract
- Myöhänen TA, Bouriotis V, Dean PD: Affinity chromatography of yeast alpha-glucosidase using ligand-mediated chromatography on immobilized phenylboronic acids. *Biochem J* 197, 683-688 (1981)

- Nagatsu T und Hirata Y: Inhibition of the tyrosine hydroxylase system by MPTP, 1-methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP+) and the structurally related compounds in vitro and in vivo. *Eur Neurol* 26, Suppl 1, 11-15 (1987)
- Nagatsu T und Yoshida M: An endogenous substance of the brain, tetrahydroisoquinoline, produces parkinsonism in primates with decreased dopamine, tyrosine hydroxylase and biopterin in the nigrostriatal regions. *Neurosci Lett*, 87, 178-182 (1988)
- Naoi M, Dostert P, Yoshida M, Nagatsu T: N-methylated tetrahydroisoquinolines as dopaminergic neurotoxins. *Adv Neurol* 60, 212-217 (1993)
- Naoi M, Maruyama W, Dostert P, Kohda K, Kaiya T: A novel enzyme enantioselectively synthesizes (R)salsolinol, a precursor of a dopaminergic neurotoxin, N-methyl(R)salsolinol. *Neurosci Lett* 212, 183-186 (1996)
- Nicklas WJ, Vyas I, Heikkila RE: Inhibition of NADH-linked oxidation in brain mitochondria by 1-methyl-4-phenyl-pyridine, a metabolite of the neurotoxin, 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine. *Life Sci* 36,2503-2508 (1985)
- Nimit Y, Schulze I, Cashaw JL, Ruchirawat S, Davis VE: Interaction of catecholamine-derived alkaloids with central neurotransmitter receptors. *J Neurosci Res* 10, 175-189 (1983)
- Niwa T, Takeda N, Kaneda N, Hashizume Y, Nagatsu T: Presence of tetrahydroisoquinoline and 2-methyl-tetrahydroquinoline in Parkinsonian and normal human brains. *Biochem Biophys Res Comm* 144,1084-1089 (1987)
- Niwa T, Yoshizumo H, Tatematsu A, Matsuura S, Nagatsu T: Presence of tetrahydroisoquinoline, a parkinsonism-related compound, in foods. *J Chromatogr* 493, 347-352 (1989)
- Niwa T, Takeda N, Yoshizumi H, Tatematsu A, Yoshida M, Dostert P, Naoi M, Nagatsu T: Presence of 2-methyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and 1,2-dimethyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, novel endogenous amines, in parkinsonian and normal human brains. *Biochem Biophys Res Commun* 177, 603-609 (1991)
- Nordstrom EJ und Burton FH: A transgenic model of comorbid Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder circuitry. *Molecular Psychiatr* 6, 617-625 (2002)
- Oades RD, Dittmann-Balcar A, Schepker R, Eggers C, Zerbin D: Auditory event-related potentials (ERPs) and mismatch negativity (MMN) in healthy children and those with

