

# Genetik des Tourette-Syndroms

Johannes Hebebrand, Birgit Klug, Helmut Remschmidt

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Philipps-Universität Marburg

## Zusammenfassung

Das Tourette Syndrom stellt eine Tic-Störung dar, die durch das Vorkommen von sowohl motorischen als auch vokalen Tics gekennzeichnet ist. Die Tics müssen über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr aufgetreten sein. Zusätzlich wird gefordert, daß die Tics vor dem 18. Lebensjahr einsetzen. Die im Vergleich zu anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen relativ einfach zu erfassende Symptomatik hat dazu geführt, daß bereits relativ früh Familienstudien zur Klärung des Erbgangs unternommen wurden. Während zunächst von einem polygenen Erbgang ausgegangen wurde, ist in den letzten zehn Jahren ein autosomal dominanter Erbgang favorisiert worden, wobei eine variable Expressivität des putativen Tourette-Gens angenommen wurde. Neueste Befunde sprechen jedoch eher gegen diese Annahme. Molekulargenetische Untersuchungen haben sich bislang auf Kandidatengene des dopaminergen Systems konzentriert, wobei keine eindeutigen Befunde erzielt werden konnten. Ein systematischer Genomscreen ist unter Heranziehung von Familien mit zwei betroffenen Kindern aktuell im Gange.

## Schlüsselwörter

Tics, Zwangsstörung, Assoziationsstudien

## Summary

*Tourette's disorder is a tic disorder that is characterized by multiple motor and vocal tics. The tics have to persist for at least a year; in addition, the DSM IV diagnostic criteria require that the disorder sets in prior to age 18. Family and molecular studies have been initiated rather early in comparison to other neuropsychiatric disorders. Segregation patterns initially suggested that Tourette's disorder is inherited in a polygenic fashion. However, over the past ten years the notion that this tic disorder follows an autosomal dominant mode of inheritance received considerable attention. A variable expression of the putative gene was assumed. Recent findings have cast doubt upon the assumed dominant inheritance. Molecular studies have concentrated on candidate genes of the dopaminergic system. As of today definite results have not been obtained. A systematic genome screen using the affected sib-pair approach is presently being carried out; results will be available soon.*

## Keywords

*Tics, obsessive-compulsive disorder, association studies*

Das Tourette-Syndrom stellt eine von vier im DSM-IV, dem amerikanischen Klassifikationssystem für psychiatrische Erkrankungen, definierten Tic-Störungen dar. Charakteristischerweise kommen beim Tourette-Syndrom sowohl motorische als auch vokale Tics vor, die über mindestens ein Jahr persistieren müssen (Tabelle 1). Im Rahmen einer chronischen Tic-Störung kommen entweder nur motorische oder nur vokale Tics vor, die ebenfalls über mindestens ein Jahr hinweg bestehen müssen. Tic-Störungen, die nur einige Monate anhalten, werden als transiente Tic-Störungen bezeichnet; bei Persistenz über einen Zeitraum von 12 Monaten oder mehr muß dann entweder eine chronische Tic-Störung oder das Tourette-Syndrom diagnostiziert werden. Letztlich sind noch „Nicht Näher Bezeichnete Tic-Störungen“ zu erwähnen, die sich üblicherweise auf solche Tic-Erkrankungen beziehen, die sich nach dem 18. Lebensjahr manifestieren.

Motorische Tics sind gekennzeichnet durch unwillkürliche Bewegungen einzelner Muskelgruppen (einfache motorische Tics) oder mehrerer Muskelgruppen (komplexe motorische Tics). Vokale Tics beziehen sich auf unwillkürliche Lautäußerungen, wobei die Koprolalie als eine Extremvariante anzusehen ist. Hierbei werden unwillkürlich obszöne Laute oder Wörter ausgestoßen. (Tabelle 2)

Das Tourette-Syndrom beginnt in 90% aller Fälle vor dem 10. Lebensjahr. Typischerweise treten um das 6. bis 7. Lebensjahr erstmalig Augenzwinkern

**Tab 1 Diagnostische Kriterien für Tourette-Störung nach DSM IV**

- A. Multiple motorische Tics sowie mindestens ein vokaler Tic treten im Verlauf der Krankheit auf, jedoch nicht unbedingt gleichzeitig (Tics sind plötzliche, schnelle, sich wiederholende, unrythmische und stereotype motorische Bewegungen oder Lautäußerungen).
- B. Die Tics treten mehrmals täglich (gewöhnlich anfallsweise) entweder fast jeden Tag oder intermittierend im Zeitraum von über einem Jahr auf. In dieser Zeit gab es keine tiefer Phase, die länger als drei aufeinanderfolgende Monate andauerte.
- C. Die Störung führt zu starker innerer Anspannung oder verursacht in bedeutsamer Weise Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.
- D. Der Beginn liegt vor dem 18. Lebensjahr.
- E. Die Störung geht nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (z. B. Stimulantien) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors (z. B. Huntingtonsche Erkrankung oder postvirale Enzephalitis) zurück.

