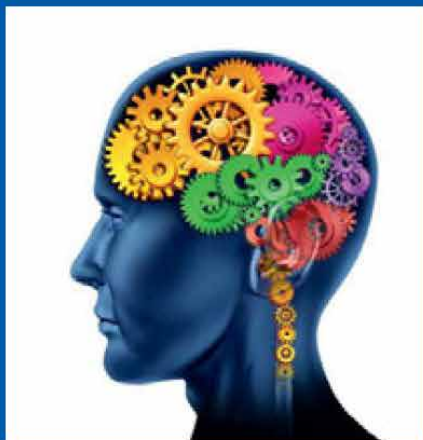


THERAPIEMÖGLICHKEITEN DES TOURETTE-SYNDROMS



Neurofeedback
Habit Reversal Training
Cannabismedikation
Botulinumtoxin-Injektionen
PANDAS-Konzept
Tiefe Hirnstimulation



Tourette-Gesellschaft Deutschland e.V.
www.tourette-gesellschaft.de

INHALTSVERZEICHNIS

- 3 Neurofeedback – eine neue Therapiemöglichkeit bei Tic-Störungen
Prof. Dr. Aribert Rothenberger, Diplompsychologe Holger Gevensleben
- 12 Sensomotorische Vorgefühle – was bewirkt das Habit Reversal Training?
Prof. Dr. Veit Roessner
- 17 Behandlung des Tourette-Syndroms mit Cannabismedikamenten
Prof. Dr. med. Kirsten Müller-Vahl
- 26 Botulinumtoxin-Injektionen zur Behandlung des Tourette-Syndroms
Prof. Dr. Alexander Münchau, Odette Schunke
- 31 Immunität, Infektion und Tourette-Syndrom
Prof. Dr. Norbert Müller
- 35 Tiefe Hirnstimulation zur Behandlung des Tourette-Syndroms
Dr. Stefanie Bokemeyer | Co-Autoren: Prof. Dr. Kirsten Müller-Vahl, Dr. Götz Lütjens

BILDNACHWEISE

- S. 17: Lars Scheimann (Doktor Hanf), 47051 Duisburg
- S. 35f: Dr. Götz Lütjens, Neurochirurgische Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover

© Tourette-Gesellschaft Deutschland e.V. (TGD)

Die Verwendung bzw. Vervielfältigung der in dieser Broschüre veröffentlichten Texte ist – auch auszugsweise – nur mit Genehmigung der TGD erlaubt.

NEUROFEEDBACK

– EINE NEUE THERAPIEMÖGLICHKEIT BEI TIC-STÖRUNGEN¹

Prof. Dr. Aribert Rothenberger, Diplompsychologe Holger Gevensleben

Warum Neurofeedback bei Tics?

Ausgangspunkt

Zur Behandlung von Tic-Störungen (TS) steht derzeit an erster Stelle die Gabe von Medikamenten wie Tiaprid, Sulpirid, Risperidon und Aripiprazol. Allerdings kann damit nicht allen Betroffenen ausreichend geholfen werden und unerwünschte Nebenwirkungen führen manchmal zum Verzicht auf diese Möglichkeit. Von daher sind auch andere Therapieoptionen gefragt (Roessner et al. 2011a).

Im Laufe der letzten zehn Jahre wurde immer deutlicher, dass Patienten mit TS trotz der Unwillkürlichkeit ihrer Tics eine gewisse bewusste als auch unbewusste Eigenkontrolle über diese Bewegungsstörung haben. Zudem hat sich Neurofeedback-Training bei ADHS bereits bewährt (Gevensleben et al. 2009, 2010; Heinrich et al. 2007) und manche der von ADHS betroffenen Kinder haben auch einen positiven Effekt auf begleitende Tics berichtet. Von daher wird derzeit eine offene Neurofeedbackstudie bei Kindern mit der Diagnose TS in Göttingen durchgeführt. Die vorläufigen Ergebnisse sind zwar ermutigend, bedürfen aber noch weiterer kontrollierter Studien (Gevensleben et al. 2008). Dies gilt umso mehr, als in der Literatur lediglich über wenige Einzelfallstudien – mit teilweise lückenhaften, unzureichenden Beschreibungen – berichtet wird (Tansey 1986, Klaasens 2007, Messerotti Benvenuti et al. 2011, Breteler et al. 2008).

Schließlich finden sich im Internet unter „Neurofeedback and TIC/Tourette“ bereits vielfältige optimistische Berichte und eingehende, werbende Therapieangebote zum Thema; und in den USA scheinen etwa sechs Prozent der TS-Patienten EEG-Biofeedback zu probieren (Kopoliti et al. 2009). Das Prinzip „Biofeedback“ scheint also auch bei TS attraktiv, wenngleich die geprüfte Erfahrung damit noch sehr mager ist.

Neurodynamik der Tics

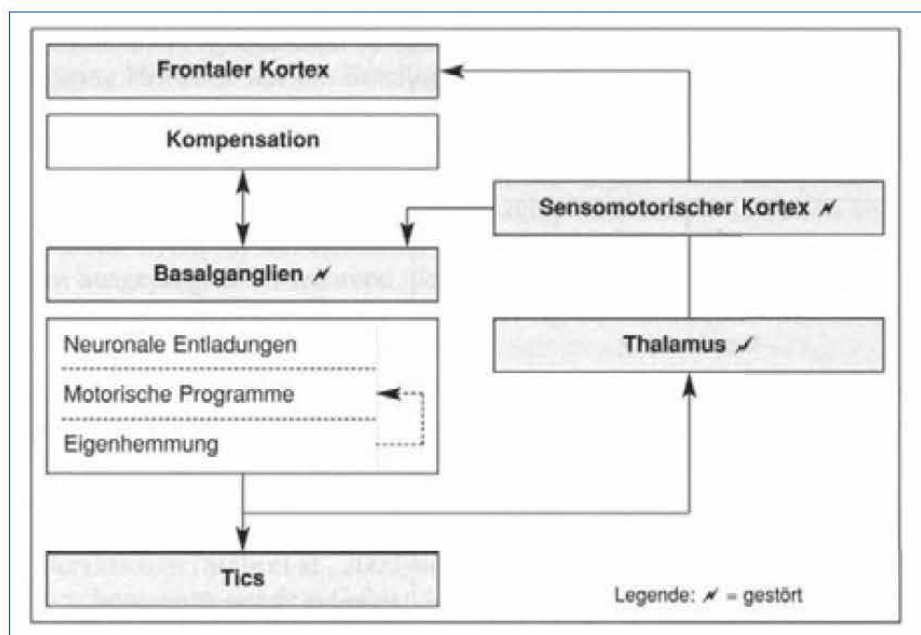
Tansey (1986) nahm an, dass bei unkontrollierbaren motorischen Überaktivitäten (z. B. epileptische Anfälle, generelle motorische Unruhe, Tics) eine erhöhte/entgleiste Funktion des sensomotorischen Hirnsystems vorliegen müsse. Also sollte ein systematisches Training der im EEG zu beobachtenden sensomotorischen Rhythmen (SMR; 12–15 Hz) dieses System wieder in eine passende Funktionsweise zurückfüh-

¹ In Anlehnung an: Rothenberger, A./Gevensleben, H.: „Selbstregulation von Tics – Optimierung durch Neurofeedback“. In: Strehl, U. (Hrsg.): *Neurofeedback – ein Arbeitsbuch*. Kohlhammer Verlag, im Druck.

ren können; mit dem Ergebnis einer verbesserten automatischen bzw. willentlichen Steuerung der Tics bei derart betroffenen Personen.

Auch wenn Tansey (1986) mit diesen Überlegungen zu eng auf sensomotorische Hirnareale blickte, so ist das Prinzip, nämlich durch Neurofeedback eine geordnete Synchronisationstätigkeit des sensomotorischen neuronalen Netzwerkes anzustreben, durchaus weiterhin gültig. Allerdings können wir das Thema mittlerweile differenzierter angehen, da wir den pathophysiologischen Hintergrund der Tic-Störungen besser verstehen und wissen, dass die Quelle für SMR wesentlich im ventrobasalen Nucleus des Thalamus liegt, von wo aus die 12–15-Hz-Oszillationen der Hirnrinde gesteuert werden (Stermann und Egner 2006).

Als Ursache einer Tic-Störung werden heute zentralnervöse sensomotorische Inhibitionsdefizite angenommen, die auf eine Beeinträchtigung thalamo-kortikaler-striataler neuronaler Netzwerke zurückgeführt werden (Leckman et al. 2006, Abb. 1). Das Ziel von Neurofeedback (NF) ist daher, die aus dem Gleichgewicht geratenen hirnelektrischen Oszillationen der thalamo-kortikalen Verbindungen wieder zu synchronisieren und so eine bessere Voraussetzung für die Verhaltenssteuerung (d. h. Tic-Regulation) zu schaffen (Rothenberger 2009).



Allgemeines Modell der Pathogenese der Tic-Störungen (Rothenberger 1991, Leckman 2006)

Selbstregulation und Hirnreifung

Kinder mit einer Tic-Störung bereiten ihre Willkürbewegung himelektrisch anders vor als ihre nicht betroffenen Altersgenossen (Roessner et al. 2011b). So muss bei Vorliegen der Tics zur Kontrolle der auszuführenden Bewegung viel mehr und gut gebündelte neuronale Aktivität des Frontalhirns eingesetzt werden. Dies ist den Patienten mit Tic-Störungen glücklicherweise möglich; eine gute Voraussetzung für eine erfolgreiche Verhaltenstherapie (Rothenberger, 1991; Döpfner und Rothenberger, 2007).

Dabei sollte man berücksichtigen, dass ein Zusammenhang zwischen der Reifung des Frontalhirns und der damit verbundenen zunehmenden Möglichkeiten kompensatorischer, Tic-hemmender Mechanismen besteht.

Im Rahmen des Trainings kognitiver Selbstregulationsfähigkeiten zur Symptomreduktion bei TS (sog. Reaktionsumkehr mit motorischen Gegenantworten gegen die Tics) kann der Behandlungsansatz mit Neurofeedback als Teil eines multimodalen Behandlungsprogramms sinnvoll sein, vor allem weil ein sofortiges Feedback und positive Verstärkung (Belohnung) darin enthalten sind (Heinrich et al. 2007). So sind Kinder mit TS in der Lage, ihre elektrische Gehirnaktivität derart zu organisieren, dass eine Symptomreduktion möglich wird. Dies geschieht entweder durch die Beeinflussung neuronaler Oszillationen (z. B. bestimmte EEG-Frequenzen im sog. Theta/Beta-Feedback) und/oder neuronaler Erregbarkeit (z. B. Amplitudenveränderung der sog. langsamen, ereignisbezogenen Hirnrindenpotentiale). Auf diese Art und Weise kann Neurofeedback nicht nur bei TS oder ADHS, sondern auch dann hilfreich sein, wenn die Symptome von TS und ADHS gleichzeitig vorliegen (sog. Komorbidität; Döpfner und Rothenberger 2007).

Dafür spricht auch, dass die CNV (Contingente Negative Variation), das ist ein hirnelektrophysiologisches Maß für neuronale Vorbereitung auf eine motorische Antwort, bei Kindern mit TS und ADHS i. d. R. eine höhere Amplitude aufweist als bei Kindern mit ADHS ohne Tics. Bei letzteren ist der klinische Erfolg eines NF-Trainings umso besser, je höher die CNV-Amplitude vor dem Training ist (Wangler et al. 2011).

Dazu passt auch, dass TS-Patienten dann, wenn sie bei einem neuropsychologischen Test eine gute Antworthemmung zeigen, in der nachfolgenden Verhaltenstherapie (mit dem Ziel einer Verbesserung der Tic-Kontrolle) ebenfalls gute Erfolge aufweisen (Deckersbach et al. 2006); d. h. beide Parameter (CNV-Amplitude und Inhibitionsfähigkeit) könnten evtl. als Vorhersagemerkmale hinsichtlich der Erfolgsaussichten von Neurofeedback eingesetzt werden.

Praktische Anregung²

Übungen

SAM („Self Regulation and Attention Management“; deutsch: Selbstregulation und Aufmerksamkeits-Steuerung) ist ein computergestütztes Neurofeedback-System, das in der Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen in Kooperation mit der Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universität Erlangen entwickelt wurde. Dieses Neurofeedback-System wird seit Ende 2000 mit dem Ziel eingesetzt, Neurofeedback als Therapiebaustein im Rahmen eines multimodalen Behandlungskonzeptes bei Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) in den klinischen Alltag zu integrieren. Bei einem Neurofeedback-Training werden mit dem Kind Strategien eingeübt, die ihm im Alltag helfen sollen, sein Verhalten besser steuern bzw. sich besser konzentrieren zu können. Beim Biofeedback werden Körperfunktionen, die normalerweise unbemerkt ablaufen, wie z. B. Muskelspannung oder Herzfrequenz, mit geeigneten Geräten gemessen und einem Probanden akustisch oder visuell rückgemeldet. Diese Rückmeldung (engl.: feedback) kann unmittelbar und kontinuierlich erfolgen. Dadurch besteht die Möglichkeit, diese Körperfunktionen wahrzunehmen und zu beeinflussen.