- attention-deficit or tourette/tic symptoms. *Biol Psychol* 43,163-185 (1996) Abstract
- Origitano T, Hannigan J, Collins MA: Rat brain salsolinol and blood-brain barrier. *Brain Res* 224, 446-451 (1981)
- Ozbay F, Wigg KG, Turanli ET, Asherson P, Yazgan Y, Sandor P, Barr CL: Analysis of the dopamine beta hydroxylase gene in Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141B, 673-677(2006) Abstract
- Pauls DL, Raymond CL, Stevenson JM, Leckman JF: A family study of Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet* (1991) Abstract
- Pauls DL, Leckman JF, Cohen DJ: Familial relationship between Gilles de la Tourette's syndrome, attention deficit disorder, learning disabilities, speech disorders, and stuttering. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 32, 1044-1050 (1993)
- Pearce JMS: Doctor Samuel Johnson: 'the great convulsionary' a victim of Gilles de la Tourette's syndrome. *J R Soc Med* 87, 396-399 (1994)
- Pedroarena C und Llinas R: Dendritic calcium conductances generate high-frequency oscillation in thalamocortical neurons. *Proce Natl Acad Sci USA* 94, 724-728 (1997)
- Perlmutter SJ, Garvey MA, Castellanos X, Mittleman BB, Giedd J, Rapoport JL, Swedo SE:
A Case of Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections. *Am J Psychiatry* 155, 1592-1598 (1998)
- Peterson BS und Klein JE: Neuroimaging of Tourette's syndrome neurobiological substrate. *Child Adolesc Psychiatric Clin North Am* 6, 343-364 (1997)
- Peterson BS, Skudlarski P, Anderson AW, Zhang H, Gatenby JC, Lacadie CM, Leckman JF, Gore JC: A functional magnetic resonance imaging study of tic suppression in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 55, 326-333 (1998)
- Peterson BS, Staib L, Scahill L, Zhang H, Anderson C, Leckman JF, Cohen DJ, Gore JC, Albert J, Webster R: Regional brain and ventricular volumes in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 58, 427-440 (2001)
- Peterson BS, Thomas P, Kane MJ, Scahill L, Zhang H, Bronen R, King RA, Leckman JF, Staib L: Basal Ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 60, 415-424 (2003)

- Pingoud A und Urbanke C: Arbeitsmethoden der Biochemie. 1. Aufl., de Gruyter, Berlin; New York, 1997
- Pirker W und Brücke T: SPECT in der Diagnostik von Parkinson-Syndromen. J Neurol Neurosurg Psychiatr 5, 9-20 (2004)
- Plessen KJ, Wentzel-Larsen T, Hugdahl K, Feineigle P, Klein J, Staib LH, Leckman JF, Bansal R, Peterson BS: Altered Interhemispheric Connectivity in Individuals With Tourette's Disorder.
Am J Psychiatry 161, 2028-2037(2004)
- Plessen KJ, Grüner R, Lundervold A, Hirsch JG, Xu D, Bansal R, Hammar A, Lundervold AJ, Wentzel-Larsen T, Lie SA, Gass A, Peterson BS, Hugdahl K: Reduced white matter connectivity in the corpus callosum of children with Tourette syndrome. J Child Psychol Psychiatry 47, 1013-1022 (2006)
- Price RA, Kidd KK, Cohen DJ, Pauls DL, Leckman JF: A twin study of Tourette syndrome. Arch Gen Psychiatry 42, 815-820 (1985)
- Pringsheim T, Sandor P, Lang A, Shah P, O'Connor P: Prenatal and Perinatal Morbidity in Children with Tourette Syndrome and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. J Dev Behav Pediatr Mar 23 [Epub ahead of print] (2009) Abstract
- Quist RF: Genetics of Childhood Disorders: XXIII. ADHD, Part 7: The Serotonin System. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 40, 253-256 (2001)
- Riedel M, Straube A, Schwarz MJ, Wilske B, Müller N: Lyme disease presenting as Tourette's syndrome. Lancet 351, 418-419 (1998)
- Riggin RM, McCarthy MJ, Kissinger PT: Identification of salsolinol as a major dopamine metabolite in the banana. J Agric Food Chem 24, 189-191 (1976)
- Robertson MM: Diagnosing Tourette syndrome: is it a common disorder? J Psychosom Res 55, 3-6 (2003)
- Robertson MM: Attention deficit hyperactivity disorder, tics and Tourette's syndrome: the relationship and treatment implications. A commentary. Eur Child Adolesc Psychiatry 15, 1-11 (2006)
- Roessner V, Becker A, Banaschewski T, Freeman RD, Rothenberger A: Developmental psychopathology of children and adolescents with Tourette syndrome - impact of ADHD. Eur Child Adolesc Psychiatry 16 Suppl 24-35 (2007a)