**Tab 2 Beispiele für motorische und vokale Tics**

motorische Tics	vokale Tics
Augenblinzeln	Hüsteln
Augenzwinkern	Räuspern
Grimassieren	Grunzen
Kopfrucken	Bellen
Kopfschütteln	Schneuzen
Schulterzucken	Piepsen
Rumpftics	Summen
Hand- und Armdrehungen	Schreie
Berührtics	Echolalie
Echopraxie	Koprolalie
Koprxaxie	

und -blinzeln auf. Im weiteren Verlauf kommt es zunächst zu weiteren Tics im Gesichts-, Kopf- und Schulterbereich. Letztlich können die Tics auch die Extremitäten und den Rumpf betreffen. Der erste vokale Tic manifestiert sich in der Regel innerhalb von zwei Jahren nach Beginn der Tic-Störung. Im Einzelfall können aber auch vokale Tics den motorischen vorausgehen. Charakteristischerweise verändert sich die Lokalisation, die Art und die Intensität der jeweiligen Tics im Verlauf der Zeit. Meist lassen sich bei Betroffenen Situationen eruieren, die zu einer Verstärkung bzw. zu einer Abschwächung der Tic-Symptomatik führen. So geben beispielsweise viele Betroffene an, daß konzentriertes Arbeiten oder eine Fokussierung der Aufmerksamkeit auf eine spezifische Tätigkeit die Tic-Symptomatik abschwächt, während eine Verstärkung beispielsweise bei Streß oder Langesweile häufig beschrieben wird (Remschmidt und Hebebrand, 1993).

Die Definition des Tourette-Syndroms ist insofern problematisch, als der Schweregrad nur unzureichend spezifiziert ist. Leichtere Verlaufsformen werden von Außenstehenden kaum bemerkt. Hingegen stellt das Vollbild des mit zahlreichen motorischen und vokalen Tics einhergehenden Tourette-Syndroms eine schwere Erkrankung dar, die eine erhebliche psychosoziale Beeinträchtigung zur Folge hat. Gerade bei diesen Personen finden sich gehäuft zusätzlich weitere psychiatrische Erkrankungen (Zwangsstörungen, affektive Störungen und Störungen des Sozialverhal-

tens) oder Persönlichkeitsstörungen. Diese schwere Form des Tourette-Syndroms dürfte mit ca. 1 zu 10.000 bei Männern und 1 zu 30.000 bei Frauen relativ selten sein. Prävalenzraten von bis zu 1 % werden jedoch für leichte Formen des Tourette-Syndroms diskutiert. Eine Koprolalie, die früher für die Diagnosestellung gefordert wurde, findet sich nach heutigen Erkenntnissen bei lediglich ca. 5 % bis 10 % aller Personen, die die DSM-IV Kriterien erfüllen.

Schon Gilles de la Tourette ging im Rahmen seiner Erstbeschreibung der Tic-Störung im Jahre 1885 von hereditären Einflüssen aus. Bei mehreren der von ihm beschriebenen Patienten fanden sich ähnliche Symptome bei weiteren Familienangehörigen. Diese Beobachtungen gerieten jedoch mit dem Aufkommen der Psychoanalyse in Vergessenheit. Das Tourette-Syndrom bot aufgrund der nach damaliger Lehrmeinung zum Störungsbild obligat dazugehörigen Koprolalie in der Tat ein Phänomen, das nach tiefenpsychologischen Erklärungsansätzen verlangte. Erst mit der Entdeckung der therapeutisch günstigen Wirksamkeit des Haloperidols in den sechziger Jahren faßte die biologisch orientierte Forschung Fuß.