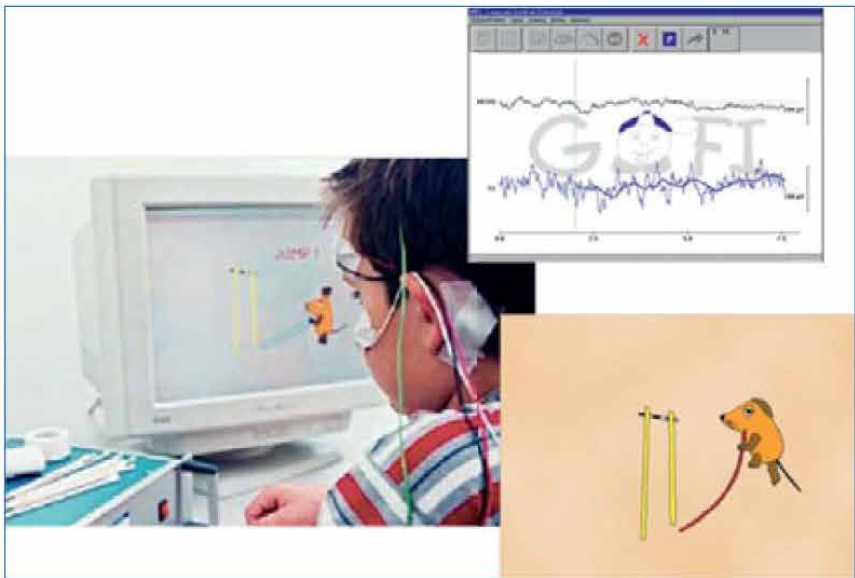


Abb. 1: Neurofeedback-Training mit „Sam“: Das Kind sitzt mit Elektroden auf dem Kopf vor einem Computer-Bildschirm (links). Es soll z.B. die Maus beim Stabhochsprung unterstützen (rechts unten). Der Therapeut kann die abgeleiteten Signale auf einem zweiten Bildschirm verfolgen (rechts oben).

2. siehe auch Elterninformation zu Neurofeedback der Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie Göttingen (Internetseite: <http://www.user.gwdg.de/~ukyk/>)

In Verbindung mit einem Computer ist es möglich, ein Biofeedback-Training in Spielform zu gestalten, so dass diese Therapiemethode sich besonders für Kinder und Jugendliche eignet. Werden Maßzahlen rückgemeldet, die die hirnelektrische Aktivität (EEG) charakterisieren, so wird diese Form von Biofeedback als EEG-Biofeedback oder auch Neurofeedback bezeichnet. Prinzipiell gibt es unterschiedliche Neurofeedback-Varianten, die sich darin unterscheiden, welche EEG-Anteile rückgemeldet bzw. trainiert werden.

Es wird besonderer Wert auf für Kinder ansprechende Feedbackanimationen gelegt:

- „Spiele“ mit der Hauptfigur „Sam“: Stabhochsprung, Klimmzüge etc.
- „Puzzles“ mit beliebigen Bildmotiven
- „Spiele“ gegen den Computer mit verschiedenen Schwierigkeitsstufen, z. B. Autorennen



Abb. links: Beispiel für ein Theta/Beta-Training: Das trainierende Kind lässt „Sam“, die Hauptfigur des Programms, auf einem Seil balancieren. Sam läuft nur, wenn die Theta-Aktivität reduziert und die Beta-Aktivität erhöht wird. Ein Schrittzähler gibt Aufschluss über die gelaufenen Schritte und damit über die erbrachte Regulationsleistung. Die Aktivität in den beiden Frequenzbändern wird über die Säulen am linken unteren Bildschirmrand rückgemeldet. Der linke Balken repräsentiert die Theta-Aktivität, der rechte Balken die Beta-Aktivität in Relation zum Baseline-Wert (waagrechte Markierung in der Mitte). Durchgänge beim Theta/Beta-Training dauern beispielsweise fünf oder zehn Minuten.

Abb. rechts: Beispiel für ein SCP-Training: Die Kugel unterhalb des Tor-Bildes, die sich in jedem Durchgang von links nach rechts bewegt, soll in Negativierungsdurchgängen nach oben und in Positivierungsdurchgängen nach unten gelenkt werden: Die vertikale Position der Kugel gibt die aktuelle SCP-Amplitude wider: Je länger die Kugel oberhalb (resp. unterhalb) der Nulllinie (gestrichelte Linie) fliegt, desto roter (resp. blauer) wird sie. Das Beispiel stellt einen Negativierungsdurchgang dar, bei dem der Junge den Torwart beim Elfmeter spielt. Bei erfolgreicher Regulation wird der Ball am Ende des Durchgangs gehalten.

Ein Durchgang beim SCP-Training dauert nur wenige Sekunden (z. B. acht Sekunden). Die eigentliche Feedback-Phase (sechs Sekunden) schließt an die zwei Sekunden dauernde Baseline-Phase (zwei Sekunden) an, in der ein Referenzwert ermittelt wird.

Tic-Studie

Vor diesem Hintergrund dürfen wir das Design (Trainingsprogramm) unserer noch laufenden Tic-Studie als praktische Anregung zum NF-Training bei Patienten mit TS stichwortartig vorstellen (weitere Angaben zur praktischen Durchführung sind ähnlich wie bei Gevensleben et al. 2009).

- Offene, vergleichende Evaluation zweier Neurofeedback-Varianten
- Ferienkurse Sommer- / Herbstferien 2007–2012
- Ziel: 46 Kinder mit chron. motor. Tic-/Tourette-Störung (DSM-IV)
- Komorbiditäten erlaubt
- SMR- vs. SCP-Training (randomisierte Zuteilung)
- Hauptzielkriterium: Häufigkeit der Tics (YTSS Einschätzungen der Eltern/YGTSS als Expertenrating)
- tägliche Einschätzung der Tic-Häufigkeit über den Verlauf von fünf Wochen vor und nach dem Training durch die Eltern, 6-Monats-Katamnese

- zwei Wochen Training in den Ferien (insgesamt 6–8 Trainingstage)
- 18–24 Trainingseinheiten (TE) à 50 Minuten, jeweils drei TE am Vormittag
- ca. 90 Minuten reines „Regulieren“, dazwischen Vor- und Nachbesprechung der Regulationsintervalle, Besprechung Transferübungen, Einsatz der Strategien im Alltag
- Transfer in den Alltag:
 1. 30 Prozent Transfer-Trials während des Trainings (von Beginn an)
 2. ‚Trockentraining‘ zu Hause (Transferübungen) während der zweiten Woche des Trainingskurses
 3. keine weiteren Neurofeedback-Kontakte nach dem Ferienkurs (aber fünf Wochen Nachbetrachtung durch Fragebogenbeurteilung der Eltern)

Das *Zwischenfazit* der vorläufigen Ergebnisse ($n = 14$ mit SMR; $n = 14$ mit SCP) ist zufriedenstellend und zeigt folgendes:

- klinisch relevante Reduzierung der Häufigkeit der Tic-Symptomatik (YGTSS) in beiden Neurofeedback-Gruppen im Prä-Post-Vergleich um ca. 20 Prozent.
- keine Unterschiede zwischen den Neurofeedback-Varianten hinsichtlich der Reduzierung der Tic-Symptomatik
- Reduzierung von Hyperaktivität und Impulsivität nur durch das SCP-Training, ebenso wie Reduzierung oppositioneller Verhaltensweisen (Konfliktneigung, geringe Frustrationstoleranz)

Schlussfolgerung und Perspektive

Die wissenschaftlich geprüfte Datenlage zu Neurofeedback und Tic-Störungen ist noch sehr mager (wenige Fallstudien, unsere offene Gruppenstudie ohne klinische Vergleichstherapie bzw. -stichprobe). Dennoch lassen alle Berichte durchaus eine ermutigende Tendenz erkennen, so dass Neurofeedback möglicherweise als verhaltenstherapeutischer Baustein im Rahmen eines multimodalen Vorgehens (z. B. neben Psychopharmakotherapie, Habit Reversal, CBIT³) seinen Platz finden dürfte.

Dabei kommt, wie auch bei der oft vergesellschafteten ADHS, den Patienten zugute, dass NF-Training zu einer besseren Selbstregulation des Verhaltens (also nicht nur der im Blick befindlichen Tics) beiträgt, indem es basale neuronale Netzwerke besser synchronisiert und höhere neuronale Netzwerke (u. a. zur Kompensation von störenden Verhaltensweisen genutzte Steuerungskapazitäten des Frontalhirns) im Hinblick auf eine effektive Ausreifung und Nutzung fördert.



Prof. Dr. med. A. Rothenberger
Kinder- und Jugendpsychiatrie / Psychotherapie
Universitätsmedizin Göttingen
Von-Siebold-Straße 5
37075 Göttingen
Tel.: 0551 / 396727
Fax: 0551 / 398120
E-Mail: arothen@gwdg.de



Holger Gevensleben
Diplompsychologe, Psychologischer Psychotherapeut
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie
Universität Göttingen
Von-Siebold-Straße 5
37075 Göttingen

3 CBIT = Comprehensive Behavioral Interventions for Tics Study (Piacentini et al. 2010)

Literatur

- Breteler, H. M. H. / Van Heeswijk, L. J. M. / Arns, M. (2008):
„Psychologische interventies bij het syndroom van Gilles de la Tourette“. In: *Tijdschrift Voor Neuropsychiatrie & Gedragsneurologie*, 7, S. 158–164.
- Deckersbach T. / Rauch, S. / Buhlmann, U. / Wilhelm, S. (2006):
„Habit Reversal versus supportive psychotherapy in Tourette’s disorder: a randomized controlled trial and prediction of treatment response“. In: *Beh Res Ther*, 44, S. 1079–1090.
- Gevensleben, H. / Roessner, V. / Rothenberger, A. (2008):
Neurofeedback: Differentielle Effekte zweier Neurofeedback-Methoden bei Kindern mit Tic- /Tourette-Störung – Evaluation im Rahmen von Trainingskursen während der Schulferien. Vortrag und Abstract beim Kongress: Wider das Stigma – ADHS, Tic und Zwang im Spiegel von Gesellschaft und Forschung. Hannover.
- Gevensleben, H. / Holl, B. / Albrecht, B. / Vogel, C. / Schlamp, D. / Kratz, O. / Studer, P. / Rothenberger, A. / Moll, H. G. / Heinrich, H. (2009):
„Is neurofeedback an efficacious treatment for ADHD? A randomised controlled clinical trial“. In: *J Child Psychol Psychiatry*, 50, S. 780–789.
- Gevensleben, H. / Holl, B. / Albrecht, B. / Schlamp, D. / Kratz, O. / Studer, P. / Rothenberger, A. / Moll, G. H. / Heinrich, H. (2010):
„Neurofeedback training in children with ADHD: 6 month follow-up of a randomized controlled trial“. In: *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 19, S. 715–724.
- Heinrich, H. / Gevensleben, H. / Strehl, U. (2007):
„Annotation: neurofeedback: train your brain to train behaviour“. In: *J Child Psychol Psychiatry*, 48, S. 3–16.
- Klaasens, B. (2007):
Case study: Neurofeedback Training for a Child with Tourette’ Syndrome Changes in EEG, behaviour and cognitive functions. Unpublished Masters thesis. Leiden.
- Kompoliti, K. / Fan, W. / Leurgans, S. (2009):
„Complementary and alternative medicine use in Gilles de la Tourette syndrome“. In: *Mov Disord*, 24, S. 2015–2019.
- Leckman, J. F. / Vaccarino, F. M. / Kalanithi, P. S. / Rothenberger, A. (2006):
„Annotation: Tourette syndrome: a relentless drumbeat – driven by misguided brain oscillations“. In: *J Child Psychol Psychiatry*, 47, S. 537–550.
- Messerotti Benvenuti, S. / Buodo, G. / Leone, V. / Palomba, D. (2011):
„Neurofeedback training for Tourette Syndrome: an uncontrolled single case study“. In: *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 36, S. 281–288.
- Piacentini, J. / Woods, D. W. / Scahill, L. / Wilhelm, S. / Peterson, A. L. / Chang, S. / Ginsburg, G. S. / Deckersbach, T. / Dziura, J. / Levi-Pearl, S. / Walkup, J. T. (2010):
„Behavior therapy for children with Tourette disorder: a randomized controlled trial“. In: *JAMA*, 303, S. 1929–1937.