- Roessner V, Becker A, Banaschewski T, Rothenberger A: Executive functions in children with chronic tic disorders with/without ADHD: new insights. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 16, Supp1, 36-44 (2007b)
- Roessner V, Becker A, Banaschewski T, Rothenberger A: Psychopathological profile in children with chronic tic disorder and co-existing ADHD: additive effects. *J Abnorm Child Psychol* 35, 79-85 (2007c) Abstract
- Rothenberger A: Wenn Kinder Tics entwickeln. 1.Aufl., Fischer, Stuttgart 1991
- Rothenberger A, Banaschewski T, Roessner V: Tic-Störungen. In: Herpertz-Dahlmann B, Franz Resch F, Michael Schulte-Markwort M, Andreas Warnke A: *Entwicklungspsychiatrie: Biopsychologische Grundlagen und die Entwicklung psychischer Störungen*. 2. Aufl., Kapitel 5.8 694-718, Schattauer, Stuttgart, 2007
- Rothenberger A, Roessner V, Banaschewski T, Leckman JF: Co-existence of tic disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder-recent advances in understanding and treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 16, 1-4 (2007)
- Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Boyd S, Marsden CD: Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Exp Physiol* 176, 159–200 (1991)
- Saka E, Graybiel AM (2003) Pathophysiology of Tourette's syndrome: striatal pathways revisited. *Brain Dev* 25, 15–19 (2003)
- Salenius S und Hari R: Synchronous cortical oscillatory activity during motor action. *Curr Opin Neurobiol* 13, 678–684 (2003)
- Sanberg PR, Fogelson HM, Manderscheid PZ, Parker KW, Norman AB, McConville BJ: Nicotine gum and haloperidol in Tourette's syndrome. *Lancet* 1, 592 (1988)
- Sanberg PR, McConville BJ, Fogelson HM, Manderscheid PZ, Parker KW, Blythe MM, Klykylo WM, Norman AB: Nicotine potentiates the effects of haloperidol in animals and in patients with Tourette. *Biomed Pharmacother* 43, 19-23 (1989)
- Sandler M, Carter SB, Hunter KR, Stern GM: Tetrahydroisoquinoline alkaloids: in vivo metabolites of l-dopa in man. *Nature* 241, 439-443 (1973)
- Sasaoka T, Kaneda N, Niwa T, Hashizume Y, Nagatsu T: Analysis of salsolinol in human brain using high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Chromatogr* 428, 152-155 (1988)

- Scahill LD, Leckman JF, Marek KL: Sensory phenomena in Tourette's syndrome. *Adv Neurol* 65, 273-280 (1995)
- Scharf JM, Moorjani P, Fagerness J, Platko JV, Illmann C, Galloway B, Jenike E, Stewart SE, Pauls DL: Lack of association between SLITRK1var321 and Tourette syndrome in a large family-based sample. *Neurology* 70, 1495-1496 (2008)
- Schlösser R: Erfassung von Neurotransmitterinteraktionen mit PET und SPECT durch pharmakologische Challenge-Paradigmen. *Nervenarzt* 71,8-18 (2000)
- Schöpf C und Bayerle H: Zur Frage der Biogenese der Isochinolin-Alkaloide. *Ann Chem* 513, 190-202 (1934)
- Scholz A und Rothenberger A: *Mein Kind hat Tics und Zwänge*. 2. Aufl., Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen (2003)
- Scholz J, Klingemann I, Moser A: Increased systemic levels of norsalsolinol derivatives are induced by levodopa treatment and do not represent biological markers of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75, 634-636 (2004)
- Schultz RT, Carter AS, Gladstone M, Scahill L, Leckman JF, Peterson BS, Zhang H, Cohen DJ, Pauls D: Visual-motor integration functioning in children with Tourette syndrome. *Neuropsychology*. 12, 134-145 (1998)
- Schwedt G, *Chromatographische Trennmethoden*, 3. Aufl., Thieme, Stuttgart, 1994
- Serra-Mestres J, Ring HA, Costa DC, Gacinovic S, Walker Z, Lees AJ, Robertson MM, Trimble MR: Dopamine transporter binding in Gilles de la Tourette syndrome: a [¹²³I]FP-CIT/SPECT study. *Acta Psychiatr Scand* 109, 140-146 (2004)
- Segawa M: Neurophysiology of Tourette's syndrome: pathophysiological considerations. *Brain Dev* 25, Suppl 1, 62-69 (2003)
- Shapiro AK und Shapiro E: *Tourette Syndrome: Clinical aspects, treatment, and etiology*. *Seminars in Neurology* 2, 373-385 (1982)
- Shapiro E, Shapiro AK, Fulop G, Hubbard M, Mandeli J, Nordlie J, Phillips RA: Controlled study of haloperidol, pimozide, and placebo for the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 46, 722-730 (1989)
- Siebecker F: *Nachweis und Bedeutung von Salsolinol in Liquor und Urin von Patienten mit Morbus Parkinson*. Med. Diss. Lübeck, 1999