Die ersten Familienstudien zeigten, daß sowohl das Tourette-Syndrom selbst als auch chronische Tic-Störungen in Familien von Indexpatienten vorkommen. Frühe Segregationsanalysen gingen von einer polygenen bzw. multifaktoriellen Verursachung aus (Pauls et al., 1981). 1986 postu-

lierten Pauls und Leckman jedoch eine autosomal dominante Vererbung des Tourette-Syndroms. Diese Untersucher fanden in den Familien Betroffener nicht nur gehäuft Tic-Störungen sondern auch Zwangsstörungen, insbesondere bei weiblichen Angehörigen. Die Zwangsstörungen wurden als variable Expression eines putativen Tourette-Gens angesehen (Pauls et al., 1990, 1991). In der Tat gibt es Gemeinsamkeiten zwischen Zwangsstörungen und dem Tourette-Syndrom: Komplexe Tics und Zwangshandlungen lassen sich teilweise nur schwer unterscheiden; ca. ein Drittel aller Patienten mit einem Tourette Syndrom entwickelt in der Adoleszenz oder jungen Erwachsenenalter eine Zwangsstörung. Familienangehörige von Patienten mit Zwangsstörungen weisen nach neueren Untersuchungen der Gruppe um Pauls (Pauls et al., 1995) ebenfalls gehäuft Tic-Störungen auf.

Im Rahmen unserer eigenen Familienuntersuchungen fand sich bei den Angehörigen von Patienten mit Tourette-Syndrom jedoch im Gegensatz zu den amerikanischen Studien keine erhöhte Rate an Zwangsstörungen (Hebebrand et al., 1997). Die Rate entsprach mit 2% bei den Eltern dem Erwartungswert in der Allgemeinbevölkerung. Erstmals haben wir darüber hinaus eine nicht unerhebliche Rate an „Nicht Näher Bezeichneten Tic-Störungen“ (DSM III-R) diagnostiziert, wobei diese Diagnose besonders bei solchen Personen gestellt wurde, die sich nicht an den Beginn ihrer Tic-Störung vor dem 21. Lebensjahr erin-

nernten, oder die angaben, daß die Tics definitiv nach diesem Alter eingesetzt hätten. Nach den DSM III-R-Kriterien muß das Tourette-Syndrom bzw. eine chronische Tic-Störung vor dem 21. Lebensjahr manifest geworden sein. Eine eigene Segregationsanalyse mit SAGE ergab keinen Hinweis für einen Hauptgeneffekt (Seuchter et al., 1996; unveröffentlichte Daten).

Um die Rate der verschiedenen Tic-Störungen und der Zwangsstörungen mit denen einer Kontrollgruppe vergleichen zu können, wurden systematisch über unsere Poliklinik Familien um eine Teilnahme an der Studie gebeten. Ausgehend von 92 Familien, in denen der in der Poliklinik vorgestellte Indexpatient selbst kein Tourette-Syndrom aufwies, zeigte sich eine nicht unerhebliche Belastung sowohl an Tic-Störungen als auch an Zwangssphänomenen. Im Vergleich zu den zuvor analysierten 87 Familien mit Tourette-Syndrom ergab sich folgendes Bild: Die Rate an chronischen Tic-Störungen war bei den Eltern beider Gruppen überraschend ähnlich (Väter ca. 10%, Mütter ca. 5%). Das Tourette-Syndrom selbst konnte in der Kontrollgruppe lediglich bei einem Geschwister einer nicht-betroffenen Indexperson und einer Tante diagnostiziert werden. In den Tourette-Familien hatten hingegen 3 Mütter, 9 Väter, 2 Brüder, eine Tante, fünf Onkel und 2 Großeltern ein Tourette-Syndrom. Zwangssphänomene waren bei den Eltern in beiden Kollektiven annähernd gleich häufig; Zwangsstörungen waren bei den Müttern der Kontrollpersonen sogar häufiger (7% gegenüber 2%). „Nicht Näher Bezeichnete Tic-Störungen“ wurden bei Familienangehörigen der Tourette-Patienten häufiger als in der Kontrollgruppe diagnostiziert (unveröffentlichte Daten).

Zusammengenommen widersprechen diese Daten bislang vorliegenden Untersuchungen anderer Gruppen im wesentlichen aus zwei Gründen:

- 1.) Unseren Ergebnissen zufolge können Zwangsstörungen nicht als variable Expression eines putativen Tourette-Gens interpretiert werden.
- 2.) Chronische Tic-Störungen sind auch in Familien häufig, die nicht über einen Patienten mit einem Tourette-

Syndrom rekrutiert wurden.

Insofern ist es aus unserer Sicht nicht gerechtfertigt, chronische Tic-Störungen als Bestandteil des „Tourette-Spektrums“ anzusehen.