- Roessner, V./Rothenberger, A./Rickards, H./Hoekstra, P. J. (2011a):
 „European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders“. In:
Eur Child Adolesc Psychiatry, 20, S. 153–4
- Roessner, V./Wittfoth, M./Schmidt-Samoa, C./Rothenberger, A./Dechent, P./
 Baudewig, J. (2011b):
*Altered motor network recruitment during finger tapping in boys with tourette
 syndrome. Human Brain Mapping*. In press, doi: 10.1002/hbm.21240
- Rothenberger, A. (1991):
Wenn Kinder Tics entwickeln. Stuttgart: Fischer.
- Rothenberger, A. (2009):
 „Brain oscillations forever – neurophysiology in future research of child psychia-
 tric problems“. In: *J Child Psychol Psychiatry*, 50, S. 79–86
- Serman, M.G./Egner, T. (2006):
 „Foundation and practice of neurofeedback for the treatment of epilepsy“. In:
Appl. Psychophysiol Biofeedback, 31, S. 21–35
- Tansey, M. A. (1986):
 „A simple and a complex tic (Gilles de la Tourette syndrome): Their response to
 EEG sensorimotor rhythm biofeedback training“. In: *Int J Psychophysiol*, 4,
 S. 91–97
- Wangler, S./Gevensleben, H./Albrecht, B./Studer, P./Rothenberger, A./
 Moll, G. H./Heinrich, H. (2011):
 „Neurofeedback in children with ADHD: Specific event-related potential fin-
 dings of a randomized controlled trial“. In: *ClinNeurophysiol*, 122, S. 942–50.

SENSOMOTORISCHE VORGEFÜHLE – WAS BEWIRKT DAS HABIT REVERSAL TRAINING?

Prof. Dr. Veit Roessner

Aktuell konzentrieren sich noch die meisten Forschungsvorhaben zu Ursachen, Mechanismen und Behandlung der Tic-Störungen auf den „Handlungsteil“, d. h. die Ausführung von Tics. Erst in den letzten Jahren richtet sich der Fokus etwas mehr auf den „Wahrnehmungsteil“, d. h. die den meisten Tics vorausgehenden sensomotorischen Empfindungen, wie z. B. das Gefühl im Hals, sich räuspern zu müssen. Doch gerade bei beiden psychotherapeutischen Verfahren zur Behandlung von Tics, dem sogenannten Habit-Reversal-Training (HR; Training zur Reaktionsumkehr) und dem Exposure with Response Prevention Training (ER; Expositionsbehandlung mit Reaktionsverhinderung) ist die Wahrnehmung der dem Tic vorausgehenden sensomotorischen Empfindungen schon immer ein wesentlicher Bestandteil. Um auch therapeutisch weitere Fortschritte auf dem Gebiet der Tic-Störungen zu erzielen, sollte mehr Forschung zum „Wahrnehmungsteil“ der Tics stattfinden.

Tic-Störungen (TS) inklusive des Gilles de la Tourette-Syndroms sind durch motorische und/oder vokale Tics gekennzeichnet. Als Tics bezeichnet man rasche, sich meist wiederholende Bewegungen, die isoliert betrachtet weder klinisch noch neurophysiologisch von normalen Bewegungen zu unterscheiden sind. Da sie allerdings verstärkt und übertrieben auftreten, können sie ab Beobachtungszeiten von 20 Sekunden oder länger als Symptom einer TS identifiziert werden (Paszek, Pollok et al. 2010). Bei Patienten mit TS lassen sich neben dem offensichtlichen Merkmal, den Tics, noch andere Phänomene beobachten, so z. B. Echophänomene (Echolalie, Echopraxie) und auch somato-sensorische Phänomene (Münchau, Thomalla et al. 2011). Wahrscheinlich schwanken nicht nur die Tics hinsichtlich Frequenz, Intensität, Lokalisation und Komplexität, sondern auch die anderen Phänomene und das typischerweise sowohl situativ, als auch im längeren Verlauf.

Oft empfindet ein Betroffener vor dem Ausführen eines Tics ein Vorgefühl, das je nach Betroffenen unterschiedlich beschrieben wird, z. B. als allgemeiner „Drang zur Bewegung“, als in der „Tic-Region verstärkt wahrgenommene Körperempfindung“ etc. Diese Vorgefühle werden oft als störend empfunden und können zu reduzierter Aufmerksamkeit und Konzentration führen, sollten sie nicht reduziert werden können, z. B. durch „ausreichende“ Ausführung des Tics. Allgemein scheinen die Vorgefühle die treibende Kraft vor den Tics zu sein. Allerdings liegt nicht immer eine eindeutige Abfolge von Vorgefühl und Tic vor. Auch berichten Betroffene von Vorgefühlen meist erst nach dem 10. Lebensjahr und damit Jahre nach dem Auftreten erster Tics (Banaschewski, Woerner et al. 2003). Inwieweit das mit einer wachsenden Introspektionsfähigkeit mit zunehmendem Lebensalter

zu tun hat, ist wie andere Fragen zu sensomotorischen Vorgefühlen noch sehr unklar.

Welche verhaltenstherapeutischen Programme zu TS gibt es?

Aktuell werden zwei unterschiedliche psychotherapeutische Verfahren zur Behandlung der TS empfohlen, da sie erfolgreich eingesetzt werden und ihre Wirksamkeit wissenschaftlich belegt ist (Verdellen, van de Griendt et al. 2011). Dabei ist das ältere Verfahren, das sogenannte Habit-Reversal-Training (HR; Training zur Reaktionsumkehr) wissenschaftlich besser untersucht und inzwischen durch ein ausführliches Manual standardisierter erlern- und anwendbar (Piacentini, Woods et al. 2010). Das jüngere Verfahren nennt sich Exposure with Response Prevention Training (ER; Expositionsbehandlung mit Reaktionsverhinderung) und konnte in Pilotstudien beim direkten Vergleich mit HR sogar eine etwas bessere Wirksamkeit zeigen (Verdellen, Keijsers et al. 2004). Allerdings gilt für alle diese Studien, dass sie extrem aufwendig sind und die einzelnen Ergebnisse mit einer gewissen Vorsicht interpretiert werden sollten, da z. T. parallel Medikamente eingesetzt werden usw.

Was haben diese Verfahren nun mit sensomotorischen Vorgefühlen zu tun?

Beide Verfahren gehen davon aus, dass sensomotorische Vorgefühle einen Tic ankündigen und man die Wahrnehmung dieser „Frühwarzeichen“ trainieren kann (Döpfner 2010).

Das HR zielt hauptsächlich darauf ab, den Tic als „angekündigte Handlung“ nicht auszuführen und sich die Reaktion „abzugewöhnen“, indem man mit dem Tic unvereinbare motorische Anspannungen trainiert. Durch dauerhaftes Training soll es zu einer Art „automatischer Gegenwehr“ kommen, sollte sich der Tic anbahnen und damit auf Dauer die Tic-Ausführung immer besser und automatischer unterdrückt werden (Roessner, Banaschewski et al. 2008).

Das ER zielt eher darauf ab, sich an die sensomotorischen Vorgefühle „zu gewöhnen“ und damit den Reiz, der zum Tic führt, zu reduzieren. Allerdings ist auch bei diesem Training eine Voraussetzung für den Erfolg, in den Therapiestunden den direkten Zusammenhang „von sensomotorisches Vorgefühl kommt und führt zur Tic-Ausführung“ durch Unterdrückung der Tic-Ausführung zu durchbrechen.

Fallbeispiel Behandlung mit Habit-Reversal-Training:

Christian A. ist elf Jahre alt und seit seinem siebten Lebensjahr am Tourette-Syndrom erkrankt. Motorische Tics treten bei ihm im Gesichts- und Schulterbereich (Augenblinzeln, Mundaufreißen, Schulterzucken) auf. Vokale Tics sind in ihrem Erscheinungsbild einfach (Räuspern, Schnüffeln) und nur leicht aus-

geprägt. Christian stört am meisten das Mundaufreißen. Er verspürt ein Kribbeln um Augen und Mund bevor der Tic des Mundaufreißens auftritt. Im ersten Schritt des HR wird Christian geschult, seine Körpergefühle (v. a. die Vorgefühle) und -reaktionen (d. h. Tics) in Verbindung mit verschiedenen Situationen (z. B. Stress oder Erholung) besser wahrnehmen und einschätzen zu können. Anschließend wird eine dem Tic des Mundaufreißens entgegenstehende (inkompatible) Reaktion überlegt. Christian übt mit Hilfe der Therapeutin, über immer längere Phasen hinweg, die inkompatible Reaktion (hier: Lippen zusammenpressen) auszuführen, wenn er die Vorgefühle im Gesicht spürt. Damit wird dem Tic des Mundaufreißens entgegengewirkt und das Auftreten dieses vermindert. Zur Übertragung des Gelernten in den Alltag soll Christian zwischen den Trainingssitzungen die Übungen auch in anderen Situationen – sprich: zu Hause, in der Schule und in der Freizeit – anwenden.

Was hat das mit Zwangssymptomen zu tun?

Bei den reinen Zwangsstörungen berichten die Betroffenen eher von einer Befürchtung bzw. Angst, die sie bestimmte Rituale ausführen lässt. Den Tics dagegen geht ein eher körperliches Gefühl voraus, z. B. vergleichbar mit dem Kitzeln in der Nase, bevor man niest. Wie andernorts mehrfach von mir herausgearbeitet, gibt es ein Kontinuum von reiner Zwangsstörung über Tics und Zwänge hin zur reinen TS (Roessner, Becker et al. 2008). Im Einzelfall ist das jeweilige Symptom auch nicht immer hundertprozentig einer der beiden Störungen zuzuordnen. Das ER hat gerade bei Zwangsstörungen gute Erfolge gezeigt und gilt dort inzwischen als psychotherapeutisches Verfahren der ersten Wahl. Daher sollte aus meiner Sicht in der näheren Zukunft der Fokus der Forschung weg von der reinen Untersuchung des „Handlungsteils“ hin zum „Wahrnehmungsteil“ verschoben werden und dabei auch die enge Nachbarschaft zu den Zwangsstörungen mit betrachtet werden. Denn aus solchen Erkenntnissen lässt sich hoffentlich noch besser verstehen und evtl. auch vorhersagen, wo beim einzelnen Betroffenen und wie psychotherapeutisch mit Erfolg angesetzt werden kann.

SENSATIOn – Studie zu sensorischen Vorgefühlen bei Kindern und Jugendlichen mit Tourette-Syndrom und/oder Zwangsstörungen

Was genau geht dem jeweiligen Verhalten (Tic und /oder Zwang) voraus? Was kann man leichter unterdrücken und was vielleicht gar nicht? Dazu wollen wir Kinder und Jugendliche untersuchen, die an einer TS, einer Zwangsstörung oder beidem leiden. Bei allen drei Untersuchungsgruppen werden wir mit modernen Methoden das Gehirn beobachten, während wir solche Vorgefühle bei den Studienteilnehmern mit drei unterschiedlichen „Aufgaben“ erzeugen.

Weitere Informationen finde Sie auf www.tourette-gesellschaft.de oder www.kjp-dresden.de. Für alle Fragen, Anregungen und natürlich auch Interesse an

der Teilnahme stehen wir unter der Telefonnummer 03 51 / 458 71 68 und der E-Mail-Adresse sensory.studiekip@uniklinikum-dresden.de zur Verfügung.



Prof. Dr. med. Veit Roessner
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie
und -psychotherapie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der
Technischen Universität Dresden
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
Tel.: 03 51 / 458 - 22 44
Fax: 03 51 / 458 - 57 54
E-Mail: veit.roessner@uniklinikum-dresden.de

Literatur

- Banaschewski, T. / W. Woerner, et al. (2003):
„Premonitory sensory phenomena and suppressibility of tics in Tourette syndrome: developmental aspects in children and adolescents“. In: *Dev Med Child Neurol*, 45(10), S. 700–703.
- Döpfner, M. (2010):
Leitfaden Tic-Störungen. Göttingen u. a.: Hogrefe.
- Münchau, A. / G. Thomalla, et al. (2011):
„Somato-sensorische Phänomene und die Rolle senso-motorischer Regelkreise beim Gilles de la Tourette Syndrom“. In: *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, 39(3), S. 161–167; quiz S. 168–169.
- Paszek, J. / Pollok, B., et al. (2010):
„Is it a tic? – Twenty seconds to make a diagnosis“. In: *Mov Disord*, 25(8), S. 1106–1108.
- Piacentini, J. / Woods, D. W., et al. (2010):
„Behavior therapy for children with Tourette disorder: a randomized controlled trial“. In: *JAMA*, 303(19), S. 1929–1937.
- Roessner, V. / Banaschewski, T., et al. (2008):
Tic-Störungen und Tourette-Syndrom. Therapie psychischer Störungen im Kindes- und Jugendalter. Ein integratives Lehrbuch für die Praxis. H. Remschmidt, F. Mattejat and A. Warnke. Stuttgart–New York: Thieme, S. 230–242.
- Roessner, V. / Becker, A., et al. (2008):
„Tic oder Zwang – eine schwierige, aber notwendige Differentialdiagnose“. In: *MMW Fortschr Med*, 150(44), S. 33–36.
- Verdellen, C. / Griendt, J. van de, et al. (2011):
„European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part III: behavioural and psychosocial interventions“. In: *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 20(4), S. 197–207.
- Verdellen, C. W. / Keijsers, G. P., et al. (2004):
„Exposure with response prevention versus habit reversal in Tourette's syndrome: a controlled study“. In: *Behav Res Ther*, 42(5), S. 501–511.