- Silver AA und Sanberg PR: Transdermal nicotine patch and potentiation of haloperidol in Tourette's syndrome. *Lancet* 342, 182 (1993)
- Simonic I, Nyholt DR, Gericke GS, Gordon D, Matsumoto N, Ledbetter DH, Ott J, Weber JL: Further evidence for linkage of Gilles de la Tourette syndrome (GTS) susceptibility loci on chromosomes 2p11, 8q22 and 11q23-24 in South African Afrikaners. *Am J Med Genet* 105, 163-167 (2001) Abstract
- Singer HS, Butler IJ, Tune LE, Seifert WE Jr, Coyle JT: Dopaminergic dysfunction in Tourette syndrome. *Ann Neurol* 12, 361-366 (1982)
- Singer HS, Hahn IS, Moran TH. Abnormal dopamine uptake sites in postmortem striatum from patients with Tourette's syndrome. *Ann Neurol* 30, 558-562 (1991)
- Singer HS: Neurobiology of Tourette syndrome. *Neurol Clin North Am* 15, 357-378 (1997)
- Singer HS, Szymanski S, Giuliano J, Yokoi F, Dogan AS, Brasic JR, Zhou Y, Grace AA, Wong DF: Elevated intrasynaptic dopamine release in Tourette's syndrome measured by PET. *Am J Psychiatry* 159, 1329-1336 (2002) Abstract
- Singer HS und Minzer K: Neurobiology of Tourette's syndrome: concepts of neuroanatomic localization and neurochemical abnormalities. *Brain & Development*, 25, 70-84 (2003)
- Singh DN, Howe GL, Jordan HW, Hara S: Tourette's syndrome in a black woman with associated triple X and 9p mosaicism. *J Natl Med Assoc* 74, 675-682 (1982)
- Skowronek MH, Laucht M, Hohm E, Becker K, Schmidt MH: Interaction between the dopamine D4 receptor and the serotonin transporter promoter polymorphisms in alcohol and tobacco use among 15-year-olds. *Neurogenetics* 7, 239-246 (2006)
- Snider LA, Seligman LD, Ketchen BR, Levitt SJ, Bates LR, Garvey MA, Swedo SE: Tics and problem behaviors in schoolchildren: prevalence, characterization, and associations. *Pediatrics* 110, 331-336 (2002)
- Song Y, Xu J, Hamme A, Liu YM: Capillary liquid chromatography-tandem mass spectrometry of tetrahydroisoquinoline derived neurotoxins: a study on the blood-brain barrier of rat brain. *J Chromatogr A* 1103, 229-234 (2006)
- Sprenger J, Institoris H: Der Hexenhammer 1487, aus dem Lateinischen übertragen und eingeleitet von Schmidt JWR, in: Des Hexenhammers zweiter Teil, 3. Aufl., 110-113, Deutscher Taschenbuchverlag, München 1985
- Staley D, Wand R, Shadz G: Tourette disorder: a cross-cultural review. *Compr Psychiatry*