Seit Ende der achtziger Jahre sind beim Tourette-Syndrom molekulargenetische Untersuchungen durchgeführt worden. Zu nennen sind Koppungs- und Assoziationsstudien (Pakstis et al., 1991; Hebebrand et al., 1993, 1997; Nöthen et al., 1994). Insbesondere die Gruppe um Comings hat mehrere positive Assoziationsbefunde publiziert, die aber von anderen Gruppen in keinem Fall repliziert werden konnten. Letztlich muß bei kritischer Wertung festgestellt werden, daß trotz anfänglicher Euphorie aufgrund der im Vergleich zu anderen psychiatrischen Erkrankungen für relativ einfach gehaltenen Diagnosestellung und des postulierten autosomal dominanten Erbgangs rasche Erfolge bei der molekulargenetischen Analyse des Tourette-Syndroms sich nicht eingestellt haben. Eine „affected sib pair“ Studie wird bis Ende dieses Jahres abgeschlossen sein; an dieser maßgeblich von der amerikanischen Tourette Syndrome Association finanzierten Studie nehmen weltweit mehrere Gruppen teil. Die Probleme dieses Ansatzes können anhand unserer eigenen Erfahrungen verdeutlicht werden: Wir haben trotz intensiver Bemühungen nur sieben Familien – hiervon vier über die norwegische Tourette Selbsthilfegruppe – identifizieren können, in denen zwei Geschwister eindeutig die diagnostischen Kriterien für ein Tourette Syndrom erfüllen.

#### Danksagung

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft hat unsere Untersuchungen im Rahmen des DFG-Schwerpunktprogramms „Genetische Faktoren bei psychiatrischen Erkrankungen“ unterstützt.

#### Literatur

Hebebrand JH, Klug B, Seuchter SA, Wettke-Schäfer R, Deget F, Camps A, Lisch S, Hebebrand K, von Gontard A, Lemkuhl G, Poustka F, Schmidt M, Baur MP and Remschmidt H (1997) Rates for tic disorders and obsessive sympto-

matology in families of children and adolescents with Gilles de la Tourette syndrome. *J Psychiat Res* 31: 519-530

Hebebrand JH, Nöthen MM, Ziegler A, Klug B, Neidt H, Eggermann K, Lemkuhl G, Poustka F, Schmidt MH, Propping P, Remschmidt H (1997): Nonreplication of linkage disequilibrium between the Dopamine D4 receptor locus and Tourette Syndrome. *Am J Hum Genet* 61:238-239.

Nöthen MM, Hebebrand J, Knapp M, Camps A, Wettke-Schäfer, Lisch S, Cichon S, Poustka F, Lemkuhl G, Schmidt M, Remschmidt H, Propping P (1994): Association analysis of the dopamine D2 receptor gene in Tourette's syndrome using the haplotype relative risk method. *Am J Med Genet* 54:249-252.

Pakstis A,J, Heutink P, Pauls DL, Kurlan R, van de Wetering BJ, Lec kman JF, Sandkuyl LA, Kidd JR, Breedveld GJ, Castiglione CM, Weber J, Sparkes RS, Cohen DJ, Kidd KK and Oostra BA (1991): Progress in the search for genetic linkage with Tourette syndrome: an exclusion map covering more than 50% of the autosomal genome. *Am J Hum Genet* 48:281-294.

Pauls DL, Cohen DJ, Heimbuch R, Detlor J, Kidd KK (1981): Familial pattern and transmission of Gilles de la Tourette Syndrome and multiple tics. *Arch Gen Psychiatry* 38:1091-1093.

Pauls DL, Leckman JF (1986) The inheritance of Gilles de la Tourette's Syndrome and associated behaviors: evidence for autosomal dominant inheritance. *N Engl J Med* 315: 993-997

Pauls DL, Pakstis AJ, Kurlan R, Kidd KK, Leckman JF, Cohen DJ, Kidd JR, Como P, Sparkes R (1990) Segregation and linkage analyses of Tourette's Syndrome and related disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29:2195-203.

Pauls DL, Raymond CL, Stevenson JM, Leckman JF (1991): A family study of Gilles de la Tourette Syndrome. *Am J Hum Genet* 48:154-163.

Pauls DL, Alsobrook JP, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF (1991) A family study of obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 144: 76-84

Remschmidt, H., Hebebrand, J. (1993) Das Tourette-Syndrom: Eine zu selten diagnostizierte Tic-Störung? *Dt. Ärzteblatt* 90: 1805-1810

Seuchter SA, Hebebrand J, Klug B, Fimmers R, Knapp M, Remschmidt H, Baur MP and other members of the German TS Consortium: Segregation Analysis of Gilles de la Tourette's Disorder families (1996). *Am J Hum Genet*, Vol 59 (1079), abstract.

#### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Johannes Hebebrand  
 Klinische Forschergruppe  
 Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der  
 Philipps-Universität Marburg  
 Hans-Sachs-Str. 4-8  
 35039 Marburg  
 Tel 06421-28 6466  
 Fax 06421-28 3056  
 hebebran@post.med.uni-marburg.de