Cannabis sativa L.

BEHANDLUNG DES TOURETTE-SYNDROMS MIT CANNABISMEDIKAMENTEN

Prof. Dr. med. Kirsten Müller-Vahl

Einleitung

Seit Jahrhunderten werden in vielen Kulturen Medikamente auf Cannabisbasis zu therapeutischen Zwecken verwendet. In Europa wurden sie Ende des 19. Jahrhunderts zur Behandlung von Schmerzen, Spasmen, Asthma, Schlafstörungen, Depression und Appetitlosigkeit eingesetzt. In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts verloren diese Medikamente nahezu vollständig an Bedeutung, auch weil es – im Gegensatz zu den pharmakologischen Wirkstoffen vieler anderer Pflanzen – lange Zeit nicht gelang, die chemische Struktur der Inhaltsstoffe der Cannabispflanze (*Cannabis sativa* L.) zu ermitteln. Erst 1964 konnte (-)-trans-Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC, Dronabinol), der wichtigste Inhaltsstoff von Cannabis, chemisch definiert werden. Dies und nachfolgend die Entdeckung eines körpereigenen Cannabinoid-Systems mit spezifischen Bindungsstellen (Rezeptoren) und körpereigenen (endogenen) Botenstoffen (Transmittern) war der Beginn intensiver Forschungen zur Funktion des Cannabinoid-Systems und der klinischen Bedeutung von Medikamenten auf Cannabisbasis.

Cannabinoid-Rezeptoren und Endocannabinoide

Erst seit wenigen Jahren ist bekannt, dass sich im menschlichen Körper ein sogenanntes endogenes Cannabinoidrezeptor-System (mit Botenstoffen und Bindungsstellen) befindet, welches in vielen Aspekten anderen körpereigenen Botenstoffsystemen – etwa dem dopaminergen oder dem serotonergen System – entspricht.

So wurden körpereigene (endogene) Cannabinoid-Rezeptoren erstmals 1990 bzw. 1993 identifiziert: einerseits ein überwiegend im Gehirn gelegener CB1-Rezeptor und andererseits ein überwiegend von Zellen des Immunsystems ge-

bildeter CB2-Rezeptor. Im Jahre 1992 gelang darüber hinaus der Nachweis sogenannter endogener – d. h. vom Körper gebildeter – Botenstoffe, die eine fördernde Wirkung an den Cannabinoid-Rezeptoren entfalten (Anandamid und 2-Arachidonoylglycerol).

Im Gehirn besteht eine vielfältige Wechselwirkung zwischen dem CB1-Rezeptorsystem und zahlreichen anderen Hirnbotschaften. So führt die Aktivierung von CB1-Rezeptoren zu einer Hemmung der Freisetzung zahlreicher anderer Hirnbotschaften wie Acetylcholin, Dopamin, GABA, Histamin, Serotonin, Glutamat und Noradrenalin. Diese komplexen Wechselwirkungen erklären die Vielfalt der Wirkungen von Cannabiszubereitungen. Die psychischen Wirkungen von Cannabismedikamenten (etwa Müdigkeit und Stimmungsänderungen) sind ausschließlich auf eine Aktivierung des im Gehirn gelegenen CB1-Rezeptors zurückzuführen.

Pharmakologie von Cannabis und Cannabinoiden

Cannabis enthält neben THC, dem am stärksten psychotrop wirksamen Inhaltsstoff, eine große Zahl weiterer Cannabiswirkstoffe (Cannabinoiden) und Pflanzenstoffe. Die meisten Wirkungen von Cannabiszubereitungen beruhen allerdings auf der Wirkung von THC an den verschiedenen Cannabinoid-Rezeptoren. Neben THC sind derzeit 66 weitere Cannabiswirkstoffe bekannt, die in der Cannabispflanze in (meist geringer Konzentration) enthalten sind, darunter Cannabidiol (CBD), Cannabigerol (CBG), Cannabichromen (CBC) und Cannabinol (CBN). Cannabidiol (CBD) – das Cannabinoid, das in vielen Cannabisarten nach THC in der höchsten Konzentration vorkommt – mindert Übelkeit und wirkt entzündungshemmend.

Therapeutisches Potenzial

Cannabiszubereitungen üben eine Vielzahl therapeutischer Wirkungen aus, die sich vor allem fünf Bereichen zuordnen lassen: (1) Minderung von Schmerz, (2) Beeinflussung von Appetit und Übelkeit, (3) Verbesserung neurologischer Symptome, (4) Entzündungshemmung sowie (5) Wirkungen bei psychiatrischen Erkrankungen.

In Deutschland ist bis heute allerdings ausschließlich (seit 2011) der Cannabisextrakt Sativex® für die Behandlung der mittelschweren bis schweren, therapieresistenten Spastik bei Multipler Sklerose (MS) zugelassen. Sativex® enthält THC und CBD im Verhältnis 1 : 1.

Andere Cannabismedikamente wie Dronabinol (Marinol®) und Nabilon (Cesamet®) sind bei weiteren Indikationen im Ausland (etwa den USA und in Großbritannien), nicht aber in Deutschland, zugelassen.

Für die Behandlung des Tourette-Syndroms ist keines der derzeit verschreibungsfähigen Cannabismedikamente zugelassen.

Therapie des Tourette-Syndroms mit Cannabinoiden

In der Literatur wurde erstmals 1988 und 1993 darüber berichtet, dass einer bzw. drei erwachsene Patienten mit Tourette-Syndrom eigener Einschätzung zufolge durch das Rauchen von Marihuana eine deutliche Symptomverbesserung empfanden mit einer Abnahme der Tics, des den Tics häufig vorangehenden Vorgefühls und von Verhaltensauffälligkeiten wie Autoaggression, Aufmerksamkeitsstörung und Hypersexualität.

Eine 1998 durchgeführte standardisierte Befragung von 64 Tourette-Patienten ergab, dass von 17 Patienten, die jemals Marihuana (gelegentlich oder regelmäßig) konsumiert hatten, 14 (82 Prozent) eine Symptomverbesserung nach dem Konsum empfanden. Die Patienten berichteten über eine Abnahme oder sogar ein vollständiges Sistieren der Tics und des vorangehenden Vorgefühls sowie eine Verbesserung von Zwangssymptomen.

Bei einem einzelnen Patienten führte die Einmalgabe von 10 mg Dronabinol (THC) zu einer mehrere Stunden anhaltenden Tic-Reduktion um 80 Prozent sowie einer Verbesserung von Aufmerksamkeit und Reaktionszeit.

Diese vorläufigen Ergebnisse konnten in einer randomisierten placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie bestätigt werden, in der 12 erwachsene Patienten mit Tourette-Syndrom einmalig mit 5–10 mg THC behandelt wurden. Im Vergleich zur Placebogabe (Gabe eines Scheinmedikamentes) trat nach Gabe von THC eine signifikante Abnahme von Tics und Zwängen ein. Fünf Patienten gaben Nebenwirkungen an wie Kopfschmerz, Übelkeit, Schwindel, Angst, Licht- und Geräuschempfindlichkeit, Müdigkeit, Heiterkeit, Konzentrationsschwäche, Gangunsicherheit, Zittern, Mundtrockenheit und Hitzegefühl. Schwerwiegende oder länger anhaltende Nebenwirkungen traten nicht auf. In gleichzeitig durchgeführten neuropsychologischen Untersuchungen fanden sich nach THC-Behandlung im Vergleich zur Placebogabe keine Veränderungen hinsichtlich selektiver und geteilter Aufmerksamkeit, Langzeit-, Kurzzeit- und visuellem Gedächtnis, Lernleistung, allgemeinem Leistungsniveau, kognitiver Verarbeitungsgeschwindigkeit, Reaktionszeit, Konzentration und Depression.

Die bisher umfangreichste placebo-kontrollierte Doppelblind-Studie zur Untersuchung der Wirkung von THC auf das Tourette-Syndrom schloss 24 Patienten über einen Behandlungszeitraum von sechs Wochen ein. Selbst- wie auch Fremdbeurteilungsskalen zeigten eine signifikante Tic-Abnahme nach Behandlung mit bis zu 10 mg THC. Fünf Patienten in der THC-Gruppe (und drei in der Placebogruppe) gaben leichte Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Müdigkeit, Schwindel und Benommenheitsgefühl an. In neuropsychologischen Tests konnte keine Veränderung von unmittelbarer verbaler und visueller Gedächtnisspanne sowie geteilter Aufmerksamkeit durch THC nachgewiesen werden. Verhaltenssymptome wie Angst, Depression und Zwang blieben dieser Studie zufolge ebenfalls unbeeinflusst.

Es liegt darüber hinaus ein Fallbericht vor, in dem über günstige Behandlungsergebnisse mit einer Kombination eines Neuroleptikums (etwa Amisulprid) mit THC berichtet wird.

In einem weiteren Fallbericht wird über die erfolgreiche Behandlung eines erst 15 Jahren alten Jugendlichen berichtet, bei dem die Behandlung mit THC nicht nur zu einer Verminderung der Tics führte (nachdem zuvor zahlreiche andere Behandlungsversuche erfolglos geblieben waren), sondern auch eine Therapie mit Stimulanzen (zur Behandlung der begleitend bestehenden ADHS) ohne Exazerbation der Tics ermöglichte.

Darüber hinaus wurde in einer Einzelfalluntersuchung über einen 42 Jahre alten Mann mit Tourette-Syndrom berichtet, bei dem zahlreiche Behandlungsversuche fehl geschlagen waren, eine Behandlung mit THC (15 mg /Tag) aber zu einer deutlichen Verminderung der Tics führte. Da der Patient als Berufskraftfahrer tätig war, wurde eine umfangreiche Fahreignungsprüfung durchgeführt. Sämtliche Ergebnisse fielen während der Behandlung mit THC besser aus als ohne Therapie.

Insgesamt liegen heute zwar aufgrund von Erfahrungsberichten zahlreicher Patienten und oben genannten kleineren Studien gut begründete Hinweise darauf vor, dass Cannabismedikamente in der Behandlung von Tics wirksam sind. Zum endgültigen Wirknachweis fehlen allerdings noch größere kontrollierte Studien. Daher sind Cannabismedikamente bis heute auch nicht zur Behandlung des Tourette-Syndroms offiziell zugelassen. Allerdings werden Cannabismedikamente mittlerweile in verschiedenen (deutschen und internationalen) Behandlungsempfehlungen und Leitlinien als Behandlungsalternative für erwachsene Patienten genannt, bei denen andere Behandlungen (etwa mit Antipsychotika) unwirksam oder nicht verträglich waren.

Wie wirken Cannabismedikamente beim Tourette-Syndrom?

Die Ergebnisse zahlreicher (tier-) experimenteller Untersuchungen lassen annehmen, dass dem im Gehirn gelegenen Cannabinoid-CB1-Rezeptorsystem eine besondere Bedeutung in der Bewegungskontrolle zukommt. So finden sich CB1-Rezeptoren in besonders hoher Dichte in den Hirnregionen, die bei der Entstehung von Bewegungsstörungen (und auch dem Tourette-Syndrom) eine entscheidende Rolle spielen wie etwa den Basalganglien. Es ist weiterhin bekannt, dass CB1-Rezeptoren in komplexer Wechselwirkung mit verschiedenen anderen Botenstoff-Systemen stehen (wie Dopamin, Glutamin und GABA), denen ebenfalls eine große Bedeutung bei der Bewegungssteuerung zukommt. Es ist anzunehmen, dass insbesondere das dopaminerge und das Cannabinoid-CB1-System einer wechselseitigen Kontrolle unterliegen.

Einige wenige klinische Studien erbrachten Hinweise darauf, dass Cannabismedikamente auch in der Behandlung anderer Bewegungsstörungen wirksam sind

wie Tremor (Zittern), Dystonie und durch Medikamente hervorgerufene Überbewegungen bei der Parkinson-Erkrankung.