38, 6-16 (1997)

- Stamenkovic M, Schindler SD, Asenbaum S, Neumeister A, Willeit M, Willinger U, de Zwaan M, Riederer F, Aschauer HN, Kasper S: No change in striatal dopamine re-uptake site density in psychotropic drug naive and in currently treated Tourette's disorder patients: a [(123)I]-beta-CIT SPECT-study. *Eur Neuropsychopharmacol* 11, 69-74 (2001)
- State MW, Grealley JM, Cuker A, Bowers PN, Henegariu O, Morgan TM, Gunel M, DiLuna M, King RA, Nelson C, Donovan A, Anderson GM, Leckman JF, Hawkins T, Pauls DL, Lifton RP, Ward DC: Epigenetic abnormalities associated with a chromosome 18(q21-q22) inversion and a Gilles de la Tourette syndrome phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A*.100, 4684-4689 (2003)
- Stevens H: Gilles de la Tourette and his Syndrome by Serendipity. *Am J Psychiatry* 128, 489-492 (1971)
- Stöber G, Hebebrand J, Cichon S, Brüss M, Bönisch H, Lehmkuhl G, Poustka F, Schmidt M, Remschmidt H, Propping P, Nöthen MM: Tourette syndrome and the norepinephrine transporter gene: results of a systematic mutation screening. *Am J Med Genet* 88, 158-163 (1999)
- Strölin Benedetti M, Belloti V, Pianezzola E, Moro E, Carminati P, Dostert P: Ratio of R and S enantiomers of salsolinol in food and human urine. *J Neural Transm* 77, 47-53 (1989a)
- Strölin Benedetti M, Dostert P, Carminati P: Influence of food intake on the enantiomeric composition of urinary salsolinol in man. *J Neural Transm* 78, 43-51 (1989b)
- Sukhodolsky DG, Scahill L, Zhang H, Peterson BS, King RA, Lombroso PJ, Katsovich L, Findley D, Leckman JF: Disruptive behavior in children with Tourette's syndrome: association with ADHD comorbidity, tic severity, and functional impairment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42, 98-105 (2003)
- Sukhodolsky DG, Leckman JF, Rothenberger A, Scahill L: The role of abnormal neural oscillations in the pathophysiology of co-occurring Tourette syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*16, 51-59 (2007)
- Suzuki K, Mizuno Y, Yoshida M: Selective inhibition of complex I of the brain electron transport system by tetrahydroisoquinoline, *Biochem Biophys Res Comm* 162, 1541-1545 (1989)
- Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, Dow S, Zamkoff J, Dubbert BK, Lougee L: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders

associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 155, 264-271 (1998)

- Taylor LD, Krizman DB, Jankovic J, Hayani A, Steuber PC, Greenberg F, Fenwick RG, Caskey CT: 9p monosomy in a patient with Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology* 41, 1513-1515 (1991) Abstract
- The Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetic: A Complete Genome Screen in Sib Pairs Affected by Gilles de la Tourette Syndrome. *Am J Hum Genet* 65, 1428-1436 (1999)
- Thomalla G, Siebner HR, Jonas M, Bäumer T, Biermann-Ruben K, Hummel F, Gerloff C, Müller-Vahl K, Schnitzler A, Orth M, Münchau A. *Brain*. Structural changes in the somatosensory system correlate with tic severity in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain* 132, 765-777 (2009) Abstract
- Thompson M, Comings DE, Feder L, George SR, O'Dowd BF: Mutation screening of the dopamine D1 receptor gene in Tourette's syndrome and alcohol dependent patients. *Am J Med Genet* 81, 241-244 (1998)
- Thümen A, Behnecke A, Qadri F, Bäuml E, Thümen A, Behnecke CA, Qadri F, Bäuml E, Moser A. N-Methyl-Norsalsolinol, a putative dopaminergic neurotoxin, passes through the blood-brain barrier in vivo. *Neuroreport* 13, 25-28 (2002)
- Thümen A, Behnecke A, Qadri F, Moser A: N-Methyl-Norsalsolinol modulates serotonin metabolism in the rat caudate nucleus: correlation with behavioural changes. *Int J Neuropsychopharmacol* 6, 35-40 (2003)
- Thull U, Kneubühler S, Gaillard P, Carrupt PA, Testa B, Altomare C, Carotti A, Jenner P, McNaught K: Inhibition of monoamine oxidase by isoquinoline derivatives. Qualitative and 3D-quantitative structure-activity relationships. *Biochem Pharmacol* 50, 869-77 (1995)
- Tourette G: La maladie des tics convulsifs, *la Semaine Medicale*, 19, 153-156 (1899),
als pdf unter: <http://www.baillement.com/gilles-de-la-tourette.html> (Tag des Zugriffs 12.01.09)
- Trendelenburg AU, Klebroff W, Hein L, Starke K: A study of presynaptic α_2 -autoreceptors in α_2A/D -, α_2B - and α_2C -adrenoceptor-deficient mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 364, 117-130 (2001)

- Trepel M: Neuroanatomie, U&F, 2. Aufl.1999
- Valente WA, Talbert RJA, Hallett JP, Mackowiak PA: Caveat Cenans! Am J Med 112, 393-398 (2002)
- van Veldhuizen MJ, Feenstra MG, Heinsbroek RP, Boer GJ: In vivo microdialysis of noradrenaline overflow: effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists measured by cumulative concentration-response curves. Br J Pharmacol Chemo 109, 655-660 (1993)
- van Wattum PJ, Chappell PB, Zeltermann D, Scahill LD, Leckman JF: Patterns of response to acute naloxone infusion in Tourette's syndrome. Mov Disord 15, 1252-1254 (2002) Abstract
- van Woerkom TC, Roos RA, van Dijk JG: Altered attentional processing of background stimuli in Gilles de la Tourette syndrome: a study in auditory event-related potentials evoked in an oddball paradigm. Acta Neurol Scand 90, 116-123 (1994) Abstract
- Verkerk AJ, Mathews CA, Joosse M, Eussen BH, Heutink P, Oostra BA: CNTNAP2 is disrupted in a family with Gilles de la Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder. Genomics 82, 1-9 (2003) Abstract
- Vetulani J, Nalepa I, Antkiewicz-Michaluk L, Sansone M: Opposite effect of simple tetrahydroisoquinolines on amphetamine- and morphine-stimulated locomotor activity in mice. J Neural Transm 108, 513-526 (2001)
- Vetulani J, Antkiewicz-Michaluk L, Nalepa I, Sansone M: A possible physiological role für cerebral tetrahydroisoquinolines. Neurotox Res 5, 147-155 (2003) Abstract
- Voderholzer U, Müller N, Haag C, Riemann D, Straube A: Periodic limb movements during sleep are a frequent finding in patients with Gilles de la Tourette's syndrome. J Neurol 244, 521-526 (1997)
- Wang HS und Kuo MF: Tourette's syndrome in Taiwan: an epidemiological study of tic disorders in an elementary school at Taipei County. Brain Dev 25, 29-31 (2003)
- Ward LM: Synchronous neural oscillations and cognitive processes. Trends Cogn Sci 7, 553-558 (2003)
- Wendland JR, Kruse MR, Murphy DL: Functional SLITRK1 var321, varCDfs and SLC6A4 G56A variants and susceptibility to obsessive-compulsive disorder. Mol Psychiatry 11, 802-804 (2006)
- Wolf SS, Jones DW, Knable MB, Gorey JG, Lee KS, Hyde TM, Coppola R, Weinberger