Bei Patienten mit Tourette-Syndrom kann einerseits angenommen werden, dass die Tic-reduzierende Wirkung indirekt vermittelt wird (etwa über eine Beeinflussung anderer Botenstoffsysteme wie dem dopaminergen System). Andererseits kann aber auch spekuliert werden, dass dem Tourette-Syndrom eine Störung im körpereigenen Cannabinoid-Rezeptorsystem zugrunde liegt und die positiven Effekte auf eine direkte Wirkung an CB1-Rezeptoren zurückzuführen sind.

Nebenwirkungen

Cannabis, Kombinationen einzelner Cannabinoide und THC weisen sehr ähnliche, wenn nicht identische Nebenwirkungen auf. Von Drogenkonsumenten wird Cannabis vor allem wegen seiner psychischen Eigenschaften geraucht, die bei Dosierungen oberhalb der individuell variablen psychotropen Schwelle eintreten. Diese akute psychische Wirkung wird im Allgemeinen als angenehm und entspannend empfunden. Oft geht sie mit einer Steigerung von Sinneswahrnehmungen einher. Das gesteigerte Wohlbefinden kann allerdings auch in ein Stimmungstief umschlagen. Auch Angst und Panik können auftreten. Weitere akute Wirkungen von Cannabiswirkstoffen sind eine Beeinträchtigung des Gedächtnisses und der geistigen Leistungsfähigkeit, eine Störung der Zeitwahrnehmung und Euphorie.

Nach wie vor wird kontrovers diskutiert, ob starker Cannabiskonsum langfristig Auswirkungen auf die geistige Leistungsfähigkeit hat. Nach derzeitigem Kenntnisstand ist davon auszugehen, dass nur ein sehr starker Konsum – wie er zu therapeutischen Zwecken kaum je eingesetzt wird – zu irreversiblen kognitiven Einbußen führt. Hingegen gilt als gesichert, dass das Risiko bei Jugendlichen (insbesondere vor der Pubertät) deutlich erhöht ist. Daher sollte eine (Langzeit-) Behandlung mit Cannabismedikamenten in diesem Alter sehr sorgfältig abgewogen werden.

Bei Personen mit entsprechender Empfindlichkeit kann der Konsum von Cannabis eine schizophrene Psychose auslösen. Bei Jugendlichen verdoppelt sich durch den Konsum von Cannabis nach gegenwärtigem Kenntnisstand das Risiko für die Entwicklung einer Schizophrenie. Eine Psychose gilt daher auch als Kontraindikation für eine Behandlung mit Cannabismedikamenten.

Häufige akute körperliche Wirkungen von Cannabismedikamenten sind Müdigkeit, Schwindel, beschleunigter Herzschlag, Blutdruckschwankungen, Mundtrockenheit, reduzierter Tränenfluss, Muskelentspannung und Steigerung des Appetits.

Es wurden bisher keine akuten Todesfälle beschrieben, die eindeutig allein auf den Konsum von Cannabis oder eine Behandlung mit Cannabismedikamenten zurückgeführt werden können.

Für viele der unter Cannabis bzw. Cannabismedikamenten eintretenden unerwünschten akuten Wirkungen – besonders Müdigkeit, Schwindel, Herz-Kreislaufwirkungen und psychische Effekte – entwickelt sich innerhalb von Tagen und Wochen eine Gewöhnung (Toleranz). Lediglich bei starkem Cannabiskonsum können nach dem abrupten Absetzen von Cannabis Entzugssymptome – die den Symptomen eine abrupten Tabakentzugs vergleichbar sind – eintreten wie innere Unruhe, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, vermehrtes Schwitzen und Appetitlosigkeit. Im Rahmen einer kontrollierten medizinischen Anwendung von Cannabismedikamenten stellen Entzugssymptome hingegen nur ausnahmsweise ein Problem dar.

Praktische Durchführung einer Behandlung des Tourette-Syndroms mit Cannabismedikamenten

Eine ärztlich überwachte Therapie mit Cannabis bzw. einzelnen Cannabinoiden kann in Deutschland gegenwärtig auf zwei verschiedenen Wegen erfolgen. Einerseits können mittels Betäubungsmittel (BTM)-Rezept folgende verschiedene Cannabiswirkstoffe verschrieben werden: (1) der Cannabiswirkstoff Dronabinol (THC) als Fertigarzneimittel (Marinol®), (2) der Cannabiswirkstoff Dronabinol (THC) als Rezepturarzneimittel, (3) der synthetische THC-Abkömmling Nabilon (Cesamet®) und (4) der Cannabisextrakt Sativex® in Form eines Sprays.

Da die verfügbaren Fertigarzneimittel mit den Wirkstoffen Nabilon (Cesamet®) und Dronabinol (Marinol®) nur im Ausland hergestellt werden, liegen die Kosten für diese Behandlung deutlich über denen einer Therapie mit einem dronabinolhaltigen Rezepturarzneimittel. Jeder Apotheker in Deutschland kann Dronabinol als Rezepturarzneimittel – entsprechend einer Rezepturvorschrift – ausgehend von einem in Deutschland hergestellten Wirkstoff als ölige oder alkoholische Tropfenlösung oder Kapseln zubereiten.

Eine Behandlung des Tourette-Syndroms mit einem dieser Cannabismedikamente setzt voraus, dass ein Arzt diese außerhalb der zugelassenen Indikation liegende („off-label“) Therapie im Rahmen eines individuellen Heilversuchs befürwortet. Zudem muss vorab die Kostenübernahme geklärt werden. Die gesetzlichen Krankenkassen lehnen derzeit eine Kostenübernahme bei Patienten mit Tourette-Syndrom – wegen der fehlenden Zulassung – oft ab. Eine Verordnung per Privatrezept zu Lasten des Patienten kann aber jederzeit erfolgen.

Andererseits kann eine medizinische Verwendung von Cannabis in Form eines Cannabisextraktes oder von Cannabiskraut erfolgen. Hierfür muss der Patient selbst bei der Bundesopiumstelle des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Ausnahmeerlaubnis beantragen nach § 3 Abs. 2 Betäubungsmittelgesetz (BtMG) zum Erwerb einer standardisierten Cannabisextraktzubereitung oder von Medizinal-Cannabisblüten zur Anwendung im Rahmen einer ärztlich begleiteten Selbsttherapie. Auf der Internetseite des BfArM finden sich

hierzu sowohl ausführliche Informationen als auch die entsprechenden Antragsformulare. Dem Antrag muss eine ärztliche Stellungnahme des Arztes beigefügt werden, der die Selbsttherapie überwachen wird. Nach Erteilung der Erlaubnis wird das im Auftrag des niederländischen Gesundheitsministeriums von einem niederländischen Unternehmen hergestellte Cannabiskraut an eine vom Patienten benannte deutsche Apotheke geliefert. Die Kosten für diese Behandlung müssen vom Patienten getragen werden. Sie liegen etwa bei einem Drittel der Kosten für eine entsprechende Therapie mit Dronabinol als Rezepturarzneimittel.

Definitionen, Medikamente und Dosierungen

- **THC** ist die Abkürzung für Tetrahydrocannabinol. Mit THC ist – wenn nicht anders kenntlich gemacht – das in der Hanfpflanze (*Cannabis sativa* L.) vorkommende natürliche (-)-trans-Isomer des Delta-9-Tetrahydrocannabinol gemeint. Es ist für die meisten pharmakologischen Wirkungen, darunter die psychischen Effekte der Pflanze, verantwortlich.
- **Dronabinol** ist der Internationale Freiname (INN) für (-)-trans-Delta-9-Tetrahydrocannabinol und wird synonym mit der Bezeichnung THC gebraucht. Dronabinol ist in Deutschland in der Anlage III BtMG eingestuft und mittels BtM-Rezept als Fertigarzneimittel (Marinol®) oder als Rezepturarzneimittel verschreibungsfähig. Eine Behandlung sollte üblicherweise einschleichend erfolgen, Beginn mit $1\text{--}2 \times 2,5\text{ mg}$ Dronabinol täglich, Steigerung alle drei bis vier Tage um $2,5\text{ mg}$ bis zum Erreichen der gewünschten Wirkung oder dem Eintritt von Nebenwirkungen (oft zwischen 10 und 20 mg/Tag). Der Apothekenabgabepreis für das Rezepturarzneimittel liegt bei etwa 400 Euro für 500 mg einer öligen Lösung.
- **CBD** oder Cannabidiol ist das wichtigste nicht-psychotrope Cannabinoid der Hanfpflanze.
- **Marinol®** ist der Markenname für ein kapsuliertes synthetisches Dronabinol-Präparat und in Dosen zu $2,5\text{ mg}$, 5 und 10 mg verfügbar. Es ist in den USA für die Behandlung der Übelkeit bei Krebschemotherapie sowie bei Appetitlosigkeit bei Gewichtsverlust von Aids-Patienten arzneimittelrechtlich zugelassen und kann auch in Deutschland verschrieben werden. Der Apothekenabgabepreis beträgt etwa 530 Euro für 60 Kapseln à $2,5\text{ mg}$ ($= 150\text{ mg}$).
- **Nabilon** ist ein synthetischer THC-Abkömmling. Es ist in Großbritannien für die Behandlung der Übelkeit bei Krebschemotherapie zugelassen. 1 mg Nabilon wirkt etwa so stark wie $7\text{--}8\text{ mg}$ Dronabinol.
- **Sativex®** ist ein alkoholischer Cannabisextrakt, der auf Dronabinol und CBD im Verhältnis $1 : 1$ standardisiert ist und mit einer Dosierpumpe in den Mund gesprüht wird. Sativex® ist das bisher einzige in Deutschland arzneimittelrechtlich zugelassene Medikament auf Cannabinoid-Basis (Behandlung der Spastik bei MS). Ein Hub enthält $2,7\text{ mg}$ THC und $2,5\text{ mg}$ CBD. Die Dosierung sollte einschleichend erfolgen, Beginn mit einem Sprühstoß Sativex® täglich,

Steigerung alle ein bis drei Tage um einen Sprühstoß bis zum Erreichen der gewünschten Wirkung oder dem Eintritt von Nebenwirkungen. Die zugelassene maximale Tageshöchstdosis für Sativex® beträgt 12 Sprühstöße/Tag. Der Apothekenabgabepreis beträgt etwa 600 Euro für die N1-Packung mit drei 10-Milliliter-Fläschchen mit insgesamt 810 mg THC.

Weitere Informationen im Internet:

Internationale Arbeitsgemeinschaft für Cannabismedikamente (IACM):
<http://www.cannabis-med.org>

Bundesopiumstelle:
<http://www.bfarm.de>



Prof. Dr. med. Kirsten Müller-Vahl
Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Tel.: 05 11 / 5 32 35 51 oder - 52 58
Fax: 05 11 / 5 32 31 87
E-Mail: mueller-vahl.kirsten@mh-hannover.de

Weiterführende Literatur

1. Müller-Vahl, K. R. / Kolbe, H. / Schneider, U. / Emrich, H. M. (1998): „Cannabinoids: Possible role in pathophysiology of Gilles de la Tourette-syndrome“. In: *Acta Psychiat Scand*, 98, S. 502–506.
2. Müller-Vahl, K. R. / Schneider, U. / Prevedel, H. / Theloe, K. / Kolbe, H. / Daldrup, T. / Emrich, H. M. (2003): „Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial“. In: *J Clin Psychiatry*, 64, S. 459–465.
3. Müller-Vahl, K. R. / Schneider, U. / Koblenz, A. / Jöbges, M. / Kolbe, H. / Daldrup, T. / Emrich, H. M. (2002): „Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial“. In: *Pharmacopsychiatry*, 35, S. 57–61.
4. Müller-Vahl, K. R. (2003): „Cannabinoids reduce symptoms of Tourette's syndrome“. In: *Expert Opin Pharmacother*, 4, S. 1717–25.
5. Curtis, A. / Clarke, C. E. / Rickards, H. E. (2009 Oct 7): „Cannabinoids for Tourette's Syndrome“. In: *Cochrane Database Syst Rev*, (4), CD006565.
6. Müller-Vahl, K. (2010): *Tourette-Syndrom und andere Tic-Erkrankungen*. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
7. Grotenhermen, F. (Hrsg.) (2004): *Cannabis und Cannabinoide: Pharmakologie, Toxikologie und therapeutisches Potenzial*. 2. vollst. überarb. Auflage. Bern: Huber.
8. Grotenhermen, F. / Reckendrees, B. (2006): *Die Behandlung mit Cannabis und THC*. Nachtschatten Verlag.

BOTULINUMTOXIN-INJEKTIONEN ZUR BEHANDLUNG DES TOURETTE-SYNDROMS

Prof. Dr. Alexander Münchau, Odette Schunke

Herr S. leidet seit seinem sechsten Lebensjahr anhaltend, aber in der Intensität schwankend, unter motorischen und vokalen Tics. Momentan haben sich seine Tics wieder verstärkt. Besonders quält ihn aktuell ein ausgeprägter Nacken-Tic: Vor allem bei Stress und in Zeiten der inneren Anspannung verspürt er den inneren Drang, seinen Kopf seitlich verdrehend nach links in den Nacken zu werfen. Obwohl Herr S. diesen wie auch andere Tics teils über Minuten hinweg gut unterdrücken kann, verstärkt sich hierdurch ein inneres Dranggefühl zunehmend und gewinnt am Ende doch Überhand, sodass Herr S. nachgeben muss und den Kopf mit einer seitlichen Verdrehung in den Nacken wirft. Dies führt oft zu starken Nackenschmerzen. Auch an Tagen, an denen die Tics nicht so stark ausgeprägt sind, verspürt er immer noch ein Ziehen und eine starke Verspannung im Nacken, die durch den Nacken-Tic ausgelöst wurden. Bisherige medikamentöse Behandlungen sowie Entspannungsverfahren, verhaltenstherapeutische Ansätze und Musiktherapie führten nicht zu einer ausreichenden Besserung der Nacken-Tics.

Nacken-Tics können in schweren Fällen zu Fehlhaltungen und Fehlbelastungen der Halswirbelsäule und zu einer Schädigung der Nervenwurzeln und des Rückenmarks in diesem Bereich (= zervikale Myelopathie) führen [1, 2]. Erstmals 1994 konnte in einer Studie der Nutzen des Nervengiftes Botulinumtoxin zur Behandlung von Tics belegt werden [3].

Botulinumtoxin ist ein Nervengift, das natürlicherweise durch das Bakterium *Clostridium botulinum* produziert und ausgeschieden wird. Es stellt eines der stärksten in der Natur bekannten Gifte dar [4] und führt durch Hemmung der Signalübertragung von Nerven- auf Muskelzellen zu einer Schwächung der Muskulatur (siehe Abbildung 1).

Der Name Botulinumtoxin leitet sich von dem lateinischen Begriff „botulus“ (= Würstchen) ab, da historisch gesehen viele dieser Lähmungen in Zusammenhang mit dem Genuss von Wurst- und Fleischkonserven auftraten, die aufgrund des sauerstoffarmen Milieus einen ausgezeichneten Nährboden für die Bakterien darstellen.

Botulinumtoxin wird seit Anfang der 1980er-Jahre nach erstmaligem Einsatz zur Behandlung des Schielens (= Strabismus) in der Neurologie u. a. zur Behandlung vieler Bewegungsstörungen eingesetzt [4], so z. B. der fokalen Dystonien (= an bestimmten Körperregionen lokalisierte Muskelüberaktivität mit Verkrampfung und Fehlhaltung) wie dem Schreibkrampf oder Torticollis oder der Spastik nach Schädigung von Gehirn oder Rückenmark. All diese genannten Erkrankungen sind durch eine Übererregbarkeit bzw. Überaktivität von Muskeln oder Muskelgruppen gekennzeichnet.

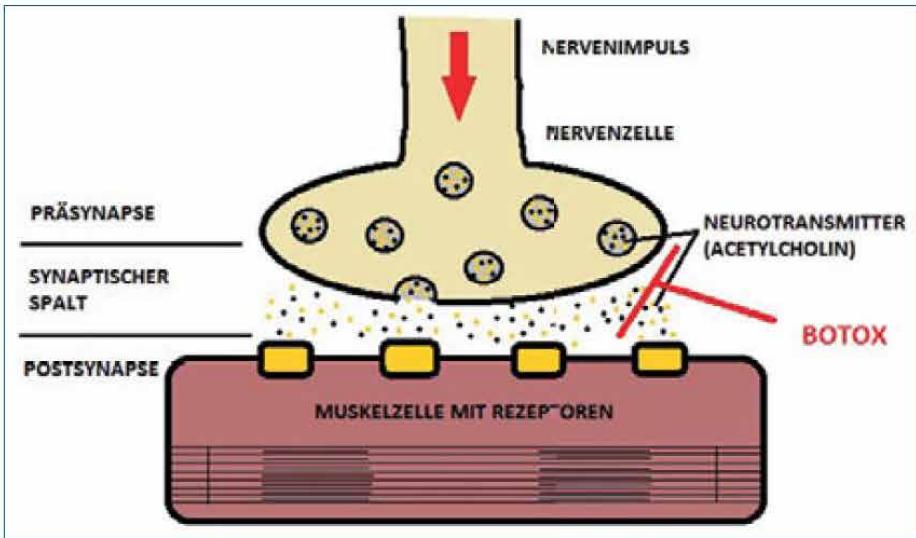


Abb. 1: Wirkungsweise des Botulinumtoxins: Hemmung der Ausschüttung des Botenstoffs Acetylcholin aus den Nervenzelle (oben). Dadurch bleibt die Erregung der Muskelzelle (unten) aus. Es kommt zur (vorübergehenden) Schwächung der Muskulatur.

Wenn Tics wenig fluktuieren, in betroffenen Körperregionen zu Schmerzen oder Fehlbelastungen der Gelenke führen, können Botulinumtoxin-Injektionen in die entsprechenden Muskeln erwogen werden.

Die Wirksamkeit von Botulinumtoxin-Injektionen bei Patienten mit dem Tourette-Syndrom wurde seit der Initialstudie von 1994 in mehreren kontrollierten Studien untersucht. Die Gruppe um Jankovic berichtete im Verlauf noch über ihre Erfahrungen mit Botulinumtoxin bei weiteren 35 Patienten mit Tourette-Syndrom [5]: In dieser Studie erfolgte die Injektion lokal und individualisiert je nach den betroffenen Muskelgruppen in die Nackenmuskeln (17 Patienten), das Gesicht (21), die Stimmbänder (4), die Unterarme (1) oder die Bauchmuskeln (1). Auf einer Wirksamkeitsskala von 0 (= „keine Verbesserung“) bis 4 (= „sehr deutliche Verbesserung“) gaben die Patienten im Mittel eine Verbesserung der Tics von 2,8 an. Die mittlere Dauer des besten Wirkeffektes lag bei 14,4 Wochen. Neben der Verbesserung der motorischen Tics beschrieben 21 von 25 Patienten mit vorangehendem Dranggefühl (84 Prozent) auch ein Abklingen oder eine deutliche Besserung dieses den Tics vorangehenden Symptoms. An Nebenwirkungen traten Kopfhalteschwäche (4), Schluckstörungen oder ein Hängen der Augenlider (je 2), Übelkeit (1) und Heiserkeit (1) auf. Diese Nebenwirkungen waren in allen Fällen jedoch nur leicht und vorübergehend vorhanden. Die Autoren schlussfolgerten, dass Botulinumtoxin-Injektionen bei Tourette-Patienten eine effektive und gut verträgliche Behandlung darstellen.

Marras und sein Forschungsteam [6] untersuchten eine Gruppe von 18 Tourette-Patienten mit einfachen motorischen Tics in einer Studie zur Wirksamkeit von

Botulinumtoxin im Vergleich zur Injektion eines Placebos (= Scheinarzneimittel). Auch hier kam es laut objektiver Kriterien zu einer signifikanten Abnahme der Tic-Häufigkeit und des vorangehenden Dranggefühls (siehe Abbildung 2). Allerdings gaben die Patienten im Mittel subjektiv keine für sie klinisch bedeutsame Gesamtverbesserung an.

Diese methodologisch gute Studie wurde allerdings im Nachhinein dafür kritisiert, dass nur eine geringe Anzahl von Muskeln unter Standardbedingungen behandelt wurde und somit bei fehlendem individuellem Zuschnitt auch nicht

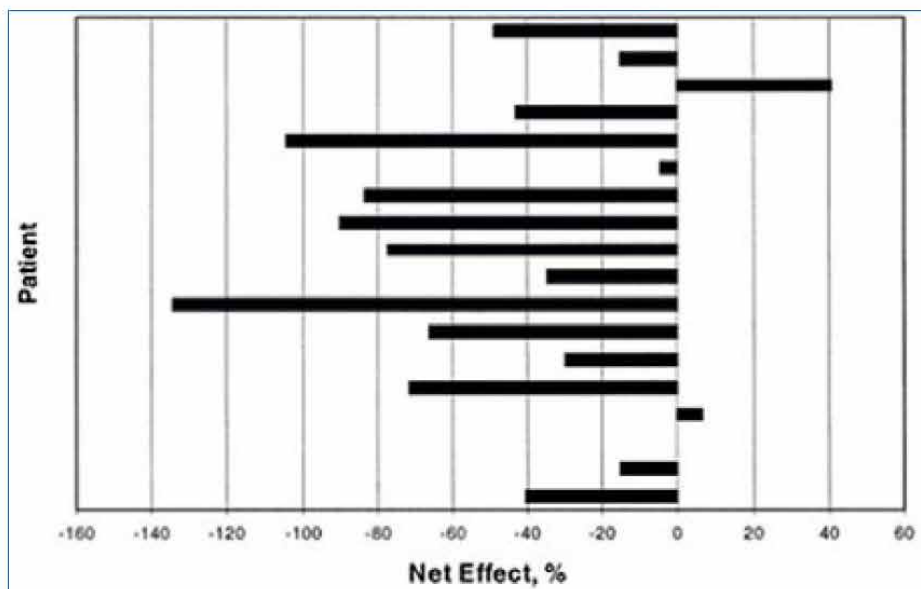


Abb. 2: Relativer Netto-Effekt (Tics pro Minute) der Botulinumtoxin-Injektionsbehandlung einzelner Patienten zwei Wochen nach der Therapie: Länge der Balken = Änderung nach den jeweiligen Injektionsbehandlungen minus Änderung nach Placebo-Injektion [13].

mit einer für den individuellen Patienten bedeutsamen Verbesserung zu rechnen gewesen sei.

In weiteren Studien konnte die Wirksamkeit von Botulinumtoxin auch auf vokale Tics und ausgeprägte Koprolalie z. B. durch Injektion der Stimmbänder gezeigt werden [7–9]. Auf der Grundlage der genannten und weiterer klinischer Studien wurde von der American Academy of Neurology 2008 offiziell die Empfehlung ausgesprochen, dass Botulinumtoxin-Injektionen als effektiv bei der Behandlung von motorischen Tics anzusehen sind und daher zur Tic-Behandlung erwogen werden können [10, 11].

In der Tourette-Spezialsprechstunde in der Klinik und Poliklinik für Neurologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf werden seit einigen Jahren regelmäßig Botulinumtoxin-Injektionsbehandlungen bei ausgewählten Patienten vor-

genommen. Die Injektionen erfolgten individuell, zugeschnitten auf das jeweilige am stärksten beeinträchtigende Tic-Repertoire. Sie haben sich bei vielen Patienten bewährt.

Auch Herr S. ist mittlerweile seit mehr als zwei Jahren erfolgreich mit Botulinum-toxin behandelt worden.



Prof. Dr. med. Alexander Münchau
Stellvertreter des Klinikdirektors
Neurologische Klinik und Poliklinik
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg
Raum 02.4.046.1
E-Mail: muenchau@uke.uni-hamburg.de
Tel.: 040/7410-50134 oder -53770
Fax: 040/7410-55086



Odette Schunke
Klinik & Poliklinik für Neurologie
AG Bewegungsstörungen
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE)
Martinistraße 52
20246 Hamburg
Tel.: 040/7410-50134
E-Mail: o.schunke@uke.de

Literatur

- 1 Krauss, J. / Jankovic, J. (1996):
„Severe motor tics causing cervical myelopathy in Tourette’s syndrome“. In: *Mov Disord*, 11, S. 563–6.
- 2 Dobbs, M. / Berger, J. R. (2003):
„Cervical myelopathy secondary to violent tics of Tourette’s syndrome“. In: *Neurology*, 60, S. 1862–3.
- 3 Jankovic, J. (1994):
„Botulinum toxin in the treatment of dystonic tics“. In: *Mov Disord*, 9, S. 347–9.
- 4 Münchau, A. / Bhatia, K.P. (2000):
„Uses of botulinum toxin injection in medicine today“. In: *Br Med J*, 320, S. 161–165.
- 5 Kwak, C. / Hanna, P. / Jankovic, J. (2000):
„Botulinum toxin in the treatment of tics“. In: *Arch Neurol*, 57, S. 1190–3.
- 6 Marras, C. / Andrews, D. / Sime, E. / Lang, A. (2001):
„Botulinum toxin for simple motor tics: a randomized, double-blind, controlled clinical trial“. In: *Neurology*, 56, S. 605–10.
- 7 Trimble, M. R. / Whurr, R. / Brookes, G. / Robertson, M. M. (1998):
„Vocal tics in Gilles de la Tourette syndrome treated with botulinum toxin injections“. In: *Mov Disord*, 13, S. 617–9.
- 8 Scott, B. L. / Jankovic, J. / Donovan, D.T. (1996):
„Botulinum toxin injection into vocal cord in the treatment of malignant coprolalia associated with Tourette’s syndrome“. In: *Mov Disord*, 11, S. 431–3.
- 9 Salloway, S. / Stewart, C. F. / Israeli, L. / Morales, X. / Rasmussen, S. / Blitzer, A. / Brin, M.F. (1996):
„Botulinum toxin for refractory vocal tics“. In: *Mov Disord*, 11, S. 746–8.
- 10 Simpson, D. M., et al. (2008):
„Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology“. In: *Neurology*, 70, S. 1699–706.
- 11 Müller-Vahl, K. R. / Münchau, A. / Rothenberger, A. / Roessner, V. / Poewe, A. / Vingerhoets, F. (2012):
Tics. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.

IMMUNITÄT, INFektion UND TOURETTE-SYNDROM

Prof. Dr. Norbert Müller

Bereits seit mehreren Jahren gewinnt das PANDAS-Konzept bei Kindern mit Tics oder Zwängen an Bedeutung. Das PANDAS-Konzept besagt, dass bei einer Subgruppe von Kindern oder Jugendlichen mit Tics oder Zwängen eine Infektion mit Streptokokken ursächlich ist und eine Therapie sich daran orientieren sollte. PANDAS bedeutet „Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection“, also eine Autoimmunerkrankung des Nervensystems mit neurologischer oder psychiatrischer Manifestation im Kindes- oder Jugendalter, die mit Streptokokken-Infektion assoziiert ist. Die Kriterien, um PANDAS zu diagnostizieren, sind

1. Diagnose einer Zwangserkrankung und/oder einer Tic-Störung
2. Beginn der Erkrankung vor der Pubertät
3. Episodischer Verlauf
4. Zusammenhang zwischen Infektionen mit beta-hämolysierenden Streptokokken und Symptomverschlechterung

Ein Zusammenhang zwischen Streptokokken-Infektionen und Tics, aber auch Zwängen ist seit langem bekannt. Bereits vor der Ära der Antibiotika – der effizienten Behandlungsmöglichkeit von Streptokokken-Erkrankungen – wurden Tics und Zwänge als Residualsymptome der Chorea Sydenham beschrieben. Heute ist wegen der unkomplizierten Diagnose von Streptokokken-Infektionen und der Verfügbarkeit von Antibiotika in Industrieländern die Chorea eine seltene Erkrankung, aber gerade bei Kindern treten Tics nicht selten im Rahmen von Infektionen auf. Die diagnostischen Kriterien für PANDAS sind in Tabelle 1 dargestellt. Dafür sind neben der Diagnose der Tics oder Zwänge der Erkrankungszeitpunkt, der Verlauf und der Zusammenhang mit der Streptokokken-Infektion entscheidend.

- Diagnose einer Zwangserkrankung und/oder einer Tic-Störung
- Beginn der Erkrankung von der Pubertät
- Episodischer Verlauf
- Zusammenhang zwischen Infektionen mit beta-hämolysierenden Streptokokken und Symptomverschlechterung

Tabelle 1: Kriterien zur Diagnose von PANDAS

Keinesfalls sind die Diagnosen PANDAS und Tic-Erkrankungen bzw. Tourette-Syndrom gleichzusetzen, es wird diskutiert, dass PANDAS eine Untergruppe des Tourette-Syndroms darstellt. Forschungsgegenstand ist, inwieweit infektiöse Pathogene bei Patienten mit Tourette-Syndrom eine Rolle spielen.

Das PANDAS-Konzept wird allerdings vielfach kritisiert. Wie oben angedeutet, können neben Streptokokken auch andere pathogene Keime Tics auslösen. Das wurde

z. B. für *Mycoplasma pneumoniae*-Erreger, die häufig Lungenerkrankungen hervorrufen oder Infektionen mit *Borrelia burgdorferi* (Borrelien-Infektion), die bakterielle Form der „Zeckenerkrankung“, nachgewiesen. Deshalb würde es Sinn machen, ein Krankheitskonzept zu entwickeln, das alle potentiellen Erreger umfasst. Ein weiterer Kritikpunkt an dem PANDAS-Konzept ist, dass die Diagnose rein auf der Symptomatik in zeitlicher Verbindung mit einer Streptokokken-Infektion und dem Verlauf gestellt wird, ohne dass die Streptokokken-Infektion tatsächlich nachgewiesen wird, z. B. mittels erhöhten Antistreptokokken-Titer-Tests im Blut. Auch die Vielfalt der Symptome, nämlich die Manifestation entweder als Tic oder als Zwang oder beidem, ist schwierig. Weiterhin ist bekannt, dass mit Streptokokken assoziierte Tics oder andere Symptome nicht nur im Kindes- und Jugendalter, sondern auch bei Erwachsenen auftreten können, so wie das Tourette-Syndrom zwar im Kindes- und Jugendalter erstmals auftritt, jedoch häufig im Erwachsenenalter persistiert. Die Diagnose PANDAS hingegen ist auf Kinder und Jugendliche beschränkt.

Aus infektionsmedizinischer Sicht wird zwischen rezidivierenden (d. h. immer wieder auftretenden) akuten Infektionen, chronischen Infektionen, die häufig blande verlaufen, d. h. nur wenige Symptome aufweisen, sowie post-infektiösen Autoimmunveränderungen unterschieden. Im Rahmen von Streptokokken-Infektionen kann es außer zu akuten auch zu chronischen Infektionen und häufig – ohne ausreichende Behandlung – zu postinfektiösen Autoimmunerkrankungen, z. B. der Niere, des Herzens oder des Gehirns, kommen. Ähnliche Verläufe treten allerdings nicht nur bei Streptokokken, sondern auch im Rahmen von vielen anderen Infektionserkrankungen auf. Deshalb ist es erforderlich, Infektionen nach der Art des Auftretens und des Verlaufs zu unterscheiden.

Aufgrund dieser und anderer Kritikpunkte wurden als Alternativkonzepte z. B. das PITANDS-Konzept (pediatric infection triggered autoimmune neuropsychiatric disorders) vorgeschlagen, das berücksichtigt, dass auch andere Infektionserkrankungen ähnliche Symptome hervorrufen kann. Noch allgemeiner ist das PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome), das die Erkrankung aufgrund des akuten Beginns klassifiziert in press.

Diese Kritikpunkte und Beispiele zeigen, dass auf dem Gebiet der Rolle von Infektion, Entzündung, Tics und Tourette-Syndrom vieles im Fluss ist und unterschiedliche Konzepte intensiv diskutiert werden. Derzeit beschäftigt sich ein großes europäisches Konsortium von Tourette-Spezialisten im Rahmen eines von der Europäischen Union geförderten Projektes (EMTICS: European multicentre tics in children study) sehr intensiv mit der Rolle von Streptokokken, anderen Erregern und dem Immunsystem bei Kindern und Jugendlichen. Die Rolle des Immunsystems bei den Betroffenen ist vermutlich so zu sehen, dass das „gesunde“ Immunsystem Streptokokken und andere Erreger abwehren kann, während es im Rahmen einer „Immunschwäche“ zum

Ausbruch der akuten Infektionserkrankung, einer Chronifizierung der Infektion oder zum Entstehen eines Autoimmunprozesses kommt.

Bei aller Kontroverse um das PANDAS-Syndrom ist es keine Frage, dass Streptokokken-Infektionen bei einem Teil der Betroffenen mit Tourette-Syndrom in Kindheit, Jugend und Erwachsenenalter eine auslösende Rolle spielen. Das hat sich inzwischen auch in bis heute „experimentellen“ Immuntherapien bei Tourette-Syndrom niedergeschlagen. Während bei akuten Infektionen eine Behandlung mit Antibiotika erfolgen sollte, werden bei chronischen Tic-Erkrankungen und Verläufen von Tourette-Syndrom Therapien mit Immunglobulinen oder Plasmapherese untersucht. Experimentell sind diese Therapien deshalb, weil sie nicht ausreichend gut untersucht und medizinisch etabliert sind. Die Kosten dieser Therapien sind hoch und die Effizienz ist nicht ausreichend nachgewiesen, um sie in der täglichen Praxis durchzuführen. Vieles spricht dafür, dass diese Therapien bei Kindern und Jugendlichen besser wirksam sind als bei Erwachsenen (bei denen häufiger eine Chronifizierung der Tic-Erkrankung vorliegt). Auch eine Therapie mit antientzündlichen Medikamenten kann in Einzelfällen wirksam sein (Müller, 2004).

Das PANDAS-Konzept ist ein wichtiger und interessanter Denkanstoß in der Tourette-Forschung, der auch wichtige therapeutische Implikationen haben könnte. Während derzeit Tics in erster Linie symptomatisch mit Medikamenten wie Tiaprid, Haloperidol, Clonidin oder atypischen Neuroleptika behandelt werden, kann eine immunmodulatorische oder antibiotische Therapie bei der Untergruppe von Patienten, die eine infektiöse Ursache aufweisen, wichtig und sinnvoll sein. Eine wesentliche Aufgabe der wissenschaftlichen Forschung ist es, spezifische Merkmale zu entwickeln, mit deren Hilfe diese Untergruppe von Patienten charakterisiert werden kann, sowie die Rolle von Erregern bei Tic- und Zwangserkrankungen besser zu klären.



Prof. Dr. Norbert Müller
Komm. Direktor der
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Ludwig-Maximilians-Universität
Nußbaumstraße 7
80336 München
Tel.: 089/51 60 33 97
Fax: 089/51 60 45 48
E-Mail: Norbert.Mueller@med.uni-muenchen.de

Reference List

- Müller, N. (2004):
„Anti-inflammatory therapy with a COX-2 inhibitor in Tourette's syndrome".
In: *Inflammopharmacology*, 12, S. 271–275.
- Müller, N./Riedel, M./Blendinger, C./Oberle, K./Jacobs, E., and others (2004):
„Mycoplasma pneumoniae infection and Tourette's syndrome". In: *Psychiatry Res*, 129, S. 119–125.
- Müller, N./Riedel, M./Erfurth, A./Möller, H. J. (1997):
„Immunoglobulin therapy in Gilles de la Tourette syndrome". In: *Nervenarzt*, 68, S. 914–916.
- Perlmutter, S. J./Leitman, S. F./Garvey, M. A./Hamburger, S./Feldman, E., and others (1999):
„Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood". In: *Lancet*, 354, S. 1153–1158.
- Riedel, M./Straube, A./Schwarz, M. J./Wilske, B./Müller, N. (1998):
„Lyme disease presenting as Tourette's syndrome". In: *Lancet*, 351, S. 418–419.
- Swedo, S. E./Leckman, J. F./Singer, H. S./Rose, N. R. (2012):
Evolving from PANDAS to PANS (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome).
In press.
- Swedo, S. E./Leonard, H. L./Garvey, M./Mittleman, B./Allen, A. J., and others (1998):
„Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases". In: *Am. J. Psychiatry*, 155, S. 264–271.

TIEFE HIRNSTIMULATION ZUR BEHANDLUNG DES TOURETTE-SYNDROMS

Dr. Stefanie Bokemeyer | Co-Autoren: Prof. Dr. Kirsten Müller-Vahl, Dr. Götz Lütjens

Allgemeines zur Tiefen Hirnstimulation

Die tiefe Hirnstimulation ist eine operative Methode, welche seit über 30 Jahren weltweit erfolgreich eingesetzt wird. Zunächst wurde sie nur bei Schmerzpatienten durchgeführt. Seit 1987 wird auch der Tremor (= Zittern) bei Parkinson-Patienten mit sehr guten Ergebnissen durch die tiefe Hirnstimulation behandelt. Mittlerweile können auch andere Bewegungsstörungen (essenzieller Tremor, Dystonie) sowie in seltenen Fällen schwere psychische Erkrankungen (Zwang, Depression, Abhängigkeitserkrankungen) hierdurch therapiert werden. Von besonderem Vorteil ist die Tatsache, dass die Operation sehr nebenwirkungsarm und reversibel (s. u.) ist. Man geht davon aus, dass weltweit bisher mehr als 80.000 Patienten mit unterschiedlichen Indikationen in dieser Form behandelt wurden.

Das Schrittmacher-System

Das gesamte System besteht aus einer oder mehreren Elektroden, Verbindungskabeln und einem Stimulator. Die Elektroden werden an einer bestimmten Stelle im Gehirn platziert und stimulieren dort an ihrer Spitze das Gewebe. Sie sind mit Kabeln, welche nicht sichtbar vom Schädelknochen aus unter der Haut zum Hals und schließlich zum Schlüsselbein verlaufen, mit dem Stimulator verbunden (Bild 1). Der Stimulator liegt – wie ein Herzschrittmacher – ebenfalls unter der Haut unterhalb des Schlüsselbeins und ist von außen tastbar (Bild 2). Im Stimulator befindet sich eine Batterie, die regelmäßig überprüft und bei Bedarf ausgetauscht wird.

Über den Stimulator ist das System jederzeit von außen programmierbar. So kann es nicht nur an- und abgestellt werden, sondern es ist auch eine Einstellung der Stromstärke und der Frequenz möglich. Diese Anpassung wird für jeden Patienten individuell vorgenommen.

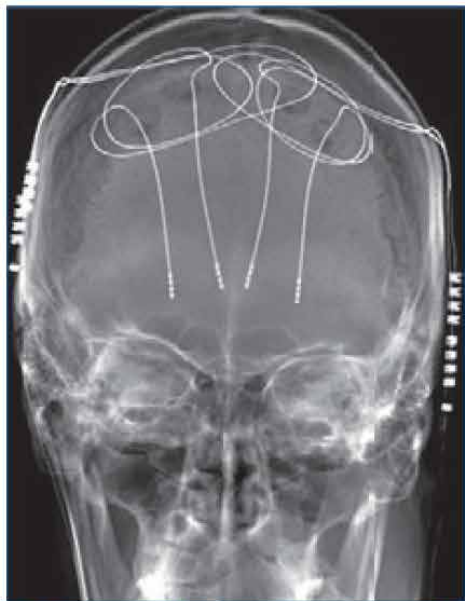


Bild 1: Röntgenbild des Kopfes mit den implantierten Elektroden



Bild 2: Röntgenbild des Brustkorbs mit den Schrittmachern unterhalb der Schlüsselbeine

Die Operation

Das System wird in zwei getrennten Operationen, die wenige Tage nacheinander stattfinden, eingesetzt. Zunächst erfolgt vor der Operation eine ausführliche neurologische und psychiatrische Untersuchung und die Durchführung einer Kernspintomographie, die für die spätere Berechnung des Zielpunktes benötigt wird.

Während der ersten Operation werden die Elektroden tief ins Gehirn implantiert (Durchmesser der Elektrode: ca. 1 mm).

Diese Operation ist prinzipiell in lokaler

Betäubung möglich, wird jedoch beim Tourette-Syndrom wegen der ausgeprägten motorischen Tics oft in Vollnarkose durchgeführt.

Die Haare werden zur Vermeidung von Infektionen vor dem Hautschnitt, welcher innerhalb der Haargrenze durchgeführt wird, entfernt. Sie wachsen in der Regel schnell nach, sodass längerfristig keine Narbe sichtbar ist.

Die Elektroden werden durch beidseitige Bohrlöcher in der Schädeldecke ins Gehirn eingebracht und an Bohrlochkappen fixiert, damit sie nicht verrutschen. Dabei ist der Kopf fest in einem Ring fixiert, damit die Elektroden präzise an die richtige Stelle eingebracht werden können (Bild 3). Direkt nach der Elektrodenimplantation erfolgt

eine bildgebende Kontrolle, um die korrekte Lage der Elektroden zu verifizieren. Die eigentliche Operationsdauer beträgt ca. vier Stunden, die ganze Prozedur inklusive Vorbereitung am Operationstag und Kontrolluntersuchungen ca. sieben Stunden.



Bild 3: Im Stereotaxie-Ring fixierter Kopf des Patienten vor der Operation

In einer zweiten Operation, welche stets in Vollnarkose durchgeführt wird, werden die Elektroden mit Verbindungskabeln unter der Haut entlang mit einem Neurostimulator, welcher direkt unter dem Schlüsselbein unter die Haut – ähnlich wie ein Herzschrittmacher – implantiert wird, verbunden. Hierzu wird ein ca. 7 cm langer Schnitt unterhalb des Schlüsselbeines gemacht. Der Schrittmacher ist von außen tastbar und kann

durch die Haut völlig schmerzfrei elektromagnetisch angesteuert und programmiert werden. Die zweite Operation dauert eine Stunde. Der Neurostimulator und die Stimulation werden regelmäßig überprüft und individuell an den Patienten angepasst. Die Batterie des Neurostimulators muss je nach Gebrauch nach etwa zwei bis vier Jahren ausgetauscht werden. Die neuesten Schrittmacher sind durch die Haut wiederaufladbar und haben eine Lebensdauer von neun Jahren.

Die Risiken der Operation sind relativ gering. In weniger als einem Prozent der Fälle kommt es zu schweren Komplikationen wie z. B. einer Hirnblutung oder einem Hirninfarkt (= Schlaganfall). Selten treten direkt durch die Stimulation ungewollte neurologische Symptome auf: Kribbelgefühle, Sprech- und Sehstörungen. Diese können in der Regel durch eine Umprogrammierung des Schrittmachers behoben werden. Ebenfalls selten sind durch das System entstehende Probleme: Entzündungen der Wunde, Kabelbruch, etc.

Falls sich durch die Operation auch langfristig keine Besserung zeigt oder unerträgliche Nebenwirkungen auftreten, kann das gesamte System nicht nur abgeschaltet, sondern auch in Lokalanästhesie wieder entfernt werden.

Bisherige Erfahrungen

Der erste Tourette-Patient wurde 1999 in den Niederlanden mit dieser Operationsmethode behandelt. Seitdem haben Experten weltweit nach Literaturangaben mehr als 75 Tourette-Patienten operiert. Es ist davon auszugehen, dass es noch viele weitere, nicht publizierte Fälle gibt. Von den 75 Patienten zeigte sich bei 71 eine Verbesserung der Symptome in unterschiedlichem Ausmaß, teilweise sogar eine vollständige Heilung. Interessanterweise besserten sich bei vielen Patienten gleichzeitig auch die Symptome von Zwangserkrankungen, Depressionen, Ängsten oder Autoaggressionen. Keine Besserung wurde bei Symptomen einer ADHS beschrieben.

Zielpunkte

Die führenden Experten sind sich bisher noch nicht einig, welcher Zielpunkt genau im Gehirn am besten für die Behandlung des Tourette-Syndroms geeignet ist. Die Lokalisation der Elektroden beruht daher auf den Erfahrungswerten bisheriger Operationen und einiger weniger wissenschaftlicher Publikationen hierzu. Die bisher am häufigsten stimulierten Gehirnregionen sind:

- Thalamus
- Globus pallidus internus

Erheblich seltener:

- Nucleus accumbens / Capsula interna

Hinsichtlich der Wirkung der Stimulation gehen Experten davon aus, dass durch die elektrische Reizung im Gehirn Regelkreise gehemmt werden, die bei Tourette-Patienten sonst überaktiv sind. Da man die Ursachen des Tourette-Syndroms aber bis heute nicht genau kennt, bleibt auch die Erklärung der Wirkung der elektrischen Stimulation zunächst unklar.

Indikation

Die Tiefe Hirnstimulation ist trotz der bisherigen erfolgreichen Operationen eine experimentelle Methode und damit bisher nur bestimmten Patienten vorbehalten. Sie kann nur bei erwachsenen Patienten angewandt werden, welche zuvor zahlreiche andere Therapieversuche mit Medikamenten erfolglos durchgeführt haben. Die Operation ist nur bei Patienten indiziert, die schwer vom Tourette-Syndrom betroffen sind und stark unter den Tics leiden. Eine weitere Voraussetzung ist, dass die Begleiterkrankungen des Patienten (z. B. Depression, Zwang etc.) über mindestens ein halbes Jahr optimal behandelt wurden. Auch sollte der Patient ein ausreichend stabiles soziales Umfeld haben, welches ihn während und nach der Operation unterstützt.

Ausblick

Es ist zu erwarten, dass sich die wissenschaftlichen Erkenntnisse hinsichtlich der Operation in naher Zukunft deutlich verbessern werden, da weltweit entsprechende Studien durchgeführt werden. Sollte die Operation tatsächlich zu einer Standardtherapie für das Tourette-Syndrom werden, so könnte die Indikation in Zukunft auch erweitert werden. Denkbare Zielgruppen könnten dann auch weniger stark betroffene Patienten oder Kinder und Jugendliche sein. Auch ist es vorstellbar, vorübergehend eine Tiefe Hirnstimulation anzuwenden. Dies könnte der Fall sein, wenn z. B. Jugendliche, die in der Pubertät in der Regel besonders viele Tics zeigen, dadurch eine Chance erhalten, die Schule weiter zu besuchen. Nach der Pubertät, wenn es zu einer deutlichen Verbesserung der Erkrankung kommt, könnte das Stimulations-system dann gegebenenfalls wieder entfernt werden.



Dr. med. Stefanie Bokemeyer
Fachärztin für Neurologie
Zentrum für Seelische Gesundheit
Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie
Psychiatrische Poliklinik
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Tel.: 05 11 / 5 32 31 09
Fax: 05 11 / 5 32 31 87
E-Mail: Bokemeyer.Stefanie@mh-hannover.de

IMPRESSUM

Herausgeber

Tourette-Gesellschaft Deutschland e.V.
c/o Frau Prof. Dr. Kirsten Müller-Vahl
Zentrum für Seelische Gesundheit
Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Tel.: 05 11 / 5 32 73 50
Fax: 05 11 / 532 73 48
E-Mail: info@tourette-gesellschaft.de
www.tourette-gesellschaft.de

Gemeinnütziger Verein
Vereinsregister VR 1884, Mannheim

Redaktion

Hermann Krämer
Vorstand TGD
Lutz Friedrichsen, Melanie Bödeker, Michele Dunlap

Stand der Forschungsarbeiten in *Therapiemöglichkeiten des Tourette-Syndroms*: Juni 2012

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. Aribert Rothenberger
Prof. Dr. Andreas Warnke
Prof. Dr. Kirsten Müller-Vahl
Prof. Dr. Alexander Münchau
Prof. Dr. Norbert Müller
PD Dr. Irene Neuner
Prof. Dr. Veit Roessner
Prof. Dr. Andrea Ludolph

Spende für die TGD

Wenn Sie die Arbeit der Tourette-Gesellschaft Deutschland e.V. unterstützen wollen, können Sie Ihre Spende auf das hier genannte Konto überweisen. Herzlichen Dank!
Tourette-Gesellschaft Deutschland e.V.
Volksbank Kur- und Rheinpfalz eG
Konto: 113158
BLZ: 54790000
IBAN: DE40547900000000113158
BIC: GENODE61SPE

Was ist von der Tourette-Forschung in den nächsten Jahren zu erwarten?

Häufig wird gefragt, warum zum Tourette-Syndrom nur so wenig geforscht werde. Erfreulicherweise verbessert sich diese Situation in Europa aktuell dramatisch. So gelang es europäischen – darunter auch verschiedenen deutschen – Tourette-Forschern innerhalb kurzer Zeit für gleich drei große wissenschaftliche Projekte eine Förderung von der EU in Höhe von mehreren Millionen Euro zu erhalten. Dies hat in den vergangenen zwei Jahren bereits dazu geführt, dass sich europäische Tourette-Forscher deutlich besser vernetzen und in der Folge neue Studien planen konnten. Gerade im Moment wird eine europaweite Studie mit dem Namen EMTICS vorbereitet, in der an mehreren Hundert Kindern und Jugendlichen untersucht werden soll, ob Streptokokken-Infekte Tic-Erkrankungen hervorrufen können. Im Mai 2012 erhielt ein europäisches Forscherteam die Zusage für ein weiteres Forschungsprojekt. Dessen Ziel ist es, die Grundlagenforschung (zur Genetik und veränderten Hirnbotschaften) mit der Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze zu verbinden.

Auch wenn noch Jahre vergehen werden, bis die Ergebnisse dieser Studien vorliegen werden, so sind dann allerdings zahlreiche neue Erkenntnisse zur Ursache und Behandlung des Tourette-Syndroms zu erwarten. So ist damit zu rechnen, dass nach Abschluss o. g. EMTICS-Studie definitiv geklärt ist, ob Streptokokken an der Entstehung von Tics beteiligt sind und ob ggf. eine Behandlung mit Antibiotika indiziert ist. Auch besteht die berechtigte Hoffnung, dass in den nächsten Jahren ein erheblicher Erkenntnisgewinn hinsichtlich der genetischen Ursachen des Tourette-Syndrom erzielt werden kann. Darüber hinaus werden in wenigen Jahren die Ergebnisse einer gerade beginnenden kontrollierten Studie zur Behandlung von Tics bei Kindern und Jugendlichen mit Aripiprazol (Abilify®) vorliegen. Bei positivem Wirknachweis ist mit einer behördlichen Zulassung von Aripiprazol zur Behandlung von Tics in Europa zu rechnen.

Prof. Dr. Kirsten Müller-Vahl



Tourette-Gesellschaft Deutschland e.V.
www.tourette-gesellschaft.de



Wir danken dem AOK-Bundesverband für die Unterstützung zur Finanzierung dieser Broschüre.