- DR: Tourette syndrome: prediction of phenotypic variation in monozygotic twins by caudate nucleus D2 receptor binding. *Science* 273, 1225-1227(1996)
- Wong DF, Singer HS, Brandt J, Shaya E, Chen C, Brown J, Kimball AW, Gjedde A, Dannals RF, Ravert HT, Wilson PD, Wagner HN Jr: D2-like dopamine receptor density in Tourette syndrome measured by PET. *J Nucl Med* 38, 1243-247 (1997)
- Wong DF, Ricaurte G, Gründer G, Rothman R, Naidu S, Singer H, Harris J, Yokoi F, Villemagne V, Szymanski S, Gjedde A, Kuhar M: Dopamine transporter changes in neuropsychiatric disorders. *Adv Pharmacol* 42, 219-223 (1998)
- Wong DF, Brasić JR, Singer HS, Schretlen DJ, Kuwabara H, Zhou Y, Nandi A, Maris MA, Alexander M, Ye W, Rousset O, Kumar A, Szabo Z, Gjedde A, Grace AA: Mechanisms of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in Tourette syndrome: clues from an in vivo neurochemistry study with PET. *Neuropsychopharmacology* 33, 1239-1251 (2008) Abstract
- Woods DW, Piacentini JC, Walkup JT: Treating Tourette Syndrome and Tic Disorders. A Guide For Practitioners. In: Leary J, Reimschisel T, Singer H: Understanding Tourette Syndrome. Genetic and Neurobiological Bases for Tourette Syndrome. 1. Aufl., 58-85, The Guilford Press, New York 2007
- Yamamoto BK, Novotney S: Regulation of Extracellular Dopamine by the Norepinephrine Transporter. *J Neurochem* 71, 274-280 (1998)
- Yeh CB, Lee CH, Chou YH, Chang CJ, Ma KH, Huang WS: Evaluating dopamine transporter activity with ^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT in drug-naïve Tourette's adults. *Nucl Med Commun* 27, 779-784 (2006)
- Yoon DY, Rippel CA, Kobets AJ, Morris CM, Lee JE, Williams PN, Bridges DD, Vandenberg DJ, Shugart YY, Singer HS: Dopaminergic polymorphisms in Tourette syndrome: association with the DAT gene (SLC6A3). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B, 605-610 (2007a) Abstract
- Yoon DY, Gause CD, Leckman JF, Singer HS: Frontal dopaminergic abnormality in Tourette syndrome: a postmortem analysis. *J Neurol Sci* 255, 50-56 (2007b)
- Yordanova J, Dumais-Huber C, Rothenberger A: Coexistence of tics and hyperactivity in children: no additive at the psychophysiological level: *Int J Psychophysiol* 21, 121-133 (1996)
- Yordanova J, Dumais-Huber C, Rothenberger A, Woerner W: Frontocortical activity in children with comorbidity of tic disorder and attention-deficit hyperactivity disorder.

Biol Psychiatry 41, 5
85-594 (1997)

- Ziemann U, Netz J, Szelényi A, Hömberg V: Spinal and supraspinal mechanisms contribute to the silent period in the contracting soleus muscle after transcranial magnetic stimulation of human motor cortex. *Neurosci Lett* 156, 167-171 (1993)
- Ziemann U, Lönnecker S, Paulus W: Inhibition of human motor cortex by ethanol. A transcranial magnetic stimulation study. *Brain* 118, 1437-1446 (1995)
- Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W: The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res* 109, 127-135 (1996a)
- Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W: Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 40, 367-378 (1996b)
- Ziemann U, Paulus W, Rothenberger A: Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry* 154, 1277-1284 (1997)
- Zohar AH, Ratzoni G, Pauls DL, Apter A, Bleich A, Kron S, Rappaport M, Weizman A, Cohen DJ: An epidemiological Study of obsessive-compulsive disorder and related disorders in Israeli adolescents. *Acad Child Adolesc Psychiatry* 31, 1057-1061 (1992)

X. Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. A. Moser für die Überlassung des Themas und die interessante Aufgabenstellung dieser Arbeit, sowie die wissenschaftliche Betreuung.

Ebenso danke ich dem ehemaligen Direktor der Klinik für Neurologie Prof. Dr. D. Kömpf für den zur Verfügung gestellten Arbeitsplatz.

Herrn Prof. Dr. V. Rössner, Frau Prof. Dr. Dipl.-Psych. S. Walitza und Dr. F. Riederer danke ich für die Rekrutierung der Patienten und Kontrollpersonen, sowie die Aufarbeitung und Bereitstellung der gewonnenen Proben. Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. V. Rössner für die Einladung in die Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universität Göttingen, die hilfreiche Unterstützung bei Fragen und das erste Korrekturlesen der Arbeit.

Herrn Dr. E. Bäuml danke ich zudem für die schnelle Herstellung der chemischen Substanz N-Methyl-Norsalsolinol.

Ich danke weiterhin Herrn Dipl.-Ing. T. Piskol für seine Hilfe in Computerfragen, sowie Herrn Dr. A. Sprenger, der kilometerlange Tabellen zu vermeiden wusste.

Den Mitarbeitern des Labors für Neurobiochemie danke ich für die vielen Anregungen, die bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit unentbehrlich waren, ganz besonders aber danke ich Frau K. Schnackenberg für die schnelle und kompetente Hilfe bei diversen Problemen und Frau G. Brunk für ihre ansteckende gute Laune.

Ich danke ganz besonders meinem Mentor Herrn Prof. K.-F. Klotz für seine Ratschläge und seine Unterstützung.

Danke auch an meine ehemalige Doktorandenkollegin Katharina Gramm für die endlosen Stunden, die wir gemeinsam mit Messen und Pipettieren zugebracht haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt zudem Herrn Prof. Dr. W. Solbach und Frau Dipl.-Psych. Karen Siekmann, ohne die diese Arbeit nie geschrieben worden wäre und allen voran natürlich meiner tollen Familie Michaela, Laurette und Hermann Korte für das

Korrekturlesen und den mentalen Rückhalt, genauso wie Marianne und Heribert Wehry, allen voran aber meinem wunderbaren Mann Roman Wehry, der mir mit seiner unermüdlichen Geduld, Hartnäckigkeit und guten Laune die größte Unterstützung während der gesamten Zeit war.

XI. Lebenslauf

Caroline Korte
 Hasselbachplatz 2 39104 Magdeburg
 Email: caroline.korte@med.ovgu.de

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 02.05.1976 Nationalität: deutsch

Geburtsort: Neuilly sur Seine

Bildungsweg

- | | |
|---------------|--|
| 10/08 - 04/09 | Promotionssemester |
| 10/00 - 04/09 | Medizinstudium an der Universität zu Lübeck
Ärztliche Approbation 28.05.2008 |
| 10/97 - 10/00 | Ausbildung zur Kinderkrankenschwester am Clemenshospital in Münster
sowie an den DRK-Kliniken Westend in Berlin |
| 09/94 - 09/97 | Musikstudium (Fach AKA) an der Musikhochschule in Lübeck,
künstlerisches Diplom im Fach Violine bei Prof. Zachar Bron |
| 1994 | Erwerb der allgemeinen Hochschulreife mit bilinguaem Abitur
(französisch) |
| 1982 - 1994 | Grundschule und Gymnasium, Münster |

Arbeitserfahrung

- | | |
|------------|---|
| 01/08/2009 | Assistenzärztin in dem Institut für Medizinische Mikrobiologie,
Universitätsklinikum Magdeburg A..ö.R. |
|------------|---|

Forschung

- | | |
|-------|---|
| 05/03 | Aufnahme der Dissertation in der Neurologie unter Prof. Dr. med. A.
Moser zum Thema " Nachweis und Bedeutung von
Tetrahydroisochinolininen im Urin von Patienten mit Tic-Störungen" |
|-------|